

Manual de Preguntas

4.5 Enfermedades endocrinas

Bloque de Bioquímica Clínica

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2023

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 39 | ID190

El síndrome de Cushing suprarrenal...

- A) Es más frecuente que el síndrome de Cushing hipofisario.
- B) Está causado por un exceso de producción autónoma de cortisol, que suprime el eje hipotálamo-hipofisario.
- C) Puede estar causado por un exceso de producción ectópica de ACTH.
- D) Todas las anteriores son correctas.

Justificación

La opción B es correcta porque el síndrome de Cushing suprarrenal, clasificado como ACTH-independiente, se caracteriza por una producción autónoma de cortisol por las glándulas suprarrenales. Este exceso de cortisol ejerce retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipofisario, suprimiendo la secreción de ACTH. La opción A es incorrecta, ya que el síndrome de Cushing hipofisario (enfermedad de Cushing) representa el 80-85% de los casos endógenos, siendo más frecuente que el origen suprarrenal. La opción C es falsa porque la producción ectópica de ACTH pertenece al grupo ACTH-dependiente y no al suprarrenal, que es intrínsecamente independiente de ACTH.

Explicación

El síndrome de Cushing es un estado de hipercortisolismo crónico que puede tener orígenes exógenos (iatrogénicos por glucocorticoides) o endógenos. En su forma endógena, la clasificación fundamental se basa en la dependencia o independencia de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que define dos grandes categorías fisiopatológicas con implicaciones diagnósticas y terapéuticas críticas.

1. Clasificación etiológica del hipercortisolismo endógeno:

- **Síndrome de Cushing ACTH-dependiente (80-85% de los casos):** Se caracteriza por una sobreproducción de ACTH que estimula crónicamente ambas glándulas suprarrenales, provocando hiperplasia bilateral. Este grupo incluye:
 - *Enfermedad de Cushing:* Causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH (generalmente microadenoma), que mantiene cierta sensibilidad a la retroalimentación negativa por glucocorticoides.
 - *Síndrome de secreción ectópica de ACTH:* Originado por tumores no hipofisarios (pulmonares, pancreáticos, tímicos) que producen ACTH o sus precursores de forma autónoma y completamente resistente a la retroalimentación negativa.
- **Síndrome de Cushing ACTH-independiente (suprarrenal):** Representa el 15-20% restante. Aquí, el exceso de cortisol proviene directamente de

anomalías en las glándulas suprarrenales, sin participación de ACTH. Las causas principales son:

- *Adenomas suprarrenales*: Tumores benignos que secretan cortisol de forma autónoma.
- *Carcinomas suprarrenales*: Menos frecuentes pero más agresivos.
- *Hiperplasia suprarrenal nodular*: Incluye variantes como la hiperplasia macronodular o la expresión aberrante de receptores hormonales (ej. receptores de GIP o vasopresina).

2. Fisiopatología del síndrome suprarrenal (ACTH-independiente):

La producción autónoma de cortisol por la corteza suprarrenal altera el equilibrio del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHA). El cortisol elevado actúa sobre los receptores de glucocorticoides en el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina) y ACTH mediante retroalimentación negativa. Esto resulta en niveles suprimidos o indetectables de ACTH (<5 pg/mL), un hallazgo bioquímico distintivo que diferencia este grupo del Cushing ACTH-dependiente. La autonomía implica que la secreción de cortisol no responde a los mecanismos fisiológicos de regulación, manteniéndose elevada independientemente de las necesidades del organismo.

3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial:

El cuadro clínico es común a todas las formas de hipercortisolismo e incluye obesidad centrípeta, cara de

luna llena, giba dorsal, fragilidad cutánea, hipertensión, osteoporosis e hiperglucemia. Sin embargo, la evaluación etiológica es crucial: – *Prueba de supresión con dexametasona*: En el Cushing suprarrenal, ni la dosis baja (1 mg) ni la alta (8 mg) suprimen significativamente el cortisol, debido a la autonomía glandular. – *Niveles de ACTH*: El marcador clave. Una ACTH persistentemente suprimida confirma el origen suprarrenal, mientras que niveles normales o elevados indican dependencia de ACTH (hipofisario o ectópico).

4. Errores conceptuales frecuentes:

- La producción ectópica de ACTH (opción C) pertenece al grupo *ACTH-dependiente*, no al suprarrenal. Los tumores ectópicos estimulan las suprarrenales pero no se originan en ellas.
- La frecuencia del Cushing hipofisario (enfermedad de Cushing) es muy superior a la del suprarrenal (opción A), representando la mayoría de los casos endógenos.

5. Consideraciones terapéuticas:

El tratamiento del Cushing suprarrenal es quirúrgico (adrenalectomía unilateral para tumores, bilateral para hiperplasias). Tras la cirugía, se debe monitorizar la recuperación del eje HHA, ya que la supresión prolongada puede causar insuficiencia suprarrenal transitoria. En contraste, el Cushing hipofisario requiere abordaje transesfenoidal, y el ectópico exige resección del tumor origen.

6. Condiciones simuladoras (seudo-Cushing):

Estados como alcoholismo, depresión mayor o estrés crónico pueden activar el eje HHA, elevando transitoriamente el cortisol. Sin embargo, a diferencia del Cushing suprarrenal autónomo, aquí no hay supresión del eje, y las pruebas dinámicas (ej. cortisol nocturno) suelen normalizarse al resolver la causa subyacente.

Conclusión integradora: El síndrome de Cushing suprarrenal es un modelo de autonomía endocrina donde la glándula suprarrenal 'escapa' al control central. Su comprensión requiere dominar la fisiología del eje HHA: la producción autónoma de cortisol suprime la ACTH, creando un círculo fisiopatológico cerrado. Esta independencia de la regulación hipofisaria es el sello distintivo que lo separa de otras formas de hipercortisolismo endógeno.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 40 | ID191

Entre las siguientes causas posibles de hipercalcemia NO se encuentra:

- A) Hiperparatiroidismo primario.
- B) Mieloma múltiple.
- C) Pancreatitis.
- D) Exceso de vitamina D.

Justificación

La pancreatitis no es una causa de hipercalcemia; por el contrario, típicamente se asocia con hipocalcemia debido a la saponificación de ácidos grasos en el tejido pancreático

necrótico. En contraste, las otras opciones son causas bien establecidas: el hiperparatiroidismo primario es la etiología más frecuente en pacientes ambulatorios por secreción autónoma de PTH; el mieloma múltiple produce hipercalcemia mediante osteolisis por metástasis óseas; y el exceso de vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Por tanto, la respuesta correcta es C, ya que no figura entre los mecanismos descritos para elevar el calcio sérico.

Explicación

La hipercalcemia, definida como una concentración sérica de calcio total >10.5 mg/dL o calcio iónico >5.3 mg/dL, es un trastorno electrolítico con implicaciones multisistémicas. Su fisiopatología gira en torno a tres pilares: aumento de la resorción ósea, incremento de la absorción intestinal de calcio, y disminución de la excreción renal. Analizaremos las causas principales según su prevalencia y mecanismos, con especial énfasis en las mencionadas en la pregunta.

1. Hiperparatiroidismo primario (PHPT): Constituye la causa más frecuente de hipercalcemia ambulatoria, con una incidencia de $\sim 42/100,000$ habitantes. Se caracteriza por secreción autónoma de hormona paratiroidea (PTH), generalmente por un adenoma paratiroideo solitario (80% de casos). Fisiopatológicamente, la PTH elevada activa tres vías: a) Estimulación de osteoclastos vía RANKL, aumentando la resorción ósea; b) Incremento de la reabsorción tubular renal de calcio; c) Inducción de la síntesis de calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) que potencia la absorción intestinal. El perfil bioquímico clásico muestra hipercalcemia, hipofosfatemia, PTH elevada o

inapropiadamente normal, e hipercalciuria. Curiosamente, aunque la PTH normalmente reduce la excreción urinaria de calcio, en el PHPT la hipercalcemia filtrada supera la capacidad de reabsorción tubular, generando hipercalciuria paradójica.

2. Hipercalcemia asociada a malignidad: Segunda causa global y primera en pacientes hospitalizados. El mieloma múltiple es un prototipo relevante, donde la hipercalcemia resulta de: a) Osteolisis local por infiltración metastásica en hueso, con activación osteoclástica mediante citocinas (IL-6, RANKL); b) Producción de PTHrP (proteína relacionada con PTH) en algunos casos. La PTHrP comparte homología estructural con la PTH, uniéndose al mismo receptor (PTH1R) e imitando sus acciones: estimula la resorción ósea y la reabsorción tubular de calcio, pero suprime la síntesis de calcitriol. Esto diferencia su perfil analítico del PHPT: PTH suprimida, fosfato normal o bajo, y calcitriol bajo. En el mieloma, la destrucción ósea es masiva debido a la interacción entre células plasmáticas tumorales y osteoclastos en el microambiente medular.

3. Hipervitaminosis D: Causa emergente por suplementación inadecuada. Los metabolitos de vitamina D (especialmente 25(OH)D y 1,25(OH)₂D) promueven hipercalcemia mediante: a) Aumento de la absorción intestinal de calcio (vía unión a receptores nucleares en enterocitos que inducen proteínas transportadoras como calbindina); b) Potenciación de la resorción ósea al estimular la diferenciación osteoclástica; c) Disminución modesta de la excreción renal. La hipercalcemia por vitamina D tiene dos patrones distintivos: en intoxicación por

vitamina D nativa (colecalfierol), los niveles de 25(OH)D están muy elevados (>150 ng/mL) con 1,25(OH)₂D normal o moderadamente alto; en contraste, los análogos sintéticos (como calcitriol) elevan directamente la 1,25(OH)₂D. Ambos escenarios generan hipercalcemia temprana antes que hipercalcemia, siendo un marcador de alerta.

Exclusión de la pancreatitis: La pancreatitis aguda se asocia fisiopatológicamente con HIPOCALCEMIA, no hipercalcemia. Tres mecanismos explican esto: a) Saponificación de ácidos grasos necróticos con calcio iónico, formando 'jabones cálcicos' en el retroperitoneo; b) Resistencia periférica a la PTH e hipomagnesemia concurrente; c) Disminución de la secreción de PTH por inflamación sistémica. Aunque raramente la pancreatitis crónica puede cursar con hipercalcemia si existe hiperparatiroidismo secundario por malabsorción de vitamina D, no es un mecanismo directo ni reconocido como causa primaria.

Otras causas relevantes: - Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis): Los macrófagos en los granulomas expresan 1 α -hidroxilasa, produciendo calcitriol de forma autónoma e independiente de la regulación por PTH, calcio o fosfato. - **Tirotoxicosis:** El exceso de T3/T4 aumenta la resorción ósea mediante estimulación directa de osteoclastos. - **Inmovilización prolongada:** La ausencia de carga mecánica altera el equilibrio RANKL/osteoprotegerina, favoreciendo la resorción.

Clave diagnóstica: La medición de PTH intacta es el paso inicial en el algoritmo. Una PTH elevada o inapropiadamente

normal apunta a PHPT (o variantes como hipercalcemia hipocalciúrica familiar). Una PTH suprimida orienta a causas no paratiroideas (malignidad, vitamina D, granulomatosis), requiriendo estudios adicionales como PTHrP, electroforesis de proteínas, y niveles de vitamina D. La hipercalcemia idiopática debe descartarse solo tras una evaluación exhaustiva.

Conclusión integradora: Comprender la etiología de la hipercalcemia exige analizar los ejes regulatorios del calcio: hueso (resorción/formación), riñón (excreción/reabsorción), e intestino (absorción). Mientras el hiperparatiroidismo altera el 'set point' de la PTH, las neoplasias y la vitamina D actúan independientemente de este eje. La pancreatitis destaca como una causa de hipocalcemia, confirmando su exclusión en este contexto. Este conocimiento no solo permite diagnosticar, sino anticipar complicaciones como nefrolitiasis, osteoporosis, o arritmias, guiando intervenciones oportunas.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 41 | ID192

El tratamiento de elección de la hiperplasia suprarrenal congénita es:

- A) Andrógenos.
- B) Corticoides.
- C) Estrógenos.
- D) ACTH.

Justificación

La hiperplasia suprarrenal congénita se origina por un defecto enzimático que bloquea la síntesis de cortisol, lo que desencadena una sobreproducción compensatoria de ACTH e hiperplasia suprarrenal. Esto deriva en acumulación de precursores esteroideos que se desvían hacia la síntesis excesiva de andrógenos. Los corticoides (glucocorticoides exógenos) constituyen el tratamiento de elección porque suplen el déficit de cortisol, restauran la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipofisario, suprimen la ACTH elevada y normalizan la producción de andrógenos. Administrar andrógenos o ACTH exacerbaría la virilización, mientras que los estrógenos no abordan el defecto fisiopatológico central.

Explicación

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) representa un grupo fascinante de trastornos hereditarios que ilustran perfectamente los principios de la retroalimentación hormonal y las consecuencias de los errores innatos del metabolismo esteroideo. Como experto en endocrinología molecular, debo enfatizar que su comprensión requiere analizar tres componentes interrelacionados: la fisiopatología del eje corticoadrenal, la bioquímica de la esteroidogénesis y las estrategias terapéuticas racionales.

En el núcleo de la HSC yace un defecto genético autosómico recesivo que compromete las enzimas clave para la síntesis de cortisol. La variante más prevalente (90-95% de casos) es la deficiencia de 21-hidroxilasa, aunque también son relevantes los déficits de 11 β -hidroxilasa y 17 α -hidroxilasa. Imaginemos la corteza suprarrenal como una fábrica

bioquímica: cuando falla una enzima específica en la línea de producción del cortisol, se acumulan los precursores intermediarios. En la deficiencia de 21-hidroxilasa, por ejemplo, la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) alcanza concentraciones masivas. Estos intermediarios no pueden seguir la ruta habitual hacia el cortisol, por lo que son desviados hacia vías laterales, particularmente la síntesis de andrógenos suprarrenales como la androstenediona.

Esta desviación metabólica tiene consecuencias clínicas dramáticas. La producción insuficiente de cortisol elimina el freno inhibitorio (retroalimentación negativa) sobre el hipotálamo y la hipófisis. En respuesta, la glándula pituitaria aumenta exponencialmente la secreción de ACTH, creando un estado de hiperestimulación crónica. Es esta ACTH elevada la que provoca la hiperplasia característica del tejido suprarrenal, intentando compensar la deficiencia. Paradójicamente, esta hiperplasia solo exacerba el problema: al haber más tejido glandular, aunque defectuoso, se amplifica la producción de andrógenos. El resultado es una tormenta perfecta de virilización prenatal (en fetos femeninos), desarrollo acelerado en la infancia y alteraciones graves del crecimiento y la pubertad.

El tratamiento con corticoides aborda magistralmente este círculo vicioso desde tres frentes simultáneos. Primero, los glucocorticoides exógenos (como hidrocortisona, prednisona o dexametasona) suplen directamente el déficit de cortisol, satisfaciendo las necesidades fisiológicas del organismo. Segundo, y aquí radica su genialidad terapéutica, al normalizar los niveles circulantes de cortisol, restauran la retroalimentación negativa sobre el eje

hipotálamo-hipofisario. Esto suprime la secreción patológica de ACTH, eliminando el estímulo crónico sobre las suprarrenales. Tercero, al reducir la hiperplasia y la actividad enzimática global, disminuyen el flujo de precursores hacia la vía androgénica, corrigiendo el hiperandrogenismo.

La elección del corticoide y su dosificación constituyen un arte clínico. En neonatos y niños, la hidrocortisona es preferible por su corta vida media y menor impacto sobre el crecimiento. En adolescentes y adultos, pueden emplearse glucocorticoides de acción prolongada. La monitorización requiere medir no solo los andrógenos (como testosterona y androstenediona), sino también la 17-OHP y la renina plasmática, pues muchos pacientes presentan también deficiencia de aldosterona. Un equilibrio terapéutico delicado es crucial: la infra-dosificación perpetúa la virilización y el avance de la edad ósea, mientras que la sobre-dosificación causa efectos catabólicos, supresión del crecimiento, hipertensión y osteoporosis.

Analicemos por qué las alternativas son incorrectas o incluso peligrosas. Los andrógenos (opción A) agravarían catastróficamente el hiperandrogenismo ya existente, acelerando la virilización, el cierre epifisario y las complicaciones metabólicas. Los estrógenos (opción C) podrían considerarse solo en mujeres posmenárgicas con fallo ovárico secundario, pero no abordan el defecto suprarrenal primario. La ACTH (opción D) sería contraproducente: al estimular aún más la glándula hiperplásica, exacerbaría la producción de andrógenos y profundizaría el desequilibrio metabólico.

En casos complejos (pérdida salina por déficit de aldosterona), se añade fludrocortisona como mineralocorticoide. Nuevas estrategias en investigación incluyen combinaciones con bloqueadores de andrógenos o moduladores de la sensibilidad a glucocorticoides. Sin embargo, la piedra angular sigue siendo la terapia glucocorticoide individualizada, iniciada tempranamente para prevenir crisis suprarrenales y optimizar el pronóstico de talla adulta. Este tratamiento no solo salva vidas en crisis agudas, sino que permite un desarrollo puberal normal y preserva la fertilidad. Como clínico, debo subrayar que el éxito depende de la educación del paciente: comprender su enfermedad, la importancia de la adherencia terapéutica y el reconocimiento precoz de descompensaciones transforma un trastorno potencialmente devastador en una condición manejable con calidad de vida preservada.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 42 | ID193

¿Cuál NO es una manifestación clínica de la hipopotasemia?

- A) Estreñimiento.
- B) Arritmias auriculares y ventriculares.
- C) Aumento de la aldosterona.
- D) Parestesias y/o debilidad muscular.

Justificación

La respuesta correcta es C porque el aumento de aldosterona no es una manifestación clínica de la hipopotasemia, sino una causa subyacente. La

hipopotasemia resulta de un desequilibrio en la homeostasis del potasio, donde la aldosterona elevada (como en el hiperaldosteronismo) induce pérdida renal de potasio, generando así el cuadro. Por el contrario, las arritmias (B), la debilidad muscular (D) y el estreñimiento (A) son consecuencias directas de la deficiencia de potasio, que altera la función neuromuscular y cardíaca, tal como se describe en las manifestaciones clínicas típicas.

Explicación

La hipopotasemia, definida como una concentración sérica de potasio inferior a los valores normales, es un trastorno electrolítico con implicaciones críticas para múltiples sistemas orgánicos. Su comprensión requiere analizar el papel fisiológico del potasio, las causas que llevan a su déficit y las manifestaciones clínicas que emergen de dicho desbalance.

El potasio es un catión fundamental para mantener el potencial de membrana en células excitables, como neuronas, miocitos cardíacos y fibras musculares esqueléticas o lisas. Regula procesos como la conducción nerviosa, la contracción muscular y la automaticidad cardíaca. Cuando los niveles de potasio descienden, se altera la relación entre los compartimentos intra y extracelulares, afectando la excitabilidad celular. Esto se traduce en síntomas que reflejan disfunción en los sistemas más dependientes de la integridad electroquímica.

Las causas de hipopotasemia se clasifican en tres categorías principales: 1) Pérdidas excesivas, ya sea por vía gastrointestinal (diarrea crónica, vómitos) o renal

(diuréticos, hiperaldosteronismo primario); 2)

Desplazamiento transcelular del potasio hacia el interior de las células, favorecido por estados como la alcalosis metabólica o la administración de insulina; y 3) Ingesta inadecuada, aunque esta última es menos común en ausencia de otros factores contribuyentes. Destaca especialmente el hiperaldosteronismo como causa renal: la aldosterona elevada estimula la reabsorción de sodio y la excreción de potasio en el túbulo distal, perpetuando la hipopotasemia.

Las manifestaciones clínicas derivan directamente de la alteración en la excitabilidad celular. En el sistema neuromuscular, la hipopotasemia provoca debilidad muscular progresiva, calambres y, en casos graves, parálisis flácida. Esto ocurre porque la baja concentración de potasio hiperpolariza las membranas celulares, dificultando la despolarización necesaria para la contracción muscular. Las parestesias (sensación de hormigueo) pueden aparecer por afectación de nervios periféricos, aunque son más características en trastornos del calcio.

En el sistema cardiovascular, la hipopotasemia genera arritmias tanto auriculares (fibrilación auricular) como ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), potencialmente mortales. El mecanismo subyace en la inestabilidad del potencial de acción cardíaco: la hipopotasemia prolonga la repolarización, favoreciendo la aparición de posdespolarizaciones tempranas y circuitos de reentrada. Además, puede observarse hipotensión por alteración del tono vascular.

En el sistema gastrointestinal, el estreñimiento surge de la hipomotilidad intestinal secundaria a la debilidad de la musculatura lisa. Este síntoma, aunque no siempre presente, refleja la dependencia del tracto digestivo de una adecuada función contráctil regulada por gradientes electroquímicos.

Es crucial diferenciar entre causas y manifestaciones. El aumento de aldosterona (opción C) es un factor etiológico —no una consecuencia— de la hipopotasemia. En el hiperaldosteronismo primario, la producción autónoma de aldosterona induce pérdida urinaria de potasio, estableciendo un círculo vicioso. Contrariamente, síntomas como las arritmias (B) o la debilidad muscular (D) son efectos directos de la deficiencia de potasio en tejidos diana.

La gravedad de las manifestaciones depende de la velocidad de instauración y la magnitud del déficit. Descensos agudos (p. ej., por diuréticos) son más sintomáticos que los crónicos. El diagnóstico se basa en la medición sérica de potasio, electrocardiograma (que muestra aplanamiento de la onda T, aparición de onda U y depresión del segmento ST) y evaluación de la excreción urinaria de potasio para discernir entre causas renales y extrarrenales.

En resumen, la hipopotasemia ejemplifica cómo un electrolito modula funciones vitales. Su manejo implica no solo la reposición de potasio, sino también abordar la causa primaria, destacando que la aldosterona elevada es un desencadenante, jamás un síntoma. Esta distinción es

esencial para una práctica clínica fundamentada en fisiopatología.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 43 | ID194

¿Cuál de las siguientes patologías NO cursa con hipernatremia?

- A) Diabetes insípida.
- B) Síndrome de Cushing.
- C) Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.
- D) Diarrea osmótica.

Justificación

El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por una secreción no regulada de ADH, lo que provoca retención excesiva de agua y dilución del sodio sérico, resultando en hiponatremia. Por el contrario, la diabetes insípida implica pérdida masiva de agua libre (poliuria) que conduce a hipernatremia; el síndrome de Cushing puede asociarse a retención de sodio por exceso de cortisol con actividad mineralocorticoide; y la diarrea osmótica grave puede causar deshidratación hipernatrémica por pérdida neta de agua. Por tanto, solo el SIADH no cursa con hipernatremia.

Explicación

Comprendamos en profundidad la relación entre estas patologías y la regulación del sodio sérico. El sodio es el catión principal del líquido extracelular y su concentración plasmática (natremia) depende críticamente del balance

hídrico corporal, regulado por la hormona antidiurética (ADH), el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los mecanismos de la sed.

1. Diabetes Insípida (Opción A): Hipernatremia por déficit

acuoso Esta condición se caracteriza por un defecto en la síntesis (DI central) o respuesta renal (DI nefrogénica) a la ADH. La ausencia de acción antidiurética produce poliuria masiva (3-20 L/día) de orina hipotónica. Si la ingesta hídrica no compensa estas pérdidas, se genera una deshidratación hipertónica. El agua perdida excede proporcionalmente al sodio, concentrando este catión en el plasma. La hipernatremia resultante (>150 mmol/L) provoca deshidratación celular, especialmente cerebral, manifestándose con letargo, convulsiones y coma si no se corrige. El diagnóstico se confirma con pruebas de deshidratación y respuesta a desmopresina.

2. Síndrome de Cushing (Opción B): Hipernatremia por

retención de sodio El exceso crónico de glucocorticoides (cortisol) en el síndrome de Cushing ejerce efectos mineralocorticoides. El cortisol satura la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, permitiendo su unión a receptores de mineralocorticoides en el túbulo renal distal. Esto activa los canales epiteliales de sodio (ENaC), aumentando la reabsorción de sodio y agua.

Simultáneamente, se suprime la ADH por expansión de volumen, pero el balance neto es positivo para sodio. La hipernatremia resultante suele ser leve-moderada (145-155 mmol/L) y se asocia a hipertensión e hipokalemia. En casos graves, la hiperosmolalidad plasmática puede exacerbar síntomas neurológicos.

3. SIADH (Opción C): Hiponatremia por dilución Este síndrome representa la antítesis fisiopatológica de la hipernatremia. Una secreción autónoma y sostenida de ADH (por tumores, fármacos o trastornos neurológicos/pulmonares) provoca retención renal de agua libre. El líquido extracelular se expande, diluyendo el sodio plasmático (<135 mmol/L). Paradójicamente, el riñón excreta sodio (natriuresis) para contrarrestar la expansión volumétrica, agravando la hiponatremia. Los pacientes están euvolémicos, sin edemas, con orina inapropiadamente concentrada (osmolalidad >100 mOsm/kg). La hiponatremia dilucional causa edema cerebral, manifestado con cefalea, náuseas, convulsiones y deterioro de conciencia. Es imposible que curse con hipernatremia.

4. Diarrea Osmótica (Opción D): Hipernatremia por deshidratación hipertónica Este tipo de diarrea (por lactulosa, malabsorción o laxantes osmóticos) contiene solutos no absorbibles que retienen agua en la luz intestinal. Las heces son voluminosas e hipertónicas, con pérdidas hídricas que exceden a las de sodio. Si la reposición oral es insuficiente, se genera deshidratación hipertónica. La hipernatremia (>150 mmol/L) surge por dos mecanismos: pérdida neta de agua libre y posible activación de la ADH por hipovolemia, que aunque retiene agua, no compensa las pérdidas fecales masivas. La hiperosmolalidad resultante desplaza agua intracelular al espacio extracelular, deshidratando las células.

Conclusión Integradora: La clave para entender estas patologías reside en analizar cómo afectan al eje agua-

sodio. La hipernatremia siempre refleja un exceso relativo de sodio sobre agua, ya sea por pérdida acuosa (DI, diarrea) o ganancia de sodio (Cushing). El SIADH, en cambio, implica ganancia absoluta de agua que diluye el sodio, siendo la única entidad que invariablemente produce hiponatremia. Esta comprensión fisiopatológica es esencial para el diagnóstico diferencial y el manejo adecuado de los trastornos electrolíticos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 55 / ID206

¿Qué determinación y resultado NO hace sospechar de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita?

- A) Testosterona alta.
- B) Cortisol bajo.
- C) Androstendiona alta.
- D) Aldosterona alta.

Justificación

En la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (especialmente por déficit de 21-hidroxilasa), el bloqueo enzimático provoca cortisol bajo y acumulación de precursores que derivan hacia andrógenos como testosterona y androstendiona. La aldosterona alta no es característica de esta forma; al contrario, el déficit de 21-hidroxilasa frecuentemente causa pérdida de sal con aldosterona baja o inadecuadamente normal, ya que la misma enzima es necesaria para su síntesis. Un resultado elevado de aldosterona orientaría hacia otras patologías

como el hiperaldosteronismo primario, no hacia la HSC clásica.

Explicación

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un trastorno genético autosómico recesivo que afecta la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. Para comprender por qué la aldosterona alta no es sospechosa en su forma clásica, debemos analizar la fisiopatología subyacente. La inmensa mayoría de los casos (90-95%) corresponden al déficit de 21-hidroxilasa. Esta enzima es crucial en dos rutas esteroideas: convierte la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol (precursor del cortisol) y la progesterona en desoxicorticosterona (precursor de la aldosterona).

Cuando existe un déficit de 21-hidroxilasa, se produce un doble bloqueo: primero, en la síntesis de cortisol, llevando a su disminución; segundo, en la síntesis de aldosterona. La consecuencia inmediata es la acumulación masiva de precursores anteriores al bloqueo, principalmente 17-OHP y progesterona. Estos sustratos se desvían hacia la vía de los andrógenos suprarrenales, generando un exceso de androstendiona, testosterona y otros metabolitos virilizantes. Este fenómeno explica la clásica tríada bioquímica: cortisol bajo (por bloqueo sintético), andrógenos elevados (por desvío metabólico) y frecuentemente aldosterona baja o inadecuada (por el mismo bloqueo enzimático).

La manifestación clínica en recién nacidos con forma clásica suele incluir ambigüedad genital en niñas (por hiperandrogenismo intrauterino) y crisis de pérdida de sal

en ambos sexos (por deficiencia combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides). Esta última es particularmente reveladora: la incapacidad para retener sodio y el exceso de potasio reflejan justamente la falta de aldosterona funcional. En contraste, una aldosterona elevada produciría el cuadro opuesto: retención de sodio, hipopotasemia e hipertensión, hallazgos asociados a otras entidades como el hiperaldosteronismo primario o el déficit de 11β -hidroxilasa (una variante menos común de HSC donde sí puede verse hipertensión).

Profundicemos en las pruebas de laboratorio. La determinación de 17-OHP es la piedra angular del diagnóstico, con elevaciones marcadas (>100 veces lo normal en formas clásicas). La androstendiona alta y la testosterona elevada son consecuencias directas del flujo desviado hacia andrógenos. El cortisol bajo confirma el bloqueo en la glucocorticogénesis. Pero la aldosterona, lejos de estar elevada, suele requerir reposición hormonal en estos pacientes. Incluso en las raras formas de HSC con hipertensión (como el déficit de 11β -hidroxilasa), no es la aldosterona la que se eleva, sino precursores mineralocorticoides como la 11-desoxicorticosterona, que tienen actividad similar pero distinta identidad molecular.

Esta distinción es crucial para el diagnóstico diferencial. Mientras un perfil con cortisol bajo + andrógenos altos + renina alta es altamente sugestivo de HSC clásica por 21 -hidroxilasa, una aldosterona elevada conlleva una investigación completamente diferente: primero descartar hiperaldosteronismo primario mediante el cociente aldosterona/renina, luego confirmar con pruebas de

supresión. El error de interpretar una aldosterona alta como indicio de HSC retrasaría el diagnóstico correcto y podría exponer al paciente a tratamientos inadecuados.

Finalmente, recordemos que las pruebas dinámicas refuerzan estos conceptos. En la HSC clásica, la estimulación con ACTH exagera aún más la acumulación de 17-OHP y andrógenos, mientras que la respuesta de aldosterona permanece aplanada. Este perfil responde a la fisiopatología central: la ausencia de retroalimentación negativa por cortisol bajo genera hiperplasia suprarrenal hiperestimulada por ACTH, pero incapaz de superar el bloqueo enzimático para producir cortisol o aldosterona eficientemente. Por ello, en la evaluación inicial de una sospecha de HSC clásica, la aldosterona alta no solo no es esperable, sino que activamente contradice el diagnóstico.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 56 | ID207

En el ciclo menstrual, la función del cuerpo lúteo es:

- A) Aumentar la producción de GnRH en el hipotálamo.
- B) Sensibilizar al ovario para la acción de la GnRH.
- C) Estimular la secreción de estrógenos y progesterona.
- D) Aumentar la concentración de hormonas LH y FSH.

Justificación

La respuesta correcta es C porque el cuerpo lúteo, formado tras la ovulación, actúa como una glándula endocrina temporal cuya función principal es secretar progesterona y estrógenos (principalmente estradiol). Esta producción

hormonal es crucial para preparar el endometrio para una posible implantación embrionaria. Las otras opciones son incorrectas: el cuerpo lúteo no estimula la GnRH (opción A), sino que la suprime mediante retroalimentación negativa; no sensibiliza al ovario para la GnRH (opción B), ya que su acción es directamente secretora; y no aumenta las concentraciones de LH y FSH (opción D), sino que las inhibe activamente mediante la progesterona, estrógenos e inhibina.

Explicación

Para comprender la función del cuerpo lúteo en el ciclo menstrual, debemos contextualizar su papel dentro del intricado sistema de regulación hormonal que gobierna la reproducción femenina. El ciclo menstrual es un proceso cíclico y armonioso que involucra la interacción coordinada entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Tras la ovulación, que es desencadenada por el pico de la hormona luteinizante (LH), el folículo ovárico roto experimenta una transformación estructural y funcional fundamental: las células de la granulosa y las células de la teca remanentes se reorganizan y diferencian para formar el cuerpo lúteo. Esta estructura transitoria, que alcanza aproximadamente 1.5 cm de diámetro hacia el día 7-8 postovulatorio, no es un simple remanente del folículo, sino un órgano endocrino altamente especializado con una capacidad secretora excepcional.

La función primordial del cuerpo lúteo es sintetizar y liberar dos hormonas esteroideas clave: la progesterona y los estrógenos (específicamente el estradiol). Esta producción no es marginal; es masiva y esencial para la fase lútea del

ciclo. Las células luteinizadas desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso, adaptación citológica que refleja su intensa actividad biosintética. Mientras las células de la teca luteinizadas producen principalmente andrógenos (como androstenodiona y testosterona), las células de la granulosa luteinizadas expresan altos niveles de la enzima aromatasa, que convierte esos andrógenos en estrógenos. Simultáneamente, ambas poblaciones celulares sintetizan progesterona a partir del colesterol, siendo este último proceso estimulado directamente por la LH en bajas concentraciones.

La progesterona es la hormona emblemática de la fase lútea. Alcanza su concentración máxima aproximadamente ocho días después de la ovulación y ejerce efectos profundos sobre el endometrio uterino: induce la transformación secretora, engrosando la capa funcional y promoviendo la formación de glándulas tortuosas ricas en glucógeno, todo ello para crear un ambiente receptivo para la implantación embrionaria. Los estrógenos, aunque en menor concentración que durante el pico preovulatorio (alrededor de 125 pg/mL), sinergizan con la progesterona en esta preparación endometrial y contribuyen al mantenimiento de la vascularización uterina.

Además de los esteroides, el cuerpo lúteo secreta inhibina A, una hormona peptídica que coopera con la progesterona y los estrógenos en un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis. Este triángulo hormonal (progesterona-estrógenos-inhibina A) suprime eficazmente la secreción de las gonadotropinas FSH y LH, manteniéndolas en sus niveles más bajos durante toda la

fase lútea. Esta supresión es crucial para evitar el reclutamiento de nuevos folículos durante la fase lútea, preservando así la dominancia endocrina del cuerpo lúteo. Contrario a lo que sugieren algunas opciones erróneas, el cuerpo lúteo no estimula la liberación de LH o FSH; al contrario, su actividad hormonal las inhibe activamente.

El destino del cuerpo lúteo depende críticamente de la presencia o ausencia de fecundación e implantación. Si no ocurre embarazo, el cuerpo lúteo tiene una vida finita de aproximadamente 12 días. Alrededor del día 26 del ciclo, comienza su involución: las células luteínicas sufren apoptosis, la vascularización regresa y la estructura se colapsa transformándose en una cicatriz fibrosa llamada cuerpo albicans. Esta regresión conlleva un descenso drástico en las concentraciones de progesterona y estradiol, lo que elimina la retroalimentación negativa sobre la hipófisis. El consiguiente aumento de FSH al final del ciclo reclutará nuevos folículos para el ciclo siguiente y desencadenará la menstruación por privación hormonal del endometrio.

En contraste, si ocurre implantación embrionaria, el trofoblasto del embrión produce gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta hormona, estructuralmente análoga a la LH, rescata al cuerpo lúteo al unirse y activar sus receptores de LH, prolongando así su función secretora. Bajo este estímulo, el cuerpo lúteo continúa produciendo progesterona y estrógenos durante las primeras 8-10 semanas de gestación, sosteniendo el endometrio hasta que la placenta asume completamente la producción

hormonal. Este mecanismo subraya la importancia vital del cuerpo lúteo en la gestación temprana.

En resumen, el cuerpo lúteo es el director de orquesta endocrino de la fase lútea. Su razón de ser es la producción coordinada de progesterona y estrógenos, hormonas que no solo preparan el útero para la implantación, sino que también modulan el eje hipotálamo-hipófisis para mantener la homeostasis cíclica. Cualquier alteración en su función (como en los ciclos anovulatorios, donde no se forma) conduce a deficiencias en progesterona que comprometen la regularidad menstrual y la fertilidad. Comprender esta dinámica es esencial para interpretar trastornos ginecológicos comunes, como la insuficiencia lútea o los desequilibrios en la segunda fase del ciclo.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 77 | ID228

¿Qué patología de las siguientes puede cursar con glucosuria?

- A) Cáncer de páncreas.
- B) Síndrome de Cushing.
- C) Riñón de mieloma o nefropatía por cilindros de mieloma múltiple.
- D) Todas las anteriores.

Justificación

La respuesta correcta es D porque todas las patologías mencionadas pueden asociarse a glucosuria a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos. El cáncer de

páncreas puede causar diabetes secundaria por destrucción de células beta pancreáticas, llevando a hiperglucemia y glucosuria. El síndrome de Cushing genera hiperglucemia por resistencia a la insulina inducida por cortisol. La nefropatía por mieloma múltiple produce daño tubular renal, alterando la reabsorción de glucosa y causando glucosuria independientemente de los niveles sanguíneos.

Explicación

La glucosuria, o presencia de glucosa en orina, ocurre cuando la concentración de glucosa en sangre supera el umbral de reabsorción renal (aproximadamente 180 mg/dL) o cuando existe un defecto en los mecanismos de reabsorción tubular. Normalmente, los túbulos proximales del riñón reabsorben casi toda la glucosa filtrada a través de los transportadores SGLT-2 y SGLT-1. Sin embargo, ciertas patologías alteran este equilibrio mediante dos vías principales: hiperglucemia sostenida o daño tubular directo.

Analicemos cada opción:

1. **Cáncer de páncreas:** Este tumor puede inducir diabetes secundaria mediante dos mecanismos. Primero, la destrucción masiva de células beta pancreáticas reduce la producción de insulina, generando hiperglucemia crónica. Segundo, algunos carcinomas pancreáticos producen ACTH ectópica (síndrome de secreción ectópica de ACTH), lo que desencadena hipercortisolismo secundario. El cortisol excesivo promueve la gluconeogénesis hepática y causa resistencia periférica a la insulina, elevando la

glucemia por encima del umbral renal y provocando glucosuria.

2. **Síndrome de Cushing:** Caracterizado por exceso de cortisol, ya sea por tumores hipofisarios (enfermedad de Cushing), suprarrenales (adenomas/carcinomas) o secreción ectópica de ACTH (por tumores pulmonares o pancreáticos). El cortisol altera el metabolismo glucídico mediante tres acciones clave: (a) estimula la gluconeogénesis hepática, (b) inhibe la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, y (c) antagoniza la señalización de la insulina. Esta tríada genera hiperglucemia persistente que supera la capacidad de reabsorción tubular, manifestándose como glucosuria. Además, el hipercortisolismo crónico puede inducir o agravar una diabetes mellitus franca.
3. **Riñón de mieloma (nefropatía por cilindros de mieloma múltiple):** En esta complicación del mieloma múltiple, los cilindros de cadenas ligeras de inmunoglobulinas dañan los túbulos renales, causando un síndrome de Fanconi adquirido. Este trastorno se caracteriza por disfunción del túbulo proximal, donde se localizan los cotransportadores SGLT. La pérdida de estos transportadores impide la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfatos y bicarbonato. Así, la glucosuria aquí es de origen tubular (glucosuria normoglucémica), ya que ocurre incluso con niveles normales de glucosa en sangre. Adicionalmente, el mieloma múltiple puede producir anticuerpos antiinsulina que generan hipoglucemia, pero la

nefropatía asociada sigue causando glucosuria por el defecto tubular primario.

Conceptos integrados: La glucosuria nunca es un hallazgo aislado; refleja desequilibrios sistémicos. En las opciones A y B, el mecanismo es hiperglucémico (fallo en la regulación endocrina de la glucosa), mientras que en C es tubular (disfunción renal primaria). Esto ilustra un principio fundamental: el riñón actúa como 'guardian' metabólico, y su alteración —ya sea por sobrecarga (hiperglucemia) o por daño estructural (nefropatías)— siempre tiene consecuencias detectables en orina. Por ello, la glucosuria debe interpretarse en contexto clínico: mientras en la diabetes señala descontrol glucémico, en las tubulopatías indica pérdida de función renal específica.

Relevancia clínica: La detección de glucosuria en un urianálisis exige investigación. Si se acompaña de hiperglucemia, orienta a trastornos endocrinos (diabetes, Cushing); si aparece con glucemia normal, sugiere nefropatías perdedoras (mieloma, síndrome de Fanconi). Además, en neoplasias como el cáncer de páncreas, la glucosuria puede ser el primer signo de una endocrinopatía paraneoplásica. Esta interconexión entre órganos (páncreas-suprarrenales-riñón) subraya la importancia de una visión holística en medicina.

¿Cuál es el tumor hipofisario secretor más frecuente en la práctica clínica?

- A) Tumor productor de PRL (prolactinoma).
- B) Tumor productor de TSH (TSHoma).
- C) Tumor productor de GH (acromegalia).
- D) Tumor productor de ACTH (enfermedad de Cushing).

Justificación

La respuesta correcta es A porque los prolactinomas constituyen aproximadamente el 60% de todos los tumores hipofisarios secretores, siendo claramente los más prevalentes según los datos epidemiológicos. Esta frecuencia supera ampliamente a otros tipos como los somatotropinomas (productores de GH, que representan menos del 25%), los corticotropinomas (alrededor del 5%) y los TSHomas, que son extremadamente raros. La evidencia reitera que los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionales más comunes, lo que justifica su elección como la opción correcta.

Explicación

Los tumores hipofisarios secretores representan un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de las células adenohipofisarias y se caracterizan por producir hormonas en exceso, lo que genera síndromes clínicos específicos. Entre estos, el prolactinoma destaca como el más frecuente, constituyendo aproximadamente el 60% de todos los casos. Su preponderancia epidemiológica se explica por factores biológicos aún no completamente dilucidados, aunque se

postula que la sensibilidad de las células lactotrofas a estímulos proliferativos podría jugar un papel fundamental. Estos tumores se clasifican en microprolactinomas (<1 cm) y macroprolactinomas (>1 cm), siendo los primeros más comunes pero los segundos más sintomáticos debido a sus efectos de masa.

Clínicamente, los prolactinomas manifiestan síntomas directamente relacionados con la hiperprolactinemia. En mujeres, típicamente causan galactorrea (secreción láctea anormal), amenorrea y alteraciones de la fertilidad por supresión del eje gonadal. En hombres, generan hipogonadismo, disminución de la libido, disfunción eréctil y, en casos avanzados, ginecomastia. Estos efectos se deben a que la prolactina excesiva inhibe la liberación pulsátil de gonadotropinas (LH y FSH) desde la hipófisis.

Adicionalmente, los macroprolactinomas pueden producir cefalea, defectos campimétricos por compresión del quiasma óptico, o incluso hipopituitarismo por destrucción del tejido glandular circundante.

El diagnóstico se basa en la demostración de niveles séricos elevados de prolactina, correlacionados con hallazgos de imagen por resonancia magnética (RM). Es crucial diferenciar entre hiperprolactinemia verdadera y la presencia de macroprolactina (complejos inactivos de prolactina-inmunoglobulina), que puede generar falsos positivos en laboratorio. Una vez confirmado, el tratamiento de primera línea es médico, utilizando agonistas dopaminérgicos como cabergolina o bromocriptina. Estos fármacos imitan la acción inhibitoria de la dopamina hipotalámica, logrando normalizar los niveles de prolactina,

reducir el tamaño tumoral y restaurar la función gonadal en la mayoría de los pacientes. La cirugía transesfenoidal se reserva para casos de intolerancia farmacológica, resistencia terapéutica o cuando los efectos de masa persisten.

Comparativamente, otros tumores secretores son significativamente menos frecuentes. Los somatotropinomas, productores de hormona de crecimiento (GH), representan menos del 25% de los casos y causan acromegalia en adultos o gigantismo en niños, con complicaciones sistémicas graves como cardiomiopatía, artropatía y aumento del riesgo oncológico. Los corticotropinomas (productores de ACTH) constituyen solo un 5% de los adenomas hipofisarios y desencadenan la enfermedad de Cushing, caracterizada por hipercortisolismo, obesidad central, hipertensión y fragilidad capilar. Por último, los TSHomas (productores de TSH) son excepcionalmente raros y se asocian a hipertiroidismo con TSH inapropiadamente normal o elevada, requiriendo abordaje quirúrgico como primera opción.

La comprensión de esta jerarquía epidemiológica es esencial para la práctica clínica. Ante un paciente con sospecha de tumor hipofisario secretor, la probabilidad más alta corresponde al prolactinoma, lo que orienta el enfoque diagnóstico inicial hacia la medición de prolactina sérica. Este conocimiento no solo optimiza recursos, sino que también permite un manejo temprano con terapias altamente efectivas, evitando complicaciones a largo plazo como la infertilidad, la osteoporosis secundaria al

hipogonadismo o los déficits neurológicos por crecimiento tumoral.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 86 | ID237

¿Cuál es el trastorno endocrino más común en el MEN-2A?

- A) El cáncer medular de tiroides.
- B) El feocromocitoma.
- C) El adenoma hipofisario.
- D) La hiperplasia paratiroidea.

Justificación

La respuesta correcta es el cáncer medular de tiroides porque en el síndrome MEN-2A este tumor presenta una penetrancia cercana al 100%, apareciendo en prácticamente todos los pacientes afectados. En contraste, el feocromocitoma solo ocurre en el 40-50% de los casos y la hiperplasia paratiroidea en aproximadamente el 30%, mientras que los adenomas hipofisarios son característicos del MEN-1 y no forman parte de la tríada clásica del MEN-2A. Esta prevalencia universal del carcinoma medular tiroideo lo convierte en el marcador diagnóstico más constante y frecuente del síndrome.

Explicación

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN-2A) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones activadoras en el protooncogén RET, localizado en el cromosoma 10q11.2. Este gen codifica un receptor tirosina quinasa esencial para el desarrollo de las células de

la cresta neural, que dan origen a varios tejidos endocrinos. Las mutaciones 'ganancia de función' en RET conducen a una señalización constitutiva que desregula los procesos de proliferación y supervivencia celular, predisponiendo a neoplasias en órganos diana específicos. tríada característica del MEN-2A incluye: (1) carcinoma medular de tiroides (CMT), (2) feocromocitoma, y (3) hiperplasia paratiroidea. Sin embargo, la frecuencia y penetrancia de estos componentes varían significativamente. El CMT es la manifestación más penetrante y universal, desarrollándose en prácticamente el 100% de los portadores de la mutación a lo largo de su vida. Su origen se encuentra en las células C tiroideas (células parafoliculares productoras de calcitonina), y su aparición suele ser temprana, incluso en la infancia o adolescencia. Esta alta incidencia se explica por la sensibilidad particular de estas células a las señales oncogénicas desencadenadas por las mutaciones de RET, especialmente en los dominios extracelulares (como el codón 634). feocromocitoma, aunque grave y presente en el 40-50% de los casos, muestra una penetrancia sustancialmente menor. Suele manifestarse más tarde que el CMT (generalmente en la tercera o cuarta década) y con frecuencia es bilateral pero raramente maligno. La hiperplasia paratiroidea, por su parte, afecta solo al 10-30% de los pacientes según la mutación específica de RET, y se manifiesta como hipercalcemia leve o hiperparatiroidismo primario. crucial diferenciar el MEN-2A de otros síndromes endocrinos: los adenomas hipofisarios (opción C) son característicos del MEN-1, no del MEN-2A. Aunque el feocromocitoma (opción B) es un componente relevante, su

frecuencia no supera al CMT. La hiperplasia paratiroidea (opción D), aunque presente, es la manifestación menos penetrante de la tríada. manejo clínico refleja esta jerarquía de frecuencia: las guías internacionales recomiendan tiroidectomía profiláctica en portadores de mutaciones RET durante la primera infancia (antes de los 5 años para mutaciones de alto riesgo), mientras que el cribado de feocromocitoma mediante metanefrinas fraccionadas y el estudio de función paratiroidea se inician más tardíamente. Esta estratificación se basa en la biología molecular subyacente: las células C tiroideas expresan niveles particularmente altos del receptor RET, lo que las hace exquisitamente sensibles a mutaciones activadoras. En contraste, las células cromafines adrenales y las paratiroides requieren factores coadyuvantes adicionales para la transformación neoplásica. resumen, el carcinoma medular de tiroides no solo es el componente más frecuente del MEN-2A, sino también el que define el pronóstico. Su detección temprana mediante medición de calcitonina y pruebas genéticas permite intervenciones quirúrgicas curativas, ilustrando cómo el conocimiento de la historia natural de los síndromes hereditarios guía estrategias preventivas que salvan vidas.

En relación a la sarcopenia asociada a la edad, y los cambios bioquímicos asociados a la misma, NO es cierto que:

- A) La disminución de los estrógenos asociada a la edad, tiene un papel perfectamente definido en la génesis de la sarcopenia asociada a la edad en mujeres.
- B) La disminución en los niveles de testosterona, tienen un papel claro en la génesis de la sarcopenia asociada a la edad, tanto en hombres como en mujeres.
- C) Una hormona cuya secreción aumenta con la edad es el cortisol, que tiene un papel catabólico bien conocido y que, por tanto, podría tener un hipotético efecto sobre el desarrollo de sarcopenia.
- D) La disminución de la excreción de creatinina en orina puede utilizarse como estimador de la pérdida de masa muscular en ancianos.

Justificación

La opción A es incorrecta porque, si bien la disminución de estrógenos en mujeres postmenopáusicas está claramente asociada a la pérdida ósea (osteoporosis), no existe una relación causal bien definida con la sarcopenia. El contexto indica que el déficit estrogénico acelera la pérdida ósea (2-3% anual) y aumenta el riesgo de fracturas, pero no vincula este mecanismo directamente con la pérdida de masa muscular. Por el contrario, la testosterona (opción B) sí tiene un papel establecido en la preservación muscular, y su declive contribuye a la sarcopenia en ambos sexos. El

cortisol (opción C) ejerce efectos catabólicos musculares documentados, y la creatinina urinaria (opción D) es un biomarcador válido de masa muscular.

Explicación

La sarcopenia asociada a la edad es un proceso multifactorial donde intervienen cambios hormonales complejos. Para comprender por qué ciertas afirmaciones son válidas y otras no, debemos analizar los roles específicos de cada hormona en la homeostasis muscular.

Comencemos con los andrógenos. La testosterona es un regulador crucial de la masa muscular en ambos sexos. En hombres, su concentración disminuye progresivamente desde los 30-40 años a un ritmo de 0.5-2% anual debido a: 1) reducción de células de Leydig testiculares, 2) alteración en la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, y 3) aumento de la SHBG que reduce la fracción biodisponible. Este declive androgénico se correlaciona directamente con pérdida de fuerza y masa muscular, constituyendo un síndrome clínico reconocido (SDT). En mujeres, aunque los ovarios dejan de producir estrógenos significativamente en la postmenopausia, la testosterona (principalmente de origen suprarrenal) también disminuye con la edad. El hiperandrogenismo relativo postmenopáusico (por caída drástica de estradiol) no compensa esta pérdida, contribuyendo a la sarcopenia femenina.

El cortisol merece especial atención. Como glucocorticoide, su secreción aumenta con la edad y ejerce potentes efectos catabólicos sobre el tejido muscular mediante: 1) activación de vías ubiquitina-proteasoma que degradan proteínas

contráctiles, 2) inhibición de la síntesis proteica al interferir con mTOR, y 3) inducción de resistencia anabólica a la insulina e IGF-1. Este desbalance catabólico favorece la atrofia de fibras tipo II, cruciales para la fuerza explosiva.

Respecto a los estrógenos, su papel en el músculo es ambiguo. Si bien ejercen efectos pleiotrópicos (modulación de inflamación, sensibilidad insulínica y función mitocondrial), no existen mecanismos directos establecidos para la preservación muscular comparable a los andrógenos. Su déficit postmenopáusico sí tiene consecuencias óseas bien definidas: al antagonizar la resorción osteoclástica y estimular la osteoprotegerina, su ausencia acelera la pérdida ósea hasta 2-3% anual versus 0.5% en hombres. La evidencia sobre su impacto muscular es indirecta e inconsistente, centrándose más en efectos sobre la grasa subcutánea y distribución corporal.

Sobre biomarcadores, la creatinina urinaria refleja fielmente la masa muscular total, pues deriva de la degradación de fosfocreatina en tejido esquelético. Su excreción disminuida en ancianos es un indicador válido de sarcopenia, aunque debe interpretarse junto con función renal.

En síntesis, mientras el déficit de testosterona, el exceso de cortisol y la creatinina baja tienen asociaciones claras con sarcopenia, el rol de los estrógenos permanece en investigación. Su influencia primaria es ósea, no muscular, lo que subraya la importancia de diferenciar los mecanismos fisiopatológicos en tejidos distintos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 149 / ID300

Sobre el gen CYP21A2 se puede afirmar todo lo siguiente, EXCEPTO:

- A) Las mutaciones dan lugar a diferentes formas clínicas que vienen determinadas por el grado de afectación de la enzima 21-hidroxilasa.
- B) Codifica la 21-hidroxilasa, y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6.
- C) Tiene un pseudogen (CYP21A1) que conserva un 98% de su secuencia exónica del gen funcional.
- D) Las mutaciones mayoritarias resultan de grandes reordenamientos originados por recombinación asimétrica.

Justificación

La opción D es incorrecta porque contradice la información proporcionada. Si bien grandes deleciones y reordenamientos contribuyen significativamente (cerca del 50% en la forma clásica), el contexto especifica que la mayoría de las mutaciones caracterizadas son sustituciones puntuales de aminoácidos. De hecho, se menciona explícitamente que de las cerca de 100 mutaciones distintas identificadas mediante técnicas como PCR, la mayoría consisten en sustituciones de un solo aminoácido, localizándose incluso un 25% específicamente en el exón 10. Por tanto, afirmar que las mutaciones mayoritarias son grandes reordenamientos es inexacto.

Explicación

La deficiencia de 21-hidroxilasa, codificada por el gen CYP21A2, representa aproximadamente el 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Esta enzima es fundamental en la esteroidogénesis suprarrenal, donde cataliza dos reacciones clave: la conversión de progesterona a desoxicorticosterona (precursor de aldosterona) y de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a 11-desoxicortisol (precursor de cortisol). Cuando la actividad de esta enzima se compromete, se produce un doble efecto fisiológico: por un lado, disminuye la producción de cortisol y aldosterona, generando riesgo de insuficiencia suprarrenal; por otro, se acumula el precursor 17-OHP, que se desvía hacia la síntesis de andrógenos suprarrenales, causando virilización. Esta alteración explica la tríada clásica de manifestaciones: pérdida salina, ambigüedad genital en mujeres y desarrollo precoz en ambos sexos.

La relación entre genotipo y fenotipo en esta condición es paradigmática. Se han identificado casi 300 mutaciones en CYP21A2, pero su impacto clínico depende críticamente del grado de preservación de la actividad enzimática residual. Mutaciones que anulan completamente la función (como grandes deleciones o mutaciones de splicing) representan cerca del 50% de los alelos en la forma clásica grave, asociándose a pérdida salina y virilización severa. En contraste, mutaciones como p.Ile172Asn conservan un 1-2% de actividad, manifestándose como HSC virilizante simple sin pérdida salina, mientras que p.Val281Leu mantiene 20-50% de función y causa predominantemente la forma no clásica (HSCNC) de aparición tardía.

Un hallazgo crucial es la heterogeneidad mutacional. Aunque inicialmente se pensaba que grandes reordenamientos dominaban el espectro, estudios moleculares avanzados revelaron que aproximadamente el 75% de las mutaciones son sustituciones puntuales de aminoácidos. Estas mutaciones se distribuyen en todos los exones excepto el primero, con notable concentración en el exón 10 (25% de los casos), región que posiblemente alberga dominios funcionales críticos como sitios de unión a cofactores o interfaces de dimerización. La técnica de PCR permitió caracterizar cerca de 100 variantes distintas, siendo predominantes las sustituciones únicas que alteran la estabilidad o cinética enzimática.

La complejidad genética se amplifica por fenómenos como heterocigosis compuesta, donde combinaciones alélicas específicas modulan la expresión fenotípica. Por ejemplo, un alelo con mutación severa (Clase I) combinado con otro de efecto moderado (Clase II) puede producir un fenotipo intermedio. Esta variabilidad explica por qué pacientes con mutaciones idénticas pueden exhibir manifestaciones clínicas diferentes, y por qué el cribado neonatal basado en 17-OHP requiere confirmación genética para estratificar el riesgo.

Finalmente, la correlación genotipo-fenotipo tiene implicaciones terapéuticas críticas. Pacientes con actividad enzimática residual >20% pueden requerir solo monitorización, mientras aquellos con <1% necesitan sustitución glucocorticoide y mineralocorticoide de por vida. El diagnóstico molecular, al identificar mutaciones específicas como p.Val281Leu o p.Ile172Asn, permite predecir

complicaciones como crisis suprarrenales o problemas de fertilidad, facilitando intervenciones personalizadas desde el período neonatal.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2021

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 30 | ID30

¿Qué afirmación es cierta sobre la procalcitonina?

- A) Polipéptido de 32 aminoácidos, sintetizado en su mayoría en las células foliculares tiroideas.
- B) Polipéptido de 116 aminoácidos, sintetizado en su mayoría en las células C tiroideas.
- C) Glucopéptido de 32 aminoácidos, sintetizado en su mayoría en las células C tiroideas.
- D) Glucopéptido de 116 aminoácidos, sintetizado en su mayoría en las células foliculares tiroideas.

Justificación

La respuesta correcta es B porque la procalcitonina es el precursor inactivo de la calcitonina, hormona sintetizada exclusivamente en las células C tiroideas (también llamadas parafoliculares). Mientras la calcitonina madura es un péptido de 32 aminoácidos, su forma precursora (procalcitonina) es un polipéptido de mayor tamaño. Las opciones A y C son incorrectas al asignar 32 aminoácidos, que corresponde únicamente a la calcitonina procesada, no a su precursor. La opción D falla al clasificarla como glucopéptido y ubicar su síntesis en células foliculares, responsables de la producción de hormonas tiroideas

(T3/T4), no de péptidos relacionados con el metabolismo del calcio.

Explicación

La procalcitonina es una molécula fascinante que ejemplifica la complejidad de los sistemas de señalización endocrina y su relevancia clínica como biomarcador. Para comprender su naturaleza, debemos comenzar analizando su relación con la calcitonina. Esta última es una hormona peptídica clave en la homeostasis del calcio, específicamente un péptido lineal de 32 aminoácidos. Su función fisiológica principal es la inhibición de la resorción ósea por los osteoclastos, reduciendo así los niveles plasmáticos de calcio y fosfato. Este mecanismo es particularmente relevante en etapas de alta demanda de mineralización ósea, como la infancia, el embarazo y la lactancia, donde actúa como un protector del esqueleto.

La procalcitonina es la prohormona precursora de esta calcitonina biológicamente activa. Estructuralmente, es un polipéptido más extenso que contiene la secuencia completa de la calcitonina madura dentro de su estructura, pero con segmentos adicionales en ambos extremos que la mantienen inactiva. En condiciones fisiológicas normales, la síntesis de procalcitonina ocurre predominantemente en las células C (o parafoliculares) de la glándula tiroides. Estas células, embriológicamente derivadas de la cresta neural, poseen la maquinaria enzimática necesaria para el procesamiento proteolítico de la procalcitonina en calcitonina madura, que luego se almacena en gránulos secretorios para su liberación regulada por los niveles de calcio iónico en sangre.

Lo que convierte a la procalcitonina en un biomarcador excepcional es su comportamiento durante los procesos infecciosos. En individuos sanos, sus niveles séricos son indetectables o extremadamente bajos, ya que la producción se limita a las células C tiroideas y la molécula es rápidamente procesada. Sin embargo, en infecciones bacterianas graves o estados sépticos, ocurre un fenómeno extraordinario: múltiples tejidos extratiroideos (como pulmón, hígado, riñones y tejido adiposo) comienzan a sintetizar procalcitonina de forma masiva y desregulada. Este proceso es desencadenado por la acción combinada de toxinas bacterianas (especialmente lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas) y un torrente de citoquinas inflamatorias como la interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6.

La cinética de elevación de la procalcitonina es otro aspecto crucial. Sus niveles séricos comienzan a aumentar entre 3 y 6 horas después del estímulo infeccioso, alcanzando concentraciones máximas entre las 12 y 24 horas. Esta respuesta temprana es más rápida que la de otros biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), que suele elevarse después de 12-24 horas. Además, la vida media de la procalcitonina es de aproximadamente 24 horas, lo que permite una monitorización adecuada de la respuesta terapéutica.

La especificidad de la procalcitonina para infecciones bacterianas constituye su mayor valor diagnóstico. A diferencia de la PCR, que se eleva en múltiples condiciones inflamatorias (infecciosas o no), la procalcitonina muestra escasa o nula elevación en infecciones virales,

enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas o procesos inflamatorios estériles. Esta discriminación se debe a mecanismos moleculares específicos: los virus no producen las toxinas que activan directamente la vía de síntesis extratiroidea, y las respuestas inmunológicas no bacterianas generan perfiles de citoquinas distintos que no inducen su producción masiva.

Clínicamente, estas propiedades convierten a la procalcitonina en una herramienta fundamental para: 1) Diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de inflamación sistémica; 2) Guiar el inicio racional de terapia antibiótica (evitando su uso innecesario en infecciones virales); 3) Monitorear la respuesta al tratamiento (descensos significativos indican eficacia antibiótica); y 4) Evaluar el pronóstico en sepsis (niveles más altos correlacionan con mayor gravedad).

Es esencial destacar que, aunque en contextos infecciosos la producción extratiroidea predomina, la síntesis fisiológica basal siempre ocurre en las células C tiroideas. Este origen explica por qué la procalcitonina no es una glucoproteína (carece de cadenas glucídicas complejas), a diferencia de hormonas como la TSH, que sí son modificadas postraduccionalmente con carbohidratos. Su clasificación como polipéptido refleja su naturaleza estrictamente peptídica.

Finalmente, comprender la biología de la procalcitonina ilustra un principio fundamental de la medicina de laboratorio: los marcadores biológicos adquieren significado clínico cuando se interpretan a la luz de su

fisiología subyacente. La transformación de una prohormona tiroidea en un indicador sistémico de infección bacteriana demuestra la interconexión entre los sistemas endocrino e inmunológico, y cómo el laboratorio puede aprovechar estos mecanismos para mejorar el manejo terapéutico.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 34 | ID34

¿Cuál de estas afirmaciones sobre la hiperplasia suprarrenal congénita es INCORRECTA?

- A) La hiperplasia suprarrenal congénita causa, por retroalimentación hipotalámica, la hiperproducción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- B) La enzima que con mayor frecuencia es deficitaria es la 21-hidroxilasa.
- C) La patología suprarrenal más frecuentemente relacionada con la infertilidad es la hiperplasia suprarrenal congénita.
- D) La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva.

Justificación

La afirmación A es incorrecta porque la hiperproducción de ACTH en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) resulta de la pérdida de retroalimentación negativa a nivel hipofisario, no hipotalámico. La deficiencia de cortisol elimina la inhibición sobre la adenohipófisis, lo que desencadena la secreción excesiva de ACTH. Las demás opciones son correctas: la deficiencia de 21-hidroxilasa es la

más frecuente (90–95% de casos), la HSC es autosómica recesiva, y aunque el contexto no detalla su relación con infertilidad, otras patologías suprarrenales como el síndrome de Cushing ACTH-independiente no se asocian tan directamente con alteraciones del desarrollo genital como la HSC.

Explicación

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos genéticos que ilustran perfectamente los principios de la retroalimentación endocrina y la esteroidogénesis. Comprendámoslo en profundidad.*Naturaleza genética y bases moleculares:**HSC es un trastorno autosómico recesivo, lo que significa que ambos alelos del gen responsable deben estar mutados para manifestar la enfermedad. Esta herencia explica por qué puede aparecer en hijos de padres asintomáticos (portadores heterocigotos). Las mutaciones afectan genes que codifican enzimas clave en la ruta de síntesis del cortisol, siendo el gen CYP21A2 (que codifica la 21-hidroxilasa) el más frecuentemente alterado, representando el 90–95% de los casos. Esta enzima convierte la 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol, paso crucial para la producción de cortisol.*Fisiopatología central: el bloqueo enzimático y sus consecuencias:**hay deficiencia de 21-hidroxilasa, se produce un ‘embotellamiento metabólico’: la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) se acumula porque no puede convertirse en 11-desoxicortisol. Esto desencadena tres efectos concatenados:.** Déficit de cortisol: **La incapacidad para sintetizar cortisol reduce sus niveles plasmáticos..** Pérdida

de retroalimentación negativa: **Normalmente, el cortisol inhibe la secreción de ACTH en la adenohipófisis. Al faltar cortisol, este freno desaparece, llevando a una hiperproducción sostenida de ACTH..** Hiperplasia suprarrenal y desvío androgénico.** La ACTH elevada estimula crónicamente la corteza suprarrenal, causando su hiperplasia. Los precursores acumulados (como 17-OHP) se desvían hacia la vía de síntesis de andrógenos, generando exceso de androstenediona y testosterona.*El error clave en la retroalimentación:**yace la incorrección de la opción A. La retroalimentación negativa afecta PRIMARIAMENTE a la hipófisis, no al hipotálamo. El cortisol ejerce su acción inhibitoria directamente sobre los corticotrofos hipofisarios, reduciendo la liberación de ACTH almacenada y su síntesis. Aunque el hipotálamo (vía CRH) también recibe retroalimentación negativa, el mecanismo dominante en la HSC es la pérdida de inhibición hipofisaria. La ACTH elevada es, por tanto, consecuencia de un fallo en la retroalimentación a nivel adenohipofisario.*Manifestaciones clínicas:**exceso de andrógenos in utero causa virilización en fetos femeninos (genitales ambiguos), mientras que en varones puede manifestarse como pubertad precoz. El déficit de aldosterona (en formas perdedoras de sal) provoca crisis suprarrenales con hiponatremia e hiperpotasemia. En formas no clásicas, la adrenarquia prematura o infertilidad en adultos son hallazgos frecuentes.*Diagnóstico y manejo:**piedra angular diagnóstica es la medición de 17-OHP en sangre, cuyos niveles están marcadamente elevados (>30 nmol/L en formas clásicas). El cribado neonatal detecta esta

elevación. El tratamiento se basa en glucocorticoides (hidrocortisona) para normalizar la ACTH y suprimir el exceso androgénico, y mineralocorticoides (fludrocortisona) si hay déficit de aldosterona.*Relevancia clínica diferencial:**la HSC es la causa más frecuente de ambigüedad genital al nacer (50% de casos), su relación con infertilidad deriva del hiperandrogenismo crónico que altera el eje gonadal. Otras patologías como el síndrome de Cushing ACTH-independiente (adenomas) no presentan este componente genético-desarrollativo. La incidencia (1:16,000 nacimientos) la convierte en el error congénito metabólico más común de la esteroidogénesis.síntesis, la HSC es un paradigma de enfermedad endocrina donde un defecto molecular único (bloqueo enzimático) desencadena una cascada fisiopatológica con manifestaciones multisistémicas, siendo la comprensión precisa del eje de retroalimentación cortisol-ACTH fundamental para el diagnóstico y tratamiento.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 37 | ID37

Entre las causas de hiperpotasemia se encuentran todas las enumeradas a continuación, EXCEPTO:

- A) Enfermedad renal.
- B) Enfermedad de Addison.
- C) Hiperplasia adrenal congénita.
- D) Síndrome de Conn.

Justificación

La hiperpotasemia se produce por fallos en los mecanismos de excreción renal de potasio o por desplazamientos transcelulares. La enfermedad renal (A) compromete la filtración glomerular, la enfermedad de Addison (B) y la hiperplasia adrenal congénita (C) causan déficit de aldosterona, hormona clave para la excreción renal de potasio. En contraste, el síndrome de Conn (D) implica hiperaldosteronismo primario, donde el exceso de aldosterona promueve la eliminación activa de potasio en los túbulos renales, generando hipopotasemia, no hiperpotasemia. Por tanto, D es la excepción.

Explicación

Comprendamos la hiperpotasemia desde su fisiopatología central: el potasio es un catión intracelular vital, cuya concentración plasmática (3.5–5.0 mmol/L) se mantiene por un equilibrio entre ingesta, distribución transcelular y excreción renal. La hiperpotasemia (>5.0 mmol/L) surge cuando fallan estos mecanismos, particularmente la excreción renal mediada por la aldosterona. Profundicemos en cada opción:

1. **Enfermedad renal (A):** Los riñones excretan >90% del potasio ingerido. En la insuficiencia renal aguda o crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular compromete esta eliminación. Además, la disfunción tubular altera la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal y colector, sitios donde la aldosterona actúa. Así, cualquier nefropatía avanzada puede causar acumulación peligrosa de potasio.

2. **Enfermedad de Addison (B):** Representa la insuficiencia suprarrenal primaria, donde se destruye la corteza adrenal. Esto conlleva déficit global de corticosteroides, incluida la aldosterona. Sin aldosterona, los canales de sodio (ENaC) y bombas de potasio en los túbulos renales no se activan adecuadamente. La consecuencia es retención de potasio e hiperpotasemia, junto con hiponatremia y acidosis metabólica hiperclorémica. Es una causa clásica y potencialmente mortal.
3. **Hiperplasia adrenal congénita (C):** Este grupo de trastornos genéticos (como el déficit de 21-hidroxilasa) bloquea la síntesis de cortisol. La retroalimentación negativa elevada de ACTH causa hiperplasia adrenal, pero muchos casos presentan también defectos en la síntesis de aldosterona. La acumulación de precursores como 17-OH progesterona inhibe la aldosterona sintetasa (CYP11B2), llevando a hipoaldosteronismo. En neonatos, esto se manifiesta como crisis salina con hiperpotasemia severa.
4. **Síndrome de Conn (D):** Aquí radica la excepción. El aldosteronismo primario (adenoma adrenal o hiperplasia bilateral) secreta aldosterona autónomamente. La aldosterona excesiva estimula energicamente los receptores mineralocorticoides renales, aumentando la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e iones H^+ . Esto genera:
- **Hipopotasemia** (no hiperpotasemia), con niveles típicamente $<3.5 \text{ mmol/L}$.

- Alcalosis metabólica hipoclorémica.
- Hipertensión arterial por retención de sodio y volumen.

El contexto bioquímico es clave: la hiperpotasemia siempre implica un fallo en la excreción o un desplazamiento masivo desde el espacio intracelular (ej. rabdomiólisis). El síndrome de Conn, al potenciar la excreción, produce el efecto opuesto. De hecho, la hipopotasemia es un hallazgo cardinal que orienta al diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

Sintetizando: mientras A, B y C comparten un denominador común (disminución de la capacidad excretora renal de potasio por alteraciones estructurales o hormonales), el síndrome de Conn representa un estado de hiperexcreción potásica. Esta dicotomía ilustra el papel crucial del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la homeostasis electrolítica. Un clínico astuto reconoce que la hiperpotasemia exige evaluar la función renal y el estado mineralocorticoide, mientras la hipopotasemia debe impulsar la búsqueda de excesos de aldosterona.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 49 | ID49

En el hipotiroidismo subclínico sin tratamiento sustitutivo:

- A) La TSH, la fT3 y la fT4 están aumentadas en suero.
- B) La TSH está dentro de los valores de referencia y la fT3 y la fT4 están ligeramente disminuidas en suero.

C) La TSH, la fT3 y la fT4 están ligeramente disminuidas en suero.

D) La TSH está aumentada y la fT3 y la fT4 dentro de los valores de referencia en suero.

Justificación

En el hipotiroidismo subclínico, la disfunción tiroidea es incipiente y compensada. La TSH está elevada como respuesta a una leve deficiencia en la producción hormonal, lo que estimula la glándula tiroides para mantener niveles normales de hormonas periféricas. Sin embargo, las concentraciones de tiroxina libre (fT4) y triyodotironina libre (fT3) permanecen dentro del rango de referencia porque la glándula aún logra satisfacer la demanda mínima. Esto explica por qué la opción D es correcta, mientras que las otras alternativas no se ajustan a este perfil bioquímico característico: la opción A describe un hipertiroidismo, la B sugiere un hipotiroidismo central (no primario), y la C corresponde a un hipotiroidismo avanzado o situaciones atípicas.

Explicación

Para comprender el hipotiroidismo subclínico, debemos revisar la fisiología básica del eje tiroideo. La glándula tiroides produce principalmente tiroxina (T4) y en menor proporción triyodotironina (T3), siendo esta última la forma hormonal biológicamente más activa. La secreción de estas hormonas está regulada por un sistema de retroalimentación negativa que involucra al hipotálamo y la hipófisis. El hipotálamo libera TRH (hormona liberadora de tirotropina), que estimula la hipófisis para secretar TSH

(hormona estimulante del tiroides). La TSH, a su vez, promueve la síntesis y liberación de T4 y T3 por parte del tiroides. Cuando las concentraciones de T4 y T3 en sangre aumentan, inhiben la liberación de TRH y TSH, manteniendo así un equilibrio preciso.

El hipotiroidismo subclínico representa una etapa temprana de insuficiencia tiroidea, generalmente de origen autoinmune (como la tiroiditis de Hashimoto) o por deficiencia de yodo. En esta fase, la destrucción o disfunción del tejido tiroideo es mínima pero detectable. Aquí ocurre un fenómeno fisiológico crucial: la disminución incipiente en la producción de T4 y T3 es tan leve que los niveles séricos de estas hormonas libres (fT4 y fT3) aún se mantienen dentro del rango de referencia. No obstante, esta ligera reducción es detectada por la hipófisis, que responde incrementando la secreción de TSH en un esfuerzo compensatorio para estimular la glándula tiroidea y normalizar la producción hormonal.

¿Por qué la fT3 suele permanecer normal incluso cuando la fT4 comienza a descender en fases más avanzadas? La respuesta reside en la conversión periférica de T4 a T3. La enzima desyodasa tipo 1 y 2 transforma T4 (prohormona) en T3 (forma activa). En estados hipotiroideos incipientes, esta conversión se incrementa compensatoriamente, permitiendo mantener niveles adecuados de T3 a pesar de una producción reducida de T4. Solo en hipotiroidismos avanzados, cuando la reserva tiroidea se agota significativamente, la fT3 disminuye.

Clínicamente, los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos como fatiga, intolerancia al frío o aumento de peso. El diagnóstico se confirma con dos mediciones consecutivas (separadas por 2-3 meses) que muestren TSH elevada (generalmente entre 4.5 y 10 mUI/L) con fT4 y fT3 dentro de límites normales. Es fundamental descartar interferencias analíticas o causas transitorias (como fármacos o enfermedades agudas).

El manejo terapéutico es individualizado. En pacientes asintomáticos con TSH <10 mUI/L, se recomienda monitorización periódica sin tratamiento. Cuando existen síntomas, anticuerpos antitiroideos positivos (TPOAb), o riesgo cardiovascular elevado, puede iniciarse dosis bajas de levotiroxina. La decisión debe considerar que un 30-40% de casos revierten espontáneamente. El seguimiento incluye medición de fT4 (no TSH) en las primeras 8-12 semanas de tratamiento, ya que la TSH tarda hasta dos meses en reflejar los cambios hormonales.

Este perfil bioquímico diferencia claramente el hipotiroidismo subclínico primario (TSH elevada con hormonas tiroideas normales) de otras entidades: el hipotiroidismo manifiesto muestra TSH elevada y fT4 baja; el hipertiroidismo subclínico presenta TSH suprimida con hormonas normales; y el hipotiroidismo central (hipofisario/hipotalámico) se caracteriza por TSH baja o inapropiadamente normal con fT4 disminuida. Comprender estos matices es esencial para evitar tratamientos innecesarios o diagnósticos erróneos, especialmente en

poblaciones vulnerables como ancianos o embarazadas, donde las implicaciones pronósticas son significativas.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 50 / ID50

¿Cuál de las siguientes patologías causa hipertensión arterial asociada a niveles elevados de renina plasmática?

- A) Hiperaldosteronismo primario.
- B) Diabetes Mellitus.
- C) Síndrome de Cushing.
- D) Ninguna de las anteriores.

Justificación

El hiperaldosteronismo primario (opción A) se caracteriza por una producción autónoma de aldosterona que suprime la secreción de renina, resultando en niveles bajos de esta enzima. La diabetes mellitus (opción B) frecuentemente se asocia con hipoaldosteronismo hiporreninémico en estadios avanzados de nefropatía, donde la renina también está disminuida. El síndrome de Cushing (opción C), aunque comúnmente relacionado con mecanismos de hipertensión independientes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede presentar activación compensatoria de este eje en contextos específicos, elevando la renina plasmática mientras contribuye a la hipertensión arterial.

Explicación

Para comprender por qué el síndrome de Cushing es la respuesta correcta, debemos analizar integralmente la fisiopatología del sistema renina-angiotensina-aldosterona

(SRAA) y sus interacciones con diversos trastornos endocrinos. La hipertensión arterial secundaria a alteraciones hormonales es un fenómeno complejo donde el eje SRAA juega un papel central. Este sistema regula el volumen extracelular, el equilibrio sodio-potasio y la resistencia vascular periférica. La renina, enzima producida por las células yuxtaglomerulares renales, es el punto de partida de esta cascada. Su liberación es estimulada por disminuciones en la perfusión renal, el volumen sanguíneo o las concentraciones de sodio, e inhibida por la expansión de volumen.

Comencemos descartando las opciones incorrectas. El hiperaldosteronismo primario (opción A) se define por una secreción autónoma y no regulada de aldosterona, generalmente originada en adenomas suprarrenales o hiperplasia bilateral. Este exceso de aldosterona promueve una reabsorción masiva de sodio y agua en los túbulos renales distales, generando expansión del volumen intravascular y aumento de la presión arterial. Críticamente, esta sobrecarga volumétrica inhibe fisiológicamente la liberación de renina a través de mecanismos de retroalimentación negativa, resultando en concentraciones plasmáticas de renina suprimidas o indetectables. Este hallazgo—aldosterona elevada con renina baja—es un pilar diagnóstico del trastorno.

La diabetes mellitus (opción B), particularmente cuando evoluciona a nefropatía diabética, se vincula con el hipoaldosteronismo hiporreninémico. En esta condición, el daño glomerular y la disfunción del aparato yuxtaglomerular comprometen la producción de renina,

llevando a niveles subnormales. Aunque la hipertensión es frecuente en diabéticos debido a alteraciones vasculares, resistencia a la insulina y activación simpática, la renina no está elevada; de hecho, su deficiencia es un sello característico en estadios avanzados.

Ahora, enfoquémonos en el síndrome de Cushing (opción C). Este trastorno se caracteriza por una exposición crónica y excesiva al cortisol, ya sea por secreción autónoma suprarrenal (ACTH-independiente) o por hiperestimulación hipofisaria/ectópica de ACTH (ACTH-dependiente). La hipertensión arterial afecta al 70-85% de estos pacientes y tiene una génesis multifactorial:

1. **Efectos mineralocorticoides directos del cortisol:**

Aunque el cortisol tiene menor afinidad por los receptores de mineralocorticoides que la aldosterona, sus concentraciones muy elevadas pueden saturar la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2), encargada de inactivar el cortisol en la nefrona distal. Esto permite que el cortisol actúe como un mineralocorticoide potente, promoviendo reabsorción de sodio y expansión volumétrica.

2. **Activación compensatoria del SRAA:**

Paradójicamente, en ciertos escenarios clínicos—especialmente en formas ectópicas de síndrome de Cushing asociadas a tumores agresivos—puede observarse estimulación del eje renina-angiotensina. Esto ocurre por varios mecanismos: la hipercortisolemia induce resistencia vascular periférica y disfunción endotelial, reduciendo la perfusión renal.

Además, el cortisol potencia la sensibilidad de las células yuxtaglomerulares a estímulos como la hipoperfusión o las catecolaminas. Finalmente, algunos tumores productores de ACTH (ej., carcinomas broncogénicos) secretan péptidos vasoactivos que activan directamente la liberación de renina.

3. **Sinergismo con otros sistemas presores:** El cortisol potencia la respuesta a vasoconstrictores como angiotensina II y norepinefrina, mientras suprime sistemas vasodilatadores (óxido nítrico, prostaglandinas). También promueve retención de sodio a través de la upregulación de transportadores epiteliales de sodio (ENaC) en el túbulo colector.

Esta combinación—expansión volumétrica inicial por acción mineralocorticoide, seguida de vasoconstricción e isquemia renal relativa—crea un escenario donde la renina plasmática puede elevarse de forma paradójica. A diferencia del hiperaldosteronismo primario, donde la renina está crónicamente suprimida, el síndrome de Cushing presenta una fisiopatología más dinámica que permite fluctuaciones en la actividad de renina, incluyendo elevaciones significativas en contextos específicos.

En resumen, mientras el hiperaldosteronismo primario y la nefropatía diabética se asocian consistentemente con supresión de renina, el síndrome de Cushing exhibe una compleja interacción de mecanismos que pueden manifestarse con hipertensión y renina elevada, particularmente en presentaciones graves o ectópicas. Esta comprensión integrada de los ejes hormonales es esencial

para el diagnóstico diferencial de las hipertensiones secundarias.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 51 | ID51

La diabetes insípida neurogénica se caracteriza por:

- A) Sodio sérico bajo.
- B) Sodio en orina bajo.
- C) Vasopresina sérica alta.
- D) Todas las anteriores son correctas.

Justificación

La diabetes insípida neurogénica (central) resulta de un déficit en la síntesis o secreción de vasopresina (ADH). Esto provoca una incapacidad para concentrar la orina, generando una orina diluida con bajo contenido de sodio. El sodio sérico no es bajo; de hecho, puede elevarse (hipernatremia) si no hay adecuada ingesta hídrica compensatoria. La vasopresina sérica no es alta, sino baja o indetectable. Por tanto, solo la opción B (sodio en orina bajo) es correcta, ya que refleja la dilución urinaria característica.

Explicación

Para comprender por qué la diabetes insípida neurogénica (también llamada central) se caracteriza por sodio urinario bajo, debemos profundizar en su fisiopatología, contraste con otras entidades y mecanismos de compensación. Esta condición representa un fallo en el eje hipotálamo-hipofisario que conduce a una producción insuficiente de

vasopresina (hormona antidiurética o ADH), clave en la regulación del balance hídrico. Desglosemos el proceso:

1. Papel de la Vasopresina en la Homeostasis Hídrica: La vasopresina actúa en los túbulos colectores renales aumentando la permeabilidad al agua mediante la inserción de acuaporinas. Sin esta hormona, el riñón pierde la capacidad de reabsorber agua libre, produciendo grandes volúmenes de orina diluida (poliuria hipotónica). Esta dilución se manifiesta como una baja concentración de sodio en orina ($< 20\text{--}30\text{ mmol/L}$), ya que los solutos no pueden concentrarse adecuadamente.

2. Dinámica del Sodio Sérico: Contrario a lo que podría asumirse, el sodio sérico en la diabetes insípida neurogénica no está bajo. En pacientes con mecanismo de la sed intacto, la polidipsia compensatoria mantiene la natremia dentro de rangos normales. Si la ingesta hídrica es insuficiente (p. ej., en niños, ancianos o pacientes inconscientes), se desarrolla hipernatremia ($> 150\text{ mmol/L}$) por pérdida neta de agua. La opción A (sodio sérico bajo) describe típicamente el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), donde la retención de agua diluye el sodio plasmático.

3. Concentración de Vasopresina Sérica: En la diabetes insípida central, los niveles de vasopresina circulante son bajos o indetectables debido al defecto en su síntesis/secreción. La opción C (vasopresina sérica alta) corresponde al SIADH o a estados de hiperosmolalidad extrema donde la hormona se libera adecuadamente. Además, la medición rutinaria de vasopresina es

técnicamente compleja por su vida media corta (15-20 min) y bajas concentraciones plasmáticas, siendo inferida indirectamente mediante pruebas de estimulación.

4. Diagnóstico Diferencial con Otras Formas de Diabetes

Insípida: – **Diabetes insípida nefrogénica:** El defecto es renal (resistencia a la vasopresina), pero comparte la manifestación de orina diluida con sodio urinario bajo. –

Diabetes insípida gestacional: La vasopresina es degradada por enzimas placentarias, generando también orina hipotónica. Ambas se distinguen de la forma neurogénica por su respuesta nula a la desmopresina exógena.

5. Mecanismos Compensatorios y Descompensación: El núcleo supraóptico del hipotálamo no solo regula la vasopresina, sino también la sed. Cuando este circuito está preservado, la polidipsia mantiene la osmolaridad sérica. La descompensación ocurre si: – Hay daño hipotalámico concurrente que afecta el centro de la sed. – Existen limitaciones físicas para la ingesta hídrica. Esto explica por qué la hipernatremia es una complicación temida, no una característica definitoria.

6. Implicaciones Clínicas y Tratamiento: El hallazgo de sodio urinario bajo guía el diagnóstico junto con la prueba de deshidratación: tras 8-12 h de restricción hídrica, la osmolalidad urinaria permanece baja ($< 300 \text{ mOsm/kg}$) en la diabetes insípida, normalizándose tras administrar desmopresina en la forma neurogénica. El tratamiento sustitutivo con desmopresina corrige la poliuria al restaurar la reabsorción de agua, confirmando el origen central.

Conclusión Sintética: La baja concentración de sodio en orina es el marcador fisiopatológico directo de la incapacidad renal para concentrar solutos ante la falta de vasopresina. El sodio sérico bajo y la vasopresina alta son hallazgos de condiciones opuestas (SIADH o estados hiperosmólares). Esta distinción es crucial para evitar errores terapéuticos: mientras la DI neurogénica requiere desmopresina, el SIADH exige restricción hídrica. Entender estos principios integra la fisiología renal, la endocrinología y la neurología, siendo esencial para el manejo de trastornos hidroelectrolíticos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 77 | ID77

Según el protocolo del Ministerio de Sanidad de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito (HC), señale la afirmación FALSA:

- A) La prueba de cribado consiste en un análisis en sangre en papel de TSH o TSH+T4T, según estrategia de cribado.
- B) Se recomienda la medición simultánea de TSH y T4T para detectar tanto HC primario como HC central.
- C) La decisión de usar una u otra estrategia depende de la proximidad a un centro de referencia acreditado, siendo una estrategia geográfica.
- D) Se recomienda establecer, como valor de corte, un percentil dentro del intervalo P99-P99.9.

Justificación

La afirmación falsa es la C porque la elección de la estrategia de cribado (TSH primaria vs. T4 primaria) no

depende de la proximidad geográfica a centros de referencia. Esta decisión se basa fundamentalmente en criterios de coste-efectividad y capacidad diagnóstica, no en factores geográficos. El manual establece claramente que los programas seleccionan estrategias según su eficiencia para detectar diferentes formas de hipotiroidismo (primario vs. central) y la relación costo-beneficio, sin mencionar consideraciones geográficas como variable determinante.

Explicación

El cribado neonatal del hipotiroidismo congénito representa uno de los programas de salud pública más exitosos en medicina preventiva, diseñado para identificar precozmente esta disfunción tiroidea que, de no tratarse, conduce a retraso mental irreversible. Profundicemos en los aspectos clave:

Fundamentos fisiopatológicos: El hipotiroidismo congénito puede ser primario (afectación tiroidea, 95% de casos) o central (déficit de TSH hipofisaria o TRH hipotalámica). Esta distinción es crucial porque determina la estrategia analítica: mientras el HC primario muestra TSH elevada y T4 baja, el HC central presenta T4 baja con TSH normal o discretamente elevada. La ventana temporal óptima para la toma de muestra es entre 48-72 horas postnatales, evitando el piso fisiológico neonatal inicial y aprovechando el repunte hormonal característico.

Estrategias analíticas comparadas: 1. Detección primaria de TSH: Estrategia predominante en Europa y España. Mide TSH en sangre seca (papel de filtro) con punto de corte

alrededor de 10 mUI/L. Su fortaleza radica en la alta sensibilidad para HC primario (incidencia 1:2000-4000), pero falla en detectar HC central (incidencia 1:50.000-100.000) donde TSH no está elevada. Presenta falsos positivos invernales (0.9% vs 0.6% en verano) por factores fisiológicos no completamente aclarados.

2. **Detección primaria de T4:** Utilizada principalmente en EEUU. Ante T4 total baja (< percentil 10), se realiza prueba refleja de TSH. Detecta tanto HC primario como central, pero requiere dos etapas analíticas. La medición de T4 libre es preferible para evitar interferencias por variaciones en proteínas transportadoras (TBG), especialmente relevante en déficit congénito de TBG (incidencia 1:5.000-10.000).
3. **Detección simultánea TSH+T4:** Estrategia óptima diagnósticamente pero históricamente limitada por costes. Permite identificar todas las formas de HC en una sola determinación, siendo particularmente valiosa para captar hipotiroidismos centrales que pasarían desapercibidos con cribado solo de TSH.

Factores decisivos en la elección de estrategia: La selección entre estos métodos se fundamenta en: - **Coste-efectividad:** El balance entre sensibilidad diagnóstica y recursos disponibles - **Epidemiología regional:** Prevalencia de HC central y disponibilidad de confirmación diagnóstica - **Capacidad tecnológica:** Métodos analíticos validados para microvolúmenes (ej. DELFIA® para TSH) En ningún caso la proximidad geográfica a centros de referencia determina la estrategia, como erróneamente sugiere la opción C.

Aspectos críticos de implementación: – **Puntos de corte:** Se establecen en percentiles P99–P99.9 para maximizar sensibilidad sin comprometer especificidad. Este rango estadístico capta la variabilidad biológica mientras minimiza falsos negativos. – **Poblaciones especiales:** Neonatos pretérmino, bajo peso o en cuidados intensivos requieren cribado repetido (2ª–4ª semana) por riesgo de hipotiroidismo transitorio o de aparición tardía. La inmadurez del eje hipotálamo–hipófiso–tiroideo y fármacos como dopamina alteran los resultados. – **Confirmación diagnóstica:** Todo cribado positivo exige confirmación inmediata en suero venoso con TSH + T4 libre, pero sin demorar el inicio de levotiroxina ante alta sospecha clínica.

Errores analíticos frecuentes: – Falsos positivos por transferencia transplacentaria de anticuerpos heterófilos maternos – Falsos negativos en HC central con estrategias basadas solo en TSH – Interferencias en prematuros por inmadurez hormonal

El éxito del programa radica en la integración de: toma adecuada de muestra (sangre total impregnada homogéneamente en papel filtro), selección racional de estrategia según objetivos poblacionales, y protocolos estandarizados para resultados limítrofes. La vigilancia continua permite ajustar puntos de corte según variaciones estacionales y poblacionales, optimizando así la relación beneficio-riesgo de esta intervención esencial en salud pública.

Con respecto a la osteodistrofia de Albright, indique la respuesta FALSA:

- A) Es un fenotipo característico que puede estar asociado a mutaciones en el gen GNAS.
- B) Se puede encontrar en el pseudohipoparatiroidismo.
- C) Se puede encontrar en el pseudopseudohipoparatiroidismo.
- D) Se asocia siempre a resistencia periférica a la PTH.

Justificación

La osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) es un fenotipo característico asociado a mutaciones en el gen GNAS, presente tanto en el pseudohipoparatiroidismo tipo IA (PHP-IA) como en el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP). Sin embargo, la afirmación de que 'siempre se asocia a resistencia periférica a la PTH' es falsa porque, aunque el PHP-IA sí presenta resistencia a la PTH junto con el fenotipo AHO, el PPHP manifiesta el mismo fenotipo físico pero sin ninguna resistencia hormonal a la PTH. Esta distinción crítica se debe a los mecanismos de impronta genética que determinan la expresión tisular específica de la mutación.

Explicación

La osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) representa un fascinante ejemplo de cómo alteraciones genéticas pueden manifestarse mediante fenotipos físicos distintivos mientras impactan diferencialmente la función endocrina. Este fenotipo, caracterizado por baja estatura, obesidad

troncular, cara redonda y braquidactilia (acortamiento de los dedos), constituye un sello clínico clave en ciertos trastornos del metabolismo óseo y mineral. Su comprensión exige adentrarse en la complejidad de la señalización hormonal mediada por proteínas G y los intrincados mecanismos de impronta genética.

El eje central de este fenómeno radica en el gen *GNAS*, ubicado en el cromosoma 20q13.3. Este gen codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($Gs\alpha$), un componente esencial del sistema de transducción de señales para múltiples hormonas, incluyendo la hormona paratiroidea (PTH), la hormona tiroestimulante (TSH) y otras que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G. Mutaciones inactivadoras en este gen constituyen el sustrato molecular común para los trastornos asociados al fenotipo AHO. Sin embargo, la expresión clínica completa depende críticamente de un fenómeno epigenético: la impronta genómica.

La impronta genética del locus *GNAS* significa que ciertos tejidos expresan preferentemente un alelo específico (materno o paterno). En el riñón, por ejemplo, solo se expresa el alelo materno de *GNAS*. Esto explica la aparición de dos entidades clínicas distintas que comparten el fenotipo AHO pero divergen radicalmente en su fisiopatología endocrina:

1. **Pseudohipoparatiroidismo tipo IA (PHP-IA):** Ocurre cuando se hereda una mutación inactivadora en el alelo materno de *GNAS*. La ausencia de proteína $Gs\alpha$ funcional en los tejidos sensibles (como el túbulo

renal) genera resistencia a la PTH. Esto se manifiesta bioquímicamente con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH, junto con el fenotipo AHO completo. La resistencia hormonal no es exclusiva de la PTH; frecuentemente se extiende a otras hormonas (TSH, gonadotropinas), reflejando la ubicuidad de la proteína $Gs\alpha$ en la señalización endocrina.

2. **Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP):** Surge cuando la misma mutación inactivadora en *GNAS* se hereda del padre. Dado que en tejidos clave como el riñón el alelo paterno está silenciado por impronta, la proteína $Gs\alpha$ materna (funcional) sigue expresándose, preservando la respuesta normal a la PTH. El individuo desarrolla todas las características físicas del fenotipo AHO, pero mantiene niveles normales de calcio, fósforo y PTH. La ausencia de resistencia hormonal define esencialmente al PPHP.

Esta dicotomía esclarece por qué la afirmación 'la osteodistrofia de Albright se asocia siempre a resistencia periférica a la PTH' es categóricamente falsa. El PPHP demuestra que el fenotipo físico puede existir plenamente sin alteración alguna en la sensibilidad a la PTH. La resistencia hormonal requiere no solo la mutación, sino su expresión en tejidos diana específicos, gobernada por la impronta materna.

Un tercer actor, el pseudohipoparatiroidismo tipo IB (PHP-IB), completa el panorama. En este trastorno, defectos epigenéticos (metilación anormal) en el locus *GNAS* causan resistencia renal aislada a la PTH, pero sin el fenotipo AHO.

Su ausencia en este caso subraya que el fenotipo físico requiere mutaciones que afecten directamente la secuencia codificante de GNAS, no solo alteraciones regulatorias.

La relevancia clínica de esta distinción es profunda. Pacientes con PPHP pueden presentar solo las anomalías esqueléticas y faciales, llevando vidas sin alteraciones metabólicas significativas. En contraste, aquellos con PHP-IA requieren vigilancia permanente de su calcio, fósforo y función tiroidea, además de posible suplementación con calcitriol y calcio. El diagnóstico diferencial entre PHP-IA y PPHP depende crucialmente de pruebas moleculares que identifiquen el origen parental de la mutación.

En síntesis, la osteodistrofia de Albright ilustra magistralmente cómo la genética, la epigenética y la endocrinología convergen en un solo fenotipo. El gen GNAS actúa como el director de orquesta molecular, pero la impronta genética es la partitura que determina qué instrumentos (tejidos) participan en la disfunción.

Reconocer que el fenotipo AHO no implica automáticamente resistencia a la PTH es fundamental para evitar errores diagnósticos y terapéuticos, especialmente al diferenciar PHP-IA (que requiere intervención) de PPHP (que generalmente no lo hace). Esta comprensión refuerza un principio esencial en medicina: los mismos genes pueden contar historias clínicas radicalmente distintas según el contexto epigenético en que se expresen.

Con respecto al gen GNAS y su patología asociada, indique la respuesta FALSA:

- A) Se encuentra codificado en el cromosoma X.
- B) Se transmite según un esquema autosómico dominante modificado por el sexo (impronta).
- C) Presenta al menos 4 transcritos distintos.
- D) Es el causal de varios tipos de pseudohipoparatiroidismo, del pseudopseudohipoparatiroidismo y del síndrome de McCune-Albright.

Justificación

La opción A es falsa porque el gen GNAS no se localiza en el cromosoma X. La información disponible demuestra que los trastornos asociados a este gen siguen patrones de herencia autosómica con impronta genómica, lo que implica necesariamente una localización cromosómica autosómica. Los genes ligados al cromosoma X, como PIG-A mencionado en otra sección, presentan mecanismos de transmisión característicos (afectación predominante en varones) que no coinciden con las observaciones en patologías vinculadas a GNAS. Además, la descripción de su patrón de transmisión dominante modificado por impronta sería incompatible con una localización en el cromosoma sexual X.

Explicación

El gen GNAS codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G\alpha$), una molécula crucial en la transducción de señales hormonales. Su funcionamiento

anómalo está directamente relacionado con varias entidades clínicas, incluyendo formas de pseudohipoparatiroidismo (PHP), pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) y el síndrome de McCune-Albright. Profundicemos en sus características fundamentales.

1. Complejidad genómica y expresión: GNAS es un locus genético extraordinariamente complejo que genera múltiples transcritos mediante el uso alternativo de promotores y exones. Esta diversidad transcripcional permite la síntesis de distintas isoformas proteicas con funciones específicas en diferentes tejidos. La variabilidad en la expresión génica explica parcialmente la heterogeneidad clínica observada en los pacientes.

2. Impronta genómica como eje central: Este gen exhibe un fenómeno epigenético fundamental: la impronta genómica. Esto significa que la expresión del alelo depende de su origen parental. En tejidos diana críticos como el riñón, únicamente se expresa el alelo de origen materno, mientras que el alelo paterno permanece silenciado. Este silenciamiento selectivo está mediado por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN y modificaciones de histonas, que modifican la accesibilidad de la cromatina sin alterar la secuencia genética subyacente.

3. Consecuencias clínicas de la impronta: La impronta genera patrones de herencia atípicos denominados 'autosómicos dominantes modificados por el sexo del progenitor transmisor': – Cuando una mutación inactivadora se hereda de la madre (cuyo alelo es

funcionalmente relevante en tejidos diana), se manifiesta PHP con resistencia hormonal y fenotipo AHO (Osteodistrofia Hereditaria de Albright). – La misma mutación heredada del padre (cuyo alelo está silenciado en tejidos clave) resulta en PPHP, donde predomina el fenotipo AHO sin alteraciones hormonales. – Este paradigma explica por qué hermanos que comparten la misma mutación pueden presentar cuadros clínicos distintos según el progenitor transmisor.

4. Espectro patológico: Las mutaciones en GNAS causan: – **PHP tipo IA:** Combinación de resistencia a PTH (y otras hormonas) con fenotipo AHO (baja estatura, cara redonda, obesidad, braquidactilia). – **PPHP:** Fenotipo AHO aislado sin anomalías endocrinas. – **Síndrome de McCune-Albright:** Originado por mutaciones somáticas postcigóticas que causan mosaicismo, manifestándose con displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y endocrinopatías.

5. Localización cromosómica y su importancia:

Contrariamente a la opción A, GNAS no reside en el cromosoma X. Pertenece a un cromosoma autosómico, hecho crítico para comprender su herencia: – Los genes autosómicos se expresan en dos copias (materna y paterna), permitiendo fenómenos como la impronta donde una copia se silencia selectivamente. – Los genes ligados al X (como PIG-A, responsable de hemoglobinuria paroxística nocturna) muestran patrones diferentes: herencia recesiva ligada al X con afectación predominante en varones, sin impronta parental. – La transmisión de hombre a hombre observada en PPHP sería biológicamente imposible si GNAS estuviera en el cromosoma X, ya que los varones transmiten su cromosoma X exclusivamente a hijas mujeres.

6. Implicaciones diagnósticas: El análisis de GNAS requiere técnicas especializadas: – Secuenciación convencional para detectar mutaciones. – Estudios de metilación para evaluar el estado de impronta. – En casos de mosaicismo (McCune-Albright), biopsias de tejidos afectados.

En síntesis, GNAS ilustra cómo los mecanismos epigenéticos como la impronta pueden modular profundamente la expresión fenotípica de mutaciones genéticas. Su localización autosómica es esencial para que opere la impronta parental, generando un continuo clínico donde una misma mutación produce enfermedades distintas según el sexo del progenitor transmisor. Este conocimiento es vital para el asesoramiento genético, permitiendo predecir riesgos de recurrencia y manifestaciones clínicas según el linaje afectado.

Bioquímica Clínica – Andalucía (2021) – Pregunta 97 | ID97

¿Cuál es la causa más frecuente de hipercalcemia?

- A) Síndrome de Cushing.
- B) Diabetes Mellitus.
- C) Hiperparatiroidismo primario.
- D) Hiperparatiroidismo secundario.

Justificación

La respuesta correcta es el hiperparatiroidismo primario porque representa la etiología más común de hipercalcemia en la práctica clínica, especialmente en pacientes ambulatorios. Esta condición se caracteriza por

una secreción autónoma y excesiva de hormona paratiroidea (PTH) que desregula el metabolismo del calcio, siendo responsable de la mayoría de los casos. Las otras opciones son incorrectas: el síndrome de Cushing no es causa directa de hipercalcemia; la diabetes mellitus no está asociada típicamente con este trastorno; y el hiperparatiroidismo secundario generalmente se relaciona con hipocalcemia o niveles normales-bajos de calcio, no con hipercalcemia.

Explicación

La hipercalcemia, definida como niveles séricos de calcio superiores a 10.5 mg/dL, es un trastorno electrolítico con implicaciones clínicas significativas que van desde la asintomatología hasta el coma. Para comprender por qué el hiperparatiroidismo primario es su causa más frecuente, debemos analizar la fisiopatología del metabolismo del calcio. Este equilibrio depende de tres órganos clave: hueso (reservorio principal), riñón (excreción/reabsorción) e intestino (absorción), regulados por la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y la calcitonina.

El hiperparatiroidismo primario (HPP) representa aproximadamente el 80% de los casos de hipercalcemia ambulatoria. Su mecanismo central es la secreción autónoma de PTH, generalmente por un adenoma paratiroideo único (80% de casos), hiperplasia difusa (10-15%) o, raramente, carcinoma paratiroideo (1-2%). La PTH elevada desencadena tres efectos cascada: 1) Aumento de la resorción ósea osteoclástica liberando calcio al torrente sanguíneo; 2) Mayor reabsorción tubular renal de calcio; y 3) Estimulación de la síntesis renal de calcitriol (1,25-

dihidroxitamina D), que potencia la absorción intestinal de calcio. Esta triple acción explica la hipercalcemia persistente.

Bioquímicamente, el HPP presenta un patrón distintivo: hipercalcemia con PTH elevada o inapropiadamente normal (no suprimida), hipofosfatemia por efecto fosfatúrico de la PTH, e hipercalciuria. La medición simultánea de PTH intacta y calcio es crucial para el diagnóstico diferencial. Cuando la PTH está elevada en presencia de hipercalcemia, confirma HPP. Un hallazgo adicional es el aumento de AMP cíclico urinario, reflejo de la actividad de la PTH sobre los túbulos renales.

Ahora contrastemos con otras causas. La hipercalcemia asociada a malignidad es la segunda causa global, predominante en hospitalizados. Ocurre por dos vías: metástasis óseas osteolíticas (ej. mieloma múltiple) o hipercalcemia humoral mediada por PTHrP (proteína relacionada con PTH) en tumores sólidos. Aquí, a diferencia del HPP, la PTH está suprimida. Otras etiologías incluyen trastornos granulomatosos (sarcoidosis), donde macrófagos producen calcitriol ectópico; hipervitaminosis D por suplementación excesiva; o fármacos como tiazidas. Ninguna supera en frecuencia al HPP.

Examinemos por qué las opciones alternativas son incorrectas. El síndrome de Cushing (opción A) cursa con alteraciones del cortisol que pueden inducir osteoporosis, pero no es causa directa de hipercalcemia. La diabetes mellitus (opción B) afecta múltiples metabolitos, pero el calcio no se eleva característicamente. El

hiperparatiroidismo secundario (opción D) es un error conceptual clave: surge como respuesta compensatoria a hipocalcemia en insuficiencia renal crónica o déficits de vitamina D, presentando hipocalcemia/normocalcemia, no hipercalcemia. De hecho, su tratamiento puede evolucionar a hiperparatiroidismo terciario con hipercalcemia, pero esto es menos común que el HPP primario.

La presentación clínica del HPP es variable. Solo el 20% muestra la 'clásica' tríada de piedras renales, dolor óseo y quejas psiquiátricas ('stones, bones, and groans'). La mayoría son asintomáticos, detectados por hipercalcemia incidental. En casos avanzados, pueden observarse nefrolitiasis por hipercalciuria, osteítis fibrosa quística, o síntomas neuromusculares como fatiga y debilidad. Factores de riesgo incluyen sexo femenino (3:1 vs hombres), edad >60 años, y exposición previa a radiación cervical.

El tratamiento definitivo es quirúrgico: paratiroidectomía para adenomas o resección subtotal en hiperplasia. Criterios quirúrgicos incluyen calcio sérico >1 mg/dL sobre límite superior, aclaramiento de creatinina <60 mL/min, osteoporosis (T-score < -2.5), o edad <50 años. En pacientes no candidatos a cirugía, se emplean calcimiméticos como cinacalcet. En contraste, la hipercalcemia maligna requiere tratamiento oncológico específico más medidas sintomáticas (hidratación, bisfosfonatos).

Un diagnóstico diferencial esencial es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (FHH), autosómica dominante por mutaciones en el receptor sensible al calcio (CaSR). Presenta hipercalcemia leve con PTH normal-alta,

pero hipocalciuria (cociente calcio/creatinina urinario <0.01). Confundirla con HPP lleva a cirugías innecesarias. El tratamiento con litio también puede simular FHH al alterar el 'set-point' del CaSR.

En síntesis, el hiperparatiroidismo primario domina la etiología de hipercalcemia por su fisiopatología única: secreción autónoma de PTH que desajusta la homeostasis del calcio. Su reconocimiento requiere integración de datos bioquímicos (PTH no suprimida + hipercalcemia) y clínicos, diferenciándolo de entidades como la hipercalcemia maligna (PTH suprimida) o el hiperparatiroidismo secundario (asociado a hipocalcemia). Esta comprensión es vital para el abordaje terapéutico adecuado.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 105 | ID105

Caso Práctico:

Paciente de 29 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Antecedentes de interés: padre diabético en tratamiento con insulina. Antecedentes personales: ooforectomía izquierda por torsión en la infancia. Menarquia a los 12 años. Presenta menstruaciones irregulares y no dolorosas de 3 días de duración cada 2-4 meses. En la exploración general se observa hirsutismo leve y obesidad, con un IMC de 26. Constantes normales. Por ecografía se aprecia un útero regular, en anteversión, con línea endometrial normal y ovario derecho con aspecto poliquístico. Determinación hormonal en el 2º día del ciclo: FSH 5.37 mU/ml, LH 5.9 mU/ml y Estradiol 24 pg/ml. En la

bioquímica, la glucemia es de 91 mg/dl, y la insulina basal de 49.4 micro UI/ml.

¿Qué patología le sugieren estos datos?

- A) Síndrome de ovario poliquístico.
- B) Tumor adrenal.
- C) Fallo ovárico prematuro.
- D) Hiperplasia suprarrenal congénita.

Justificación

La respuesta correcta es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) porque este trastorno endocrino cumple con los hallazgos clave mencionados en la pregunta. El SOP se caracteriza por la tríada diagnóstica: hiperandrogenismo (clínico o bioquímico), disfunción ovulatoria (manifestada como oligomenorrea o amenorrea) y morfología ovárica poliquística. Las otras opciones no se ajustan: un tumor adrenal mostraría niveles excesivamente elevados de DHEA-S, el fallo ovárico prematuro presenta FSH elevada (>45 UI/L) y estradiol bajo, mientras la hiperplasia suprarrenal congénita requiere confirmación con 17-OH-progesterona elevada tras estímulo con ACTH. El SOP es además la causa más frecuente de disfunción ovulatoria en mujeres en edad reproductiva.

Explicación

Profundicemos en el diagnóstico diferencial de los trastornos ovulatorios, centrándonos en el síndrome de ovario poliquístico (SOP) como entidad paradigmática. El SOP representa un desequilibrio endocrino-metabólico complejo que afecta al 4-10% de mujeres premenopáusicas,

siendo la principal causa de infertilidad anovulatoria. Su fisiopatología implica tres ejes interconectados: resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

El diagnóstico se sustenta en los Criterios de Rotterdam, que exigen al menos dos de tres pilares: 1) Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné severo, alopecia androgénica) o bioquímico (elevación de testosterona libre o androstenediona); 2) Disfunción ovulatoria evidenciada por oligomenorrea (ciclos >35 días) o amenorrea (>3 meses); 3) Morfología ovárica poliquística en ecografía (≥ 20 folículos antrales por ovario o volumen ovárico >10 ml). Es crucial descartar otras etiologías mediante un abordaje escalonado.

Analicemos los perfiles hormonales clave. En el SOP encontramos: - Relación LH/FSH alterada (usualmente >2.5 en fase folicular temprana), aunque este cociente no es diagnóstico por sí solo - Andrógenos moderadamente elevados (testosterona total 60-80 ng/dL; androstenediona 300-500 ng/dL) - DHEA-S normal o discretamente aumentado (<700 μ g/dL) - AMH elevada (>3.5 ng/mL) como reflejo de la excesiva reserva folicular - FSH normal o baja (5-10 UI/L) y estradiol acorde a fase folicular

Contrastemos esto con las alternativas:

Tumor adrenal (opción B): Produce hiperandrogenismo abrupto y severo. La DHEA-S supera consistentemente 700-800 μ g/dL (valores >1000 μ g/dL son altamente sugestivos). Suele acompañarse de virilización rápida (clitoromegalia, atrofia mamaria) y falta de respuesta a pruebas de

supresión con dexametasona. Los tumores virilizantes suprarrenales son raros (<0.2% de los casos de hiperandrogenismo).

Fallo ovárico prematuro (opción C): Representa pérdida de función folicular antes de los 40 años. Su perfil hormonal es diametralmente opuesto al SOP: FSH persistentemente elevada (>25 UI/L en fase folicular, >40 UI/L confirma fallo), estradiol bajo (<30 pg/mL) y AMH indetectable. Clínicamente cursa con amenorrea secundaria, síntomas vasomotores y atrofia endometrial.

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (opción D): Causada por déficit de 21-hidroxilasa. Se caracteriza por elevación matutina de 17-OH-progesterona (>200 ng/dL basal o >1000 ng/dL post-ACTH). El hiperandrogenismo suele iniciarse en peripubertad, con clitoromegalia en el 30% de casos. El cortisol basal es normal pero con respuesta exagerada tras ACTH.

El manejo inicial de toda mujer con sospecha de SOP debe incluir: 1. Historia menstrual detallada (patrón desde menarquia) 2. Cuantificación de testosterona total, SHBG (para cálculo de testosterona libre), DHEA-S y 17-OH-progesterona 3. Ecografía transvaginal en fase folicular temprana 4. Pruebas complementarias: perfil tiroideo, prolactina, curva de tolerancia oral a glucosa

Un error frecuente es diagnosticar SOP solo por imagen ovárica. La morfología poliquística aparece en el 20% de mujeres sanas y puede verse en otras condiciones (hiperprolactinemia, hipotiroidismo). Por ello, siempre debe correlacionarse con la clínica.

El SOP tiene implicaciones sistémicas: incrementa 4-7 veces el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, duplica el riesgo cardiovascular y se asocia a mayor prevalencia de depresión. El tratamiento trasciende la fertilidad, enfocándose en reducir riesgos a largo plazo mediante modificación de estilo de vida, sensibilizadores de insulina (metformina) y manejo específico de manifestaciones (antiandrógenos para hirsutismo).

En la práctica clínica, el diagnóstico diferencial debe considerar siempre la obesidad como factor confusor. La hiperinsulinemia asociada a obesidad exacerba el hiperandrogenismo al reducir la síntesis hepática de SHBG y estimular la producción ovárica de andrógenos. Sin embargo, el 20% de mujeres con SOP son normopeso, demostrando la heterogeneidad fisiopatológica.

Finalmente, recuerde que hasta en un 30% de mujeres con oligoamenorrea e hiperandrogenismo no se identifica causa específica. Estos casos se clasifican como 'hiperandrogenismo ovárico funcional' y comparten el manejo del SOP. La clave está en el abordaje meticuloso que integre clínica, analítica e imagen para evitar errores que impacten en la salud reproductiva y metabólica a largo plazo.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 106 | ID106

Caso Práctico:

Paciente de 29 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Antecedentes de interés: padre

diabético en tratamiento con insulina. Antecedentes personales: ooforectomía izquierda por torsión en la infancia. Menarquia a los 12 años. Presenta menstruaciones irregulares y no dolorosas de 3 días de duración cada 2-4 meses. En la exploración general se observa hirsutismo leve y obesidad, con un IMC de 26. Constantes normales. Por ecografía se aprecia un útero regular, en anteversión, con línea endometrial normal y ovario derecho con aspecto poliquístico. Determinación hormonal en el 2º día del ciclo: FSH 5.37 mU/ml, LH 5.9 mU/ml y Estradiol 24 pg/ml. En la bioquímica, la glucemia es de 91 mg/dl, y la insulina basal de 49.4 micro UI/ml.

¿Con qué pruebas completaría el diagnóstico diferencial?

- A) El índice de testosterona libre y androstendiona.
- B) El índice de testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y 17-hidroxiprogesterona.
- C) El índice de testosterona libre, el índice HOMA y la relación LH/FSH.
- D) El índice de testosterona libre y prolactina.

Justificación

La respuesta correcta es B porque en la evaluación del exceso de andrógenos (como en hirsutismo o virilización), el diagnóstico diferencial requiere identificar el origen del problema. La testosterona libre evalúa el hiperandrogenismo general, el DHEAS es específico para descartar origen suprarrenal (como tumores o hiperplasia), y la 17-hidroxiprogesterona confirma hiperplasia suprarrenal

congénita. Las otras opciones son incorrectas: la opción A omite marcadores suprarrenales clave; la C incluye el índice HOMA (irrelevante para andrógenos) y la relación LH/FSH (no recomendada para diagnóstico rutinario); la D ignora marcadores suprarrenales e incluye prolactina, que evalúa causas hipofisarias pero no el origen del exceso androgénico.

Explicación

El diagnóstico diferencial del exceso de andrógenos, manifestado como hirsutismo o virilización, requiere un enfoque estratificado basado en la fisiopatología de la producción hormonal. Comprender este proceso es esencial para seleccionar las pruebas adecuadas y evitar errores comunes. Vamos a desglosarlo en cuatro pilares conceptuales:

1. **Fundamentos fisiopatológicos de los andrógenos:** Los andrógenos son producidos principalmente en las glándulas suprarrenales (zona reticular) y los ovarios (células teca). La testosterona representa el andrógeno circulante clave, pero su elevación aislada no localiza el origen. Aquí entra el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), un marcador exclusivamente suprarrenal debido a la expresión de sulfotransferasa en esta glándula. Cuando el DHEAS está elevado, señala inequívocamente una disfunción suprarrenal. Sin embargo, si solo la testosterona está alta, el problema podría ser ovárico (ej. síndrome de ovario poliquístico) o suprarrenal (ej. hiperplasia). Esto nos lleva al tercer marcador crítico: la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Esta hormona es un

precursor esteroideo que se acumula en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, la causa más frecuente de exceso androgénico suprarrenal no neoplásico. Su medición basal o post-estímulo con ACTH confirma el diagnóstico.

2. **Jerarquía diagnóstica y valores de corte:** El algoritmo debe seguir una lógica escalonada. Primero, testosterona libre (o total) como cribado inicial. Si es >200 ng/dL, aumenta la sospecha de tumor ovárico/suprarrenal. Segundo, DHEAS: niveles >700 $\mu\text{g/dL}$ sugieren neoplasia suprarrenal, mientras elevaciones moderadas ($200\text{--}700$ $\mu\text{g/dL}$) orientan a hiperplasia. Tercero, la 17-OHP: valores basales >200 ng/dL o incremento tras ACTH confirman hiperplasia suprarrenal congénita. Este enfoque diferencia cinco causas principales: tumores suprarrenales (DHEAS muy alto), hiperplasia suprarrenal (DHEAS moderado + 17-OHP alto), tumores ováricos (testosterona muy alta), SOP (testosterona moderadamente alta) y causas iatrogénicas (andrógenos normales).
3. **Exclusión de pruebas inadecuadas:** La androstendiona (opción A) es redundante si ya se mide testosterona y DHEAS, pues no añade localización anatómica. El índice HOMA (opción C) evalúa resistencia insulínica, relevante solo en SOP pero no en causas suprarrenales. La relación LH/FSH carece de especificidad y no se recomienda como criterio diagnóstico. La prolactina (opción D) solo es útil si hay galactorrea o amenorrea, pues su elevación indica

hiperprolactinemia (causa hipofisaria que suprime ovulación, no exceso androgénico directo).

4. **Errores frecuentes y cómo evitarlos:** Un error común es solicitar pruebas sin estratificación, llevando a falsos positivos o retrasos diagnósticos. Por ejemplo, medir solo testosterona y prolactina (opción D) pasaría por alto un tumor suprarrenal. Otro fallo es ignorar la 17-OHP en hiperandrogenismos leves, donde la hiperplasia suprarrenal no clásica es frecuente. También es crucial recordar que niveles de testosterona <200 ng/dL y DHEAS <700 μ g/dL hacen improbable malignidad, evitando estudios de imagen innecesarios.

En síntesis, el diagnóstico diferencial del exceso de andrógenos exige una triangulación de marcadores: testosterona libre (evaluador global), DHEAS (localizador suprarrenal) y 17-OHP (confirmador de hiperplasia). Este trío permite distinguir eficientemente entre patologías ováricas, suprarrenales neoplásicas y no neoplásicas, optimizando el manejo terapéutico. Dominar esta secuencia no solo resuelve preguntas de test, sino que forma la base del razonamiento clínico en endocrinología ginecológica.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 107 | ID107

Caso Práctico:

Paciente de 29 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Antecedentes de interés: padre

diabético en tratamiento con insulina. Antecedentes personales: ooforectomía izquierda por torsión en la infancia. Menarquia a los 12 años. Presenta menstruaciones irregulares y no dolorosas de 3 días de duración cada 2-4 meses. En la exploración general se observa hirsutismo leve y obesidad, con un IMC de 26. Constantes normales. Por ecografía se aprecia un útero regular, en anteversión, con línea endometrial normal y ovario derecho con aspecto poliquístico. Determinación hormonal en el 2º día del ciclo: FSH 5.37 mU/ml, LH 5.9 mU/ml y Estradiol 24 pg/ml. En la bioquímica, la glucemia es de 91 mg/dl, y la insulina basal de 49.4 micro UI/ml.

Las mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, habitualmente presentan estos datos analíticos, EXCEPTO:

- A) La Folitropina (FSH) puede estar normal o disminuida.
- B) La Lutropina (LH) puede estar normal o elevada.
- C) La hormona antimülleriana (AMH) está generalmente disminuida.
- D) La testosterona libre está generalmente aumentada.

Justificación

La respuesta correcta es C porque en el síndrome de ovario poliquístico (SOP) la hormona antimülleriana (AMH) típicamente se encuentra elevada, no disminuida, como consecuencia del exceso de folículos antrales en los ovarios. Por el contrario, las opciones A, B y D son hallazgos habituales: la FSH suele ser normal o baja debido a la alteración en la retroalimentación hipotálamo-hipofisaria;

la LH frecuentemente está elevada (aunque puede ser normal), lo que contribuye al hiperandrogenismo; y la testosterona libre aumenta como manifestación bioquímica central del exceso de andrógenos característico del síndrome.

Explicación

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino complejo que afecta entre el 4% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva. Su diagnóstico se basa en los Criterios de Rotterdam, que requieren la presencia de al menos dos de tres elementos clave: hiperandrogenismo (clínico o bioquímico), disfunción ovulatoria (manifestada como oligomenorrea o amenorrea), y morfología de ovarios poliquísticos en ecografía. Estas características reflejan alteraciones profundas en el eje reproductivo y metabólico.

Empecemos por el hiperandrogenismo, piedra angular del SOP. Las pacientes presentan elevaciones significativas en andrógenos circulantes, particularmente testosterona libre (opción D correcta). Esto explica manifestaciones clínicas como hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

Bioquímicamente, este exceso deriva tanto de la producción ovárica como, en algunos casos, de contribuciones suprarrenales. La hiperproducción androgénica perpetúa un ciclo disruptivo: los andrógenos estimulan el reclutamiento folicular prematuro pero inhiben la selección del folículo dominante, llevando a la formación de múltiples folículos estancados en desarrollo.

En cuanto a las gonadotropinas, observamos un patrón disociado característico. La hormona luteinizante (LH)

típicamente muestra niveles elevados (opción B correcta), aunque puede variar a normal en algunos casos. Esta elevación refleja una pulsatilidad alterada de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo, con secreción preferencial de LH sobre FSH. Contrariamente, la folitropina (FSH) tiende a ser normal o baja (opción A correcta), resultado de la inhibición por el exceso de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos y por la elevada producción de inhibina B por los folículos inmaduros. Este desbalance LH/FSH exacerba la producción androgénica ovárica e impide la maduración folicular completa.

Ahora profundicemos en la hormona antimülleriana (AMH), donde radica el error de la opción C. La AMH es producida por las células de la granulosa en folículos preantrales y antrales pequeños. En el SOP, el número de estos folículos aumenta significativamente debido al arresto en el desarrollo folicular. Por tanto, los niveles séricos de AMH no están disminuidos, sino consistentemente elevados – hasta 2-3 veces superiores a mujeres sin SOP. Esta elevación es tan característica que se propone como biomarcador diagnóstico complementario. Fisiológicamente, el exceso de AMH contribuye a la anovulación al reducir la sensibilidad folicular a la FSH e inhibir la selección del folículo dominante.

La disfunción ovulatoria, otro criterio diagnóstico, se manifiesta en irregularidades menstruales. La anovulación crónica resulta de la combinación de hiperandrogenismo, desequilibrio gonadotrófico y resistencia a la acción de la FSH. Estudios prospectivos demuestran que incluso en ciclos aparentemente regulares, la calidad ovulatoria está

comprometida. Adicionalmente, el SOP conlleva implicaciones metabólicas profundas: las pacientes presentan mayor prevalencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado, independientemente del índice de masa corporal.

El estudio hormonal debe realizarse en fase folicular temprana (día 3 del ciclo). Junto con las hormonas mencionadas, se incluyen determinaciones de prolactina, perfil tiroideo y 17-OH-progesterona para excluir otras causas como hiperprolactinemia o hiperplasia suprarrenal congénita. La ecografía transvaginal completa la evaluación, revelando el clásico aspecto poliquístico: ovarios aumentados de volumen con más de 20 folículos antrales (2-9 mm) dispuestos periféricamente.

En resumen, el perfil bioquímico del SOP refleja su fisiopatología multifactorial: hiperandrogenismo (testosterona libre elevada), disociación gonadotrófica (LH alta/normal con FSH normal/baja) y elevación de AMH por exceso de folículos pequeños. Reconocer este patrón es esencial para el diagnóstico diferencial frente a otras causas de anovulación como la insuficiencia ovárica prematura (donde la FSH está elevada) o el hipogonadismo hipogonadotrófico (con FSH y LH bajas). La comprensión integral de estos marcadores permite no solo diagnosticar sino también estratificar el riesgo y guiar intervenciones terapéuticas personalizadas.

Caso Práctico:

Paciente de 29 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Antecedentes de interés: padre diabético en tratamiento con insulina. Antecedentes personales: ooforectomía izquierda por torsión en la infancia. Menarquia a los 12 años. Presenta menstruaciones irregulares y no dolorosas de 3 días de duración cada 2-4 meses. En la exploración general se observa hirsutismo leve y obesidad, con un IMC de 26. Constantes normales. Por ecografía se aprecia un útero regular, en anteversión, con línea endometrial normal y ovario derecho con aspecto poliquístico. Determinación hormonal en el 2º día del ciclo: FSH 5.37 mU/ml, LH 5.9 mU/ml y Estradiol 24 pg/ml. En la bioquímica, la glucemia es de 91 mg/dl, y la insulina basal de 49.4 micro UI/ml.

¿Cuál de los siguientes datos clínicos y/o paraclínicos NO es un componente del síndrome de ovario poliquístico?

- A) Hirsutismo.
- B) Amenorrea.
- C) Hiperpigmentación de la piel.
- D) Hiperinsulinemia.

Justificación

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por tres componentes fundamentales según los Criterios de Rotterdam: hiperandrogenismo (manifestado clínicamente como hirsutismo), disfunción ovulatoria (que incluye amenorrea) y presencia de ovarios poliquísticos. La

hiperinsulinemia está fuertemente asociada al SOP debido a la resistencia insulínica frecuente en estas pacientes. En contraste, la hiperpigmentación cutánea no forma parte de las manifestaciones clínicas del SOP; esta última se relaciona típicamente con trastornos endocrinos diferentes como la insuficiencia suprarrenal o la acantosis nigricans en contextos de resistencia insulínica severa, pero no constituye un criterio diagnóstico ni una característica inherente al síndrome.

Explicación

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa uno de los trastornos endocrinos más prevalentes en mujeres en edad reproductiva, afectando entre el 4% y el 10% de esta población. Su fisiopatología es multifactorial, implicando desequilibrios hormonales complejos que impactan tanto el sistema reproductivo como el metabólico. Para comprender por qué ciertas manifestaciones son nucleares y otras no, debemos analizar los pilares diagnósticos y las alteraciones subyacentes.

El diagnóstico del SOP se fundamenta en los Criterios de Rotterdam, que exigen la presencia de al menos dos de tres elementos clave: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología ovárica poliquística. El hiperandrogenismo puede manifestarse clínicamente mediante signos como el hirsutismo (crecimiento excesivo de vello terminal en áreas andrógeno-dependientes: labio superior, mentón, tórax, línea alba y muslos), acné severo o alopecia androgenética. Estas manifestaciones son consecuencia directa de la sobreproducción ovárica y/o suprarrenal de andrógenos como la testosterona y la androstenediona. La disfunción

ovulatoria, segundo pilar, se traduce clínicamente en alteraciones menstruales como la oligomenorrea (ciclos >35 días) o amenorrea (ausencia de menstruación ≥ 3 meses), reflejando la anovulación crónica característica del síndrome.

El tercer componente, la morfología ovárica, se evalúa mediante ecografía transvaginal, donde se observan ≥ 20 folículos antrales por ovario y/o un volumen ovárico aumentado (>10 ml). Esta alteración estructural está vinculada a la disfunción folicular: múltiples folículos detenidos en desarrollo temprano debido a desequilibrios en la secreción de gonadotropinas (FSH relativamente baja y LH elevada) y a la hiperproducción de hormona antimülleriana por los folículos pequeños.

Además de estos criterios, el SOP presenta frecuentemente alteraciones metabólicas. La resistencia a la insulina está presente en el 50-80% de las pacientes, independientemente del índice de masa corporal, lo que conduce a hiperinsulinemia compensatoria. Esta hiperinsulinemia exacerba el hiperandrogenismo al estimular la producción ovárica de andrógenos y reducir la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), incrementando así la fracción libre de testosterona. La obesidad, presente en aproximadamente el 50% de los casos, agrava estas alteraciones al potenciar la resistencia insulínica.

Ahora bien, ¿por qué la hiperpigmentación cutánea no es componente del SOP? Esta manifestación se asocia típicamente a otros procesos fisiopatológicos. Por ejemplo,

en la enfermedad de Addison, la hiperpigmentación se debe al exceso de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que estimula los melanocitos. En la acantosis nigricans (común en síndromes de resistencia insulínica severa), la hiperpigmentación aparece en pliegues cutáneos debido a la estimulación de receptores de factores de crecimiento epidérmico por la hiperinsulinemia. Aunque la resistencia insulínica puede coexistir en el SOP, la hiperpigmentación per se no constituye un criterio diagnóstico ni una manifestación primaria del síndrome. Su presencia debe orientar hacia trastornos específicos como endocrinopatías suprarrenales, hemocromatosis o reacciones farmacológicas.

Es crucial diferenciar las manifestaciones nucleares de las asociaciones secundarias. Mientras el hirsutismo es una expresión directa del hiperandrogenismo (criterio esencial), y la amenorrea refleja la disfunción ovulatoria (segundo criterio), la hiperinsulinemia es una comorbilidad metabólica relevante pero no diagnóstica. La hiperpigmentación, en cambio, pertenece a constelaciones sindrómicas distintas. Esta distinción es vital para el diagnóstico diferencial: condiciones como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing o tumores virilizantes pueden simular aspectos del SOP, pero presentan hallazgos adicionales como hiperpigmentación o virilización rápida que no encajan en el espectro del SOP clásico.

En la práctica clínica, la evaluación debe incluir historia menstrual detallada, cuantificación de andrógenos séricos (testosterona total y libre, DHEA-S) y ecografía pélvica. La

determinación de parámetros metabólicos (índice HOMA, curva de glucemia) es recomendable aunque no diagnóstica. La hiperpigmentación, cuando está presente, amerita estudios específicos como cortisol, ACTH y pruebas dinámicas para descartar patología suprarrenal. Esta aproximación estratificada asegura un diagnóstico preciso y evita confusiones con entidades que comparten manifestaciones aisladas pero no la tríada característica del SOP.

En síntesis, el SOP es un trastorno de origen multifocal (ovárico, hipofisario y metabólico) cuyos componentes diagnósticos están bien delimitados. Reconocer sus manifestaciones cardinales permite diferenciarlo de otros procesos endocrinos donde la hiperpigmentación cutánea sí tiene un papel central, consolidando así un marco nosológico preciso para el manejo terapéutico individualizado.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 109 | ID109

Caso Práctico:

Paciente de 29 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años de evolución. Antecedentes de interés: padre diabético en tratamiento con insulina. Antecedentes personales: ooforectomía izquierda por torsión en la infancia. Menarquia a los 12 años. Presenta menstruaciones irregulares y no dolorosas de 3 días de duración cada 2-4 meses. En la exploración general se observa hirsutismo leve y obesidad, con un IMC de 26. Constantes normales. Por ecografía se aprecia un útero regular, en anteversión, con

línea endometrial normal y ovario derecho con aspecto poliquístico. Determinación hormonal en el 2º día del ciclo: FSH 5.37 mU/ml, LH 5.9 mU/ml y Estradiol 24 pg/ml. En la bioquímica, la glucemia es de 91 mg/dl, y la insulina basal de 49.4 micro UI/ml.

¿Cuál es la principal causa de hiperandrogenismo?

- A) Uso de anticonceptivos orales.
- B) Síndrome de ovario poliquístico.
- C) Tumores ováricos.
- D) Tumores adrenales.

Justificación

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es reconocido como la principal causa de hiperandrogenismo debido a su alta prevalencia (4-10% en mujeres premenopáusicas) y su papel central en la fisiopatología endocrina. A diferencia de tumores ováricos o adrenales que son causas menos frecuentes y suelen asociarse a elevaciones extremas de andrógenos, el SOP representa un trastorno multifuncional donde el exceso de andrógenos es un criterio diagnóstico fundamental, manifestándose clínicamente en acné, hirsutismo y alteraciones menstruales. Los anticonceptivos orales, por el contrario, suelen suprimir la producción androgénica.

Explicación

El hiperandrogenismo, definido como la producción excesiva o acción aumentada de hormonas sexuales masculinas (principalmente testosterona, androstenediona y DHEA-S) en mujeres, constituye un eje central en la

endocrinología ginecológica. Su manifestación clínica incluye hirsutismo (crecimiento excesivo de vello en áreas andrógeno-dependientes), acné severo, alopecia de patrón femenino y alteraciones menstruales como oligomenorrea o amenorrea. Para comprender por qué el síndrome de ovario poliquístico emerge como su principal causa, debemos analizar tres dimensiones: la fisiopatología, la epidemiología y el diagnóstico diferencial.

En la fisiopatología del SOP concurren tres alteraciones interrelacionadas: 1) Resistencia a la insulina, que estimula la producción ovárica de andrógenos a través de la hiperinsulinemia; 2) Disfunción en la esteroidogénesis ovárica con sobreproducción de andrógenos por la teca ovárica; y 3) Alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario que genera una relación LH/FSH elevada, potenciando aún más la síntesis androgénica. Este exceso androgénico no es episódico sino crónico, perpetuando un ciclo de anovulación donde los folículos ováricos se atresian formando el característico aspecto poliquístico en la ecografía.

Epidemiológicamente, el SOP destaca por su elevada prevalencia (4-10% de mujeres en edad reproductiva), superando ampliamente a otras etiologías. Los tumores secretores de andrógenos (ováricos como los arrenoblastomas o adrenales como los adenomas) son causas mucho menos frecuentes y suelen presentar elevaciones dramáticas de andrógenos (testosterona >200 ng/dL o DHEA-S >700 µg/dL), acompañadas de virilización rápida. La hiperplasia suprarrenal congénita, aunque

relevante, muestra una incidencia significativamente menor y típicamente eleva la 17-OH-progesterona.

El diagnóstico se sustenta en los Criterios de Rotterdam, donde el hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) es uno de los tres pilares, junto a la disfunción ovulatoria y los ovarios poliquísticos. La evaluación bioquímica inicial requiere medir testosterona total y DHEA-S: en el SOP la testosterona muestra elevaciones moderadas (generalmente <150 ng/dL) mientras el DHEA-S puede estar normal o ligeramente aumentado. Esto contrasta con los tumores adrenales que elevan desproporcionadamente el DHEA-S, o los ováricos que disparan la testosterona.

Debe destacarse que el hiperandrogenismo en el SOP tiene consecuencias metabólicas trascendentes: aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular a largo plazo. La obesidad (presente en 50-70% de casos) exacerba la resistencia insulínica, creando un círculo vicioso. Terapéuticamente, el manejo se enfoca en romper este ciclo mediante sensibilizadores de insulina como la metformina, antiandrógenos y reguladores del ciclo menstrual.

Al diferenciar con otras causas: los anticonceptivos orales suelen reducir los andrógenos al suprimir la ovulación; los tumores requieren abordaje quirúrgico; y las causas iatrogénicas o la hiperprolactinemia tienen perfiles hormonales distintivos (prolactina elevada). Así, el SOP no solo es la etiología más prevalente, sino que representa un paradigma de interacción entre genética, ambiente y disfunción endocrina, donde el hiperandrogenismo opera

como piedra angular en su patogénesis y manifestaciones clínicas.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 110 | ID110

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

Con este dato inicial, la primera consideración a hacer es: (señale la FALSA)

- A) La PRL la puede tener elevada cualquiera en cualquier circunstancia.
- B) La PRL puede estar elevada por causas fisiológicas.
- C) La PRL puede estar elevada por causas farmacológicas.
- D) La PRL puede estar elevada por causas tumorales.

Justificación

La opción A es falsa porque la prolactina (PRL) no se eleva universalmente en todas las personas ni en cualquier situación. Su regulación es compleja y depende de factores específicos: los niveles basales varían fisiológicamente entre hombres (media 5 ng/mL) y mujeres (media 13 ng/mL), y elevaciones significativas requieren desencadenantes concretos. Mientras que las opciones B, C y D son verdaderas según las causas documentadas de hiperprolactinemia (fisiológicas como embarazo o estrés,

farmacológicas por antipsicóticos/antidepresivos, y tumorales por prolactinomas), la afirmación absoluta de A contradice que la PRL solo se eleva en contextos definidos, no aleatoriamente en cualquier individuo o circunstancia.

Explicación

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica secretada por la adenohipófisis, cuya principal función es estimular la lactancia posparto. Su secreción es pulsátil y está predominantemente bajo control inhibitorio de la dopamina hipotalámica. La hiperprolactinemia, definida como niveles séricos sostenidos >25 ng/mL, es un hallazgo frecuente en mujeres y constituye una causa relevante de hipogonadismo e infertilidad. Analicemos sus aspectos fundamentales:

1. **Regulación fisiológica:** La PRL exhibe fluctuaciones basales normales influenciadas por género, ritmo circadiano (aumento durante el sueño) y factores externos. Su secreción se estimula por la TRH (hormona liberadora de tirotropina), estrógenos, estrés físico/emocional y succión del pezón. Durante el embarazo, los estrógenos elevan la PRL hasta 10 veces su valor basal, preparando la glándula mamaria para la lactancia.
2. **Causas de elevación patológica:**
 - **Fisiológicas (Opción B verdadera):** Embarazo (aumento progresivo hasta 800% del basal), estrés agudo, sueño profundo y estimulación mamaria.

- **Farmacológicas (Opción C verdadera):**
Fármacos como antipsicóticos (ej. risperidona), antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos (metildopa) y antieméticos (metoclopramida) bloquean receptores de dopamina o alteran su síntesis, desinhibiendo la secreción de PRL. Algunos pueden elevar la PRL hasta 100-200 ng/mL.
- **Tumorales (Opción D verdadera):** Los prolactinomas (adenomas hipofisarios) son la causa más frecuente de hiperprolactinemia orgánica. Los microprolactinomas (<10 mm) suelen asociarse a PRL 25-100 ng/mL, mientras los macroprolactinomas (>10 mm) alcanzan >200-250 ng/mL, niveles prácticamente diagnósticos.

3. **Manifestaciones clínicas:** La PRL elevada inhibe la pulsatilidad de GnRH hipotalámica, reduciendo la secreción de LH/FSH. Esto causa hipogonadismo central con: oligo/amenorrea, infertilidad, disminución de libido, sequedad vaginal en mujeres, y disfunción eréctil en hombres. La acción directa sobre la mama produce galactorrea. En casos tumorales, añaden síntomas por masa (cefalea, defectos campimétricos).

4. **Retos diagnósticos:**

- **Macroprolactinemia:** Complejos PRL-IgG ('big-big prolactina') de baja actividad biológica que elevan falsamente los inmunoensayos. Se sospecha en hiperprolactinemia asintomática y se confirma con precipitación con PEG.

- **Efecto gancho (Hook effect):** En macroprolactinomas con PRL muy elevada ($>5,000$ ng/mL), los ensayos inmunométricos pueden dar resultados falsamente bajos por saturación. Se resuelve con dilución seriada de la muestra.

5. **Abordaje diagnóstico:** Tras confirmar hiperprolactinemia en condiciones basales, se descartan embarazo y causas secundarias (hipotiroidismo con TSH, insuficiencia renal). Niveles >100 ng/mL orientan a prolactinoma, requiriendo RM hipofisaria con gadolinio para caracterizar la lesión. La estratificación por niveles orienta la etiología: 25–100 ng/mL (fármacos, microprolactinoma idiopático), 100–200 ng/mL (prolactinomas o fármacos potentes), >200 ng/mL (macroprolactinoma).

La afirmación A es falsa porque ignora que la elevación de PRL requiere mecanismos específicos (desinhibición dopaminérgica, estímulo de TRH, masa secretora). No ocurre 'en cualquier circunstancia' sin un sustrato fisiopatológico identificable. Esta precisión es crucial para evitar sobrediagnóstico: pacientes asintomáticos con macroprolactinemia o elevaciones leves por estrés no requieren tratamiento. Comprender la multifactorialidad de la hiperprolactinemia permite un enfoque personalizado: desde la simple retirada de fármacos hasta cirugía en macrotumores.

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

En la paciente del caso anterior, tendremos que considerar, como posibilidades todas las siguientes: (señale la FALSA)

- A) Que la mujer esté embarazada, ya que en gestantes se consideran normales valores entre 80 y 400 ng/mL.
- B) Que tenga una macroprolactinemia, en realidad, y el valor de la PRL normal (monomérica) no esté elevado.
- C) Que se encuentra agitada por haber llegado tarde a la toma de muestras y estemos midiendo niveles de PRL de estrés.
- D) Que la paciente tenga una big-prolactina (PRL dimérica) y que, debido a que tiene más bioactividad que la monomérica, sea esta la causa de la amenorrea.

Justificación

La opción D es falsa porque el contexto establece claramente que las formas de alto peso molecular de prolactina (como la big-prolactina dimérica) tienen una actividad biológica reducida, no aumentada. El manual especifica que la macroprolactina presenta 'actividad biológica reducida' y que su presencia causa elevaciones en los ensayos sin manifestaciones clínicas significativas. Por tanto, no puede ser la causa de la amenorrea. Las otras

opciones son válidas según el contexto: el embarazo eleva fisiológicamente la prolactina (A), la macroprolactinemia da falsas elevaciones analíticas (B), y el estrés puede aumentar transitoriamente los niveles (C).

Explicación

La hiperprolactinemia, definida como niveles de prolactina sérica superiores a 25 ng/mL, es una causa frecuente de alteraciones reproductivas como la amenorrea. Su diagnóstico requiere una comprensión profunda de las complejidades analíticas y fisiológicas de esta hormona. La prolactina existe en varias formas moleculares en circulación: la monomérica (23 kDa, bioactiva), la big-prolactina (dímero de ≈ 50 kDa) y la macroprolactina (complejos 'big-big' >150 kDa unidos a inmunoglobulinas). La clave fisiopatológica radica en que solo la forma monomérica posee plena actividad biológica. Las formas poliméricas, incluida la big-prolactina, tienen una capacidad drásticamente reducida para interactuar con los receptores de prolactina debido a su tamaño y conformación molecular. Esto explica por qué pacientes con macroprolactinemia pueden presentar elevaciones analíticas marcadas sin síntomas clínicos, ya que los complejos inmunológicos no activan eficientemente las vías de señalización celular. La amenorrea en hiperprolactinemia verdadera resulta de la inhibición de la pulsatilidad de GnRH hipotalámica, lo que suprime la secreción de LH y FSH y conduce a hipogonadismo hipogonadotrófico. Solo la prolactina monomérica elevada tiene este efecto. Respecto a las opciones válidas: 1) En el embarazo, los niveles fisiológicos alcanzan 80-400 ng/mL por estimulación

estrogénica, sin patología asociada; 2) La macroprolactinemia se confirma con precipitación con PEG, mostrando que la prolactina activa es normal; 3) El estrés agudo (como llegar tarde) estimula vías serotoninérgicas y TRH que elevan transitoriamente la prolactina. La confusión en la opción D surge de malinterpretar que las formas poliméricas tendrían 'más bioactividad' cuando, en realidad, su importancia clínica reside precisamente en su falta de actividad. Este conocimiento es esencial para evitar tratamientos innecesarios con agonistas dopaminérgicos en casos de macroprolactinemia, donde el manejo es expectante.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 112 | ID112

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

Si la sospecha en el caso de la paciente anterior fuera que hay una macroprolactina, debemos considerar que:

- A) El HPLC es el método de referencia para evaluar la presencia de macroprolactina en la muestra.
- B) La precipitación con polietilenglicol (PEG) es el método de referencia para evaluar la presencia de macroprolactina en la muestra.

- C) La cromatografía de filtración en gel (CFG) es el método de referencia para evaluar la presencia de macroprolactina en la muestra.
- D) La inmunoadsorción de especies de IgG con proteína A, proteína G o anti-IgG humana es el método de referencia para evaluar la presencia de macroprolactina en la muestra.

Justificación

La cromatografía de filtración en gel (CFG) es el método de referencia para evaluar macroprolactina porque permite la separación física directa de las diferentes formas moleculares de prolactina según su tamaño. Esta técnica identifica de manera específica los complejos de alto peso molecular ('big-big' prolactina) asociados a IgG, que caracterizan la macroprolactinemia. Aunque la precipitación con PEG es un método de cribado común, no es el estándar de referencia, ya que es una técnica indirecta que estima la presencia de macroprolactina mediante precipitación inespecífica, lo que puede generar falsos positivos o negativos. La CFG proporciona una cuantificación precisa y evita interferencias, siendo esencial para confirmar diagnósticos en casos de hiperprolactinemia asintomática.

Explicación

La macroprolactinemia representa un desafío diagnóstico crítico en endocrinología. Se caracteriza por la presencia de complejos inmunológicos formados por prolactina (PRL) unida a inmunoglobulinas IgG, denominados 'big-big prolactina'. Estos agregados de alto peso molecular poseen

una actividad biológica reducida debido a su incapacidad para cruzar la barrera endotelial vascular y unirse eficientemente a los receptores de prolactina en tejidos diana. Esto explica por qué pacientes con elevaciones significativas de prolactina sérica (>25 ng/mL) pueden permanecer asintomáticos, sin manifestaciones clínicas como galactorrea, infertilidad o alteraciones menstruales. La génesis de estos complejos implica un proceso autoinmunitario donde los autoanticuerpos IgG reconocen epítomos de la molécula de PRL, formando polímeros que prolongan su vida media en circulación. La prevalencia de macroprolactinemia varía, pero se estima que representa hasta el 15-25% de los casos de hiperprolactinemia aparente, siendo crucial su identificación para evitar tratamientos innecesarios con agonistas dopaminérgicos o estudios de imagen innecesarios. En el laboratorio, los inmunoanálisis convencionales para prolactina detectan tanto la forma monomérica biológicamente activa (23 kDa) como la macroprolactina (150-170 kDa), pero no las diferencian. Esto genera resultados falsamente elevados que pueden conducir a errores diagnósticos. Por ello, se requiere una metodología específica para discriminar entre las formas moleculares. La precipitación con polietilenglicol (PEG) es una técnica de cribado inicial basada en la propiedad de PEG para precipitar complejos macromoleculares. Tras la precipitación, se mide la prolactina remanente en el sobrenadante: una recuperación $<40\%$ sugiere presencia significativa de macroprolactina. Sin embargo, este método tiene limitaciones: es indirecto, puede verse afectado por la

matriz del suero, y su precisión depende de puntos de corte arbitrarios. Además, no identifica directamente la naturaleza del complejo. En contraste, la cromatografía de filtración en gel (CFG), también llamada cromatografía de exclusión molecular, es el método de referencia. Separa las proteínas séricas según su tamaño hidrodinámico mediante una columna rellena de esferas de gel poroso. Las moléculas grandes (como la macroprolactina) eluyen primero, mientras que las formas monoméricas y diméricas lo hacen posteriormente. Cada fracción se cuantifica mediante inmunoanálisis, permitiendo una cuantificación directa y específica de cada isoforma. La CFG ofrece ventajas decisivas: 1) Identificación directa de la macroprolactina mediante su perfil de elución; 2) Cuantificación exacta de la proporción relativa de cada forma molecular; 3) Detección simultánea de otras variantes como la 'big prolactina' (dímero 50-60 kDa); 4) Menor susceptibilidad a interferencias por autoanticuerpos no específicos o agregados proteicos. La alta presión líquida (HPLC) es una variante técnica de la cromatografía que, aunque precisa, no se considera estándar para este fin específico debido a su complejidad operativa y mayor costo. La inmunoadsorción con proteína A/G o anti-IgG, aunque útil para confirmar la naturaleza inmunoglobulina-dependiente de los complejos, no cuantifica la proporción de macroprolactina funcionalmente relevante y puede subestimar su presencia si los complejos tienen baja afinidad. La confirmación con CFG es particularmente crucial en hiperprolactinemias asintomáticas con niveles entre 25-100 ng/mL, donde la probabilidad de

macroprolactinemia es mayor. Un hallazgo de >60% de macroprolactina justifica el diagnóstico de macroprolactinemia, requiriendo solo seguimiento clínico sin intervención farmacológica. Por el contrario, un predominio de prolactina monomérica exige investigación etiológica completa, incluyendo resonancia magnética hipofisaria. Esta distinción evita terapias innecesarias y reduce costos sanitarios. La implementación de CFG en laboratorios de referencia subraya la importancia de la precisión analítica en el manejo de interferencias preanalíticas que impactan directamente en decisiones clínicas.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 113 | ID113

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

Si, en la paciente anterior, se decide hacer una precipitación con PEG para comprobar si hay macroprolactinemia, debemos tener en consideración: (señale la FALSA)

- A) El PEG también puede producir una precipitación parcial de la prolactina monomérica (20-25%) y reducir su especificidad, produciendo una subestimación de la concentración de prolactina.

- B) La presencia de PEG en la muestra puede interferir en algunos inmunoanálisis, por lo que cada laboratorio debe establecer valores de referencia específicos.
- C) Se pueden producir falsos negativos en sueros con macroprolactina con IgA, ya que la precipitación de la IgA es parcial.
- D) La precipitación con PEG no es, de todas formas, el método de elección, ya que, aunque es fácilmente implementable, no correlaciona bien con el método de referencia.

Justificación

La opción D es falsa porque la precipitación con PEG es un método ampliamente aceptado y recomendado para detectar macroprolactinemia, siendo reconocido por su accesibilidad y utilidad práctica en el laboratorio. El contexto proporcionado no menciona problemas de correlación con métodos de referencia; por el contrario, presenta esta técnica como una solución eficaz para identificar complejos de alto peso molecular. Las otras opciones (A, B y C) describen limitaciones reales del método: la precipitación inespecífica de prolactina monomérica, la necesidad de ajustar valores de referencia debido a interferencias, y el riesgo de falsos negativos en casos específicos, todas ellas consideraciones validadas en la literatura técnica.

Explicación

Profundicemos en la macroprolactinemia y el papel de la precipitación con polietilenglicol (PEG) en su diagnóstico. La prolactina (PRL) es una hormona hipofisaria clave en la

regulación de la reproducción y la lactancia. En condiciones normales, circula principalmente en forma monomérica (23 kDa), biológicamente activa. Sin embargo, en algunos individuos, puede formar complejos inmunológicos con inmunoglobulinas, especialmente IgG, dando lugar a la macroprolactina. Estos complejos 'big-big' (150-170 kDa) tienen una actividad biológica reducida o nula debido a su incapacidad para cruzar los endotelios capilares e interactuar con los receptores tisulares.

La macroprolactinemia es una condición frecuente que simula una hiperprolactinemia bioquímica sin manifestaciones clínicas asociadas (como galactorrea, infertilidad o alteraciones menstruales). Esto plantea un desafío diagnóstico crucial: diferenciar entre una elevación auténtica de prolactina que requiere intervención (por ejemplo, en prolactinomas) y un hallazgo analítico inofensivo que evitará tratamientos innecesarios.

La precipitación con PEG emerge como la técnica de cribado más utilizada. Su principio se basa en la deshidratación selectiva de macromoléculas: el PEG induce la precipitación de complejos de alto peso molecular, dejando la prolactina monomérica en el sobrenadante. Tras centrifugación, se cuantifica la PRL residual en el sobrenadante. Una recuperación post-PEG inferior al 40-60% sugiere predominantemente macroprolactinemia.

Ahora, analicemos las limitaciones descritas en las opciones:

1. **Precipitación inespecífica (Opción A):** El PEG no es absolutamente específico. Puede precipitar

parcialmente (20-25%) la prolactina monomérica libre, especialmente en condiciones de alta concentración proteica. Esto reduce la especificidad del ensayo y puede subestimar falsamente la PRL monomérica residual, llevando a un sobrediagnóstico de macroprolactinemia. Por ello, los resultados deben interpretarse en contexto clínico y no como valores absolutos.

2. **Interferencias analíticas (Opción B):** La presencia de PEG en la muestra tratada puede alterar las propiedades físico-químicas del suero, interfiriendo en algunos inmunoanálisis. Esto se manifiesta como cambios en la viscosidad, turbidez o uniones de anticuerpos. Cada laboratorio debe validar el método en su sistema analítico y establecer valores de referencia específicos post-PEG para evitar interpretaciones erróneas.
3. **Falsos negativos (Opción C):** Aunque la macroprolactina típica implica complejos con IgG, existen reportes de asociación con IgA. La precipitación de complejos con IgA puede ser incompleta debido a diferencias en la estructura de las inmunoglobulinas, llevando a una recuperación falsamente elevada de PRL en el sobrenadante. Esto genera falsos negativos donde se infraestima la presencia de macroprolactina, especialmente en métodos con menor afinidad por IgA.

Respecto a la opción D: **No se sustenta** que la precipitación con PEG 'no sea el método de elección' o que 'no

correlacione con métodos de referencia'. Por el contrario, es la técnica más accesible, económica y reproducible para laboratorios de rutina. Métodos como la cromatografía de gel son más precisos pero inviables para uso clínico diario por su complejidad y costo. El PEG mantiene una correlación aceptable con estas técnicas de referencia cuando se ejecuta correctamente, y su implementación está respaldada por guías internacionales.

En la práctica clínica, la secuencia diagnóstica ideal es: 1. Confirmar hiperprolactinemia persistente (>25 ng/mL) en condiciones basales. 2. Descartar causas secundarias (fármacos, hipotiroidismo, embarazo). 3. Si el paciente está asintomático o los niveles no concuerdan con la clínica, solicitar cribado de macroprolactina con PEG. 4. Interpretar el resultado considerando el porcentaje de recuperación y las limitaciones técnicas.

Este enfoque evita errores comunes: tratar una macroprolactinemia como un prolactinoma (sobre tratamiento) o pasar por alto una hiperprolactinemia verdadera enmascarada por un falso negativo (sub tratamiento). La comprensión de estos matices técnicos es esencial para el médico de laboratorio, quien actúa como guardián de la precisión analítica y la seguridad del paciente.

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

Y para preparar la precipitación, en el caso anterior, deberemos: (señale la FALSA)

- A) Mezclar un volumen igual de suero y de solución de PEG6000 al 25% (por ejemplo, disolviendo 25 g de PEG6000 en 100 ml de NaCl 0,9% o agua destilada) y conservar a 4°C.
- B) Vortexar durante 30 s y centrifugar a 3.500 rpm durante 30 min; se mide la concentración de PRL en el sobrenadante y se corrige por el factor de dilución (1:2 en el caso propuesto).
- C) Hacer una segunda precipitación con PEG de mayor peso molecular para asegurar la precipitación completa; o, en su defecto, usar caolín para adsorber el exceso en el precipitado.
- D) Para estimar el porcentaje de recuperación se usa la fórmula: $\text{Recuperación}(\%) = (\text{PRL post-PEG (multiplicada por el factor de dilución)} / \text{PRL inicial}) \times 100$.

Justificación

La opción C es falsa porque el procedimiento estándar para detectar macroprolactina mediante precipitación con PEG no requiere pasos adicionales como una segunda precipitación con PEG de mayor peso molecular ni el uso de caolín. El protocolo descrito en la literatura se limita a una única precipitación con PEG6000, seguida de centrifugación y medición en el sobrenadante. La adición de métodos no estandarizados podría alterar los resultados y no está respaldada por la evidencia científica. El diagnóstico de macroprolactinemia se basa en el porcentaje de recuperación tras una sola precipitación, sin necesidad de técnicas complementarias.

Explicación

La detección de macroprolactina es fundamental en el abordaje de la hiperprolactinemia, ya que permite diferenciar entre formas bioactivas de prolactina y complejos inactivos que pueden generar resultados falsamente elevados en los inmunoensayos. La macroprolactina consiste en complejos de prolactina unidos a inmunoglobulinas (principalmente IgG), formando estructuras de alto peso molecular ('big-big' prolactina) con escasa actividad biológica. Estos complejos se acumulan en el suero debido a su lenta depuración, pero no provocan síntomas clínicos significativos como alteraciones menstruales, galactorrea o infertilidad. Esto explica por qué algunos pacientes presentan hiperprolactinemia persistente en ausencia de manifestaciones clínicas.

El método de referencia para su detección es la precipitación con polietilenglicol (PEG), una técnica basada

en la deshidratación selectiva de macromoléculas. El PEG6000 al 25% se emplea por su capacidad para precipitar complejos inmunoglobulina-hormona sin afectar significativamente a la prolactina monomérica. El protocolo implica mezclar volúmenes iguales de suero y solución de PEG, seguido de incubación en frío (4°C) y centrifugación. Durante este proceso, los complejos de macroprolactina forman un precipitado, mientras que la prolactina monomérica permanece en el sobrenadante.

Tras la centrifugación, se cuantifica la prolactina en el sobrenadante y se calcula el porcentaje de recuperación mediante la fórmula: $(\text{PRL post-PEG} \times \text{factor de dilución} / \text{PRL inicial}) \times 100$. Una recuperación inferior al 40% sugiere predominio de macroprolactina, entre 40-60% requiere verificación con cromatografía, y superior al 60% indica prolactina monomérica bioactiva. Este cálculo es esencial para evitar falsos diagnósticos de prolactinoma y tratamientos innecesarios con agonistas dopaminérgicos.

Es crucial destacar que el procedimiento se completa con una sola precipitación. La sugerencia de realizar una segunda precipitación con PEG de mayor peso molecular carece de fundamento científico y podría sobreestimar la precipitación de formas monoméricas, alterando el porcentaje de recuperación. Tampoco se utiliza caolín, ya que su mecanismo de adsorción es inespecífico y podría interferir con la cuantificación. La validación internacional del método exige controles de calidad que incluyen muestras con concentraciones conocidas de macroprolactina, pero nunca incorpora pasos adicionales de precipitación.

Otro aspecto relevante es la distinción entre macroprolactinemia y el 'efecto gancho'. Este último ocurre en prolactinomas gigantes, donde concentraciones extremadamente altas de prolactina ($>5,000$ ng/mL) saturan los anticuerpos del inmunoensayo, generando resultados falsamente bajos. Se resuelve con diluciones seriadas de la muestra, no con PEG. Por tanto, ambas condiciones requieren abordajes diagnósticos diferentes: el PEG se reserva exclusivamente para sospecha de macroprolactina en hiperprolactinemias asintomáticas.

En la práctica clínica, la identificación correcta de macroprolactinemia evita derivaciones innecesarias a endocrinología, estudios de imagen cerebral y tratamientos prolongados. Su detección debe considerarse en todo paciente con hiperprolactinemia persistente sin correlato clínico, especialmente cuando los niveles oscilan entre 25-150 ng/mL. El protocolo optimizado garantiza precisión diagnóstica manteniendo simplicidad técnica: una sola precipitación, centrifugación estándar y cálculo de recuperación. Introducir modificaciones no validadas, como precipitaciones secuenciales o adsorbentes, compromete la confiabilidad del resultado y desvía el enfoque de algoritmos diagnósticos consensuados internacionalmente.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 115 | ID115

Caso Práctico:

En la determinación de una prolactina (PRL) en una mujer que consulta por amenorrea de 3 meses, y que acude a la

toma de muestras a última hora, desde un pueblo cercano, se encuentra un valor de 300 ng/mL.

Si, en el caso de arriba, se va a informar la presencia de macroprolactina en base al porcentaje de PRL recuperado, se debe tener en cuenta que: (señale la FALSA)

- A) Como es método-dependiente, el punto de corte suele estar entre el 40 y el 60%.
- B) Un porcentaje de recuperación más bajo indica predominio de macroprolactina y se debe informar como macroprolactina positiva.
- C) Un porcentaje de recuperación alto indicará predominio de prolactina monomérica y se debe informar como macroprolactina negativa.
- D) La valoración del porcentaje de recuperación tras la precipitación es método-dependiente, pero la medida de PRL monomérica residual tras la precipitación no lo es, por lo que se pueden establecer valores de normalidad universales.

Justificación

La opción D es falsa porque contradice un principio fundamental en la medición de prolactina monomérica residual. La determinación de prolactina monomérica tras precipitación con PEG sí es método-dependiente, debido a las diferencias significativas en los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos comerciales y la falta de un estándar de calibración universal. Esto impide establecer valores de normalidad universales, ya que los resultados varían sustancialmente entre distintas plataformas analíticas. Las

otras opciones son consistentes con el conocimiento actual: la variabilidad metodológica en los puntos de corte (A), y la interpretación correcta de los porcentajes de recuperación (B y C).

Explicación

La macroprolactinemia representa un desafío diagnóstico crucial en endocrinología de laboratorio. Para comprender por qué la opción D es incorrecta, debemos profundizar en la naturaleza de las formas moleculares de prolactina y las limitaciones analíticas de su detección. La prolactina circula en tres isoformas principales: monomérica (23 kDa, biológicamente activa), big-prolactina (50-60 kDa) y macroprolactina (150-170 kDa, complejos inmunes con IgG). Esta última, al presentar baja actividad biológica, puede causar hiperprolactinemia detectable inmunológicamente pero sin manifestaciones clínicas como galactorrea o alteraciones menstruales. La precipitación con polietilenglicol (PEG) es el método gold standard para su detección: el PEG precipita las moléculas de alto peso molecular (incluyendo macroprolactina), permitiendo cuantificar en el sobrenadante la prolactina monomérica residual.

El porcentaje de recuperación se calcula como: $\left[\frac{\text{PRL en sobrenadante post-PEG}}{\text{PRL total pre-PEG}} \right] \times 100$. Cuando este porcentaje es bajo (generalmente <40-60%, dependiendo del método), indica que la mayor parte de la prolactina circulante era macroprolactina precipitada, por lo que se reporta como 'macroprolactina positiva'. Por el contrario, una recuperación alta (>60%) sugiere predominio

de prolactina monomérica biológicamente activa, reportándose como 'macroprolactina negativa'.

Aquí radica la esencia del problema metodológico: tanto la medición inicial de prolactina total como la determinación de prolactina monomérica residual utilizan inmunoensayos que reconocen epítopos antigénicos específicos mediante anticuerpos. Diferentes fabricantes emplean distintos pares de anticuerpos dirigidos contra epítopos diversos, lo que genera variabilidad inter-métodos en la recuperación porcentual. Pero críticamente, esta dependencia metodológica también afecta a la cuantificación de la prolactina monomérica residual. No existe un estándar internacional armonizado para prolactina, y los valores absolutos de prolactina monomérica post-PEG varían significativamente entre reactivos. Por ejemplo, un mismo sobrenadante podría reportar 15 ng/mL en un método y 25 ng/mL en otro, invalidando cualquier intento de establecer valores de referencia universales para la fracción monomérica.

Esta variabilidad tiene implicaciones clínicas profundas. Consideremos un paciente con prolactina total de 50 ng/mL y recuperación post-PEG del 40%. En un método A con punto de corte al 40%, se reportaría como macroprolactinemia positiva. Pero si usamos un método B con punto de corte al 50%, el mismo caso se interpretaría como negativo. Más aún, la prolactina monomérica residual no puede usarse directamente para diagnóstico sin considerar el método específico, pues un valor de 20 ng/mL podría ser normal en un ensayo pero patológico en otro. Esta es precisamente la razón por la que los laboratorios deben validar sus propios

puntos de corte para la recuperación porcentual y no pueden extrapolar valores de normalidad universales para la fracción monomérica.

La macroprolactinemia ilustra un principio fundamental en medicina de laboratorio: la importancia de comprender las limitaciones analíticas. Un resultado no es simplemente 'un número', sino un dato contextualizado por el método empleado, sus interferencias conocidas y sus características operativas. El laboratorio debe proporcionar no solo el resultado numérico, sino también la interpretación clínica basada en el método utilizado, advirtiéndolo sobre posibles interferencias como la macroprolactina o el efecto gancho. Solo así evitaremos errores como tratar farmacológicamente a pacientes asintomáticos con macroprolactinemia o pasar por alto verdaderos prolactinomas enmascarados por interferencias analíticas.

En resumen, la afirmación falsa en la opción D subestima la complejidad de la medición hormonal inmunológica. La estandarización analítica sigue siendo un reto pendiente en endocrinología, y mientras no existan calibradores universales y métodos armonizados, tanto el porcentaje de recuperación como el valor absoluto de prolactina monomérica residual seguirán siendo inherentemente método-dependientes.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2017

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 20 | ID322

En el coma mixedematoso son características las siguientes determinaciones analíticas excepto:

- A) Hiponatremia.
- B) Hipocalcemia.
- C) Hipoglucemia.
- D) Hipocolesterolemia.

Justificación

En el coma mixedematoso, emergencia derivada de un hipotiroidismo severo no tratado, son características diversas alteraciones metabólicas. La hiponatremia surge por la incapacidad para excretar agua libre debido a la disminución del gasto cardíaco y filtración glomerular. La hipocalcemia puede presentarse por alteraciones en el metabolismo óseo y la resistencia a la hormona paratiroidea. La hipoglucemia resulta de la reducción en la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas. Sin embargo, la hipocolesterolemia no es característica; al contrario, el hipotiroidismo provoca hipercolesterolemia debido al descenso en la expresión de receptores hepáticos de LDL y la reducción del catabolismo lipídico. Por tanto, la opción D es la excepción correcta.

Explicación

El coma mixedematoso representa la forma más extrema del hipotiroidismo no controlado, una emergencia médica con alta mortalidad que requiere comprensión profunda de

sus alteraciones fisiopatológicas y analíticas. Su desarrollo suele desencadenarse por factores como infecciones, traumatismos o fármacos en pacientes con hipotiroidismo crónico. La fisiopatología central radica en la deficiencia absoluta de hormonas tiroideas (T3 y T4), que conduce a una desaceleración global del metabolismo celular. Esto impacta múltiples sistemas orgánicos y genera un perfil bioquímico distintivo.

Empecemos por la hiponatremia. La hormona tiroidea regula la expresión de acuaporinas en el túbulo renal y modula la secreción de la hormona antidiurética (ADH). En su ausencia, se produce un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) relativo, con retención de agua libre y dilución del sodio sérico. Adicionalmente, el descenso del gasto cardíaco reduce la perfusión renal y la filtración glomerular, limitando la capacidad para excretar agua. La hiponatremia resultante suele ser grave (<130 mmol/L) y contribuye a síntomas neurológicos como confusión, convulsiones y progresión al coma.

Respecto a la hipocalcemia, aunque menos mencionada, tiene bases fisiopatológicas sólidas. El hueso es un tejido dinámico regulado por hormonas tiroideas, que estimulan la actividad osteoclástica y la resorción ósea. En el hipotiroidismo avanzado, esta actividad disminuye, reduciendo la liberación de calcio desde el hueso. Paralelamente, se observa resistencia periférica a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) y alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, lo que compromete la absorción intestinal de calcio. Estos mecanismos convergen

en una disminución del calcio iónico, que puede exacerbar la debilidad muscular y la letargia propias del cuadro.

La hipoglucemia es otro hallazgo frecuente. Las hormonas tiroideas son esenciales para mantener la homeostasis glucídica mediante tres vías: 1) modulación de la expresión de enzimas gluconeogénicas en el hígado, 2) facilitación de la glucogenólisis mediada por catecolaminas, y 3) regulación de la sensibilidad a la insulina. Su déficit provoca una drástica reducción en la producción hepática de glucosa, especialmente crítica durante el ayuno. Además, la disminución del aclaramiento de insulina prolonga su vida media, favoreciendo estados hipoglucémicos que agravan la depresión del sistema nervioso central.

Ahora, abordemos la dislipidemia. Contrariamente a la hipocolesterolemia (opción D), el coma mixedematoso se asocia con hipercolesterolemia marcada. La explicación reside en el papel clave de las hormonas tiroideas en el metabolismo lipídico. Estas hormonas actúan como ligandos de receptores nucleares en hepatocitos, induciendo la expresión de receptores de LDL (LRP1). Su ausencia reduce la captación hepática de colesterol LDL. Simultáneamente, disminuyen la actividad de la lipasa hepática, enzima responsable de la hidrólisis de triglicéridos en lipoproteínas, y reducen la conversión de colesterol en ácidos biliares. El resultado es una acumulación sérica de colesterol total, LDL y triglicéridos, con niveles que pueden superar los 300 mg/dL. Este perfil aterogénico es tan característico que la hipercolesterolemia constituye un marcador diagnóstico útil en hipotiroidismo subclínico.

Otras alteraciones analíticas complementarias incluyen elevación de creatina-cinasa (por mixedema muscular), anemia normocrómica (por disminución de eritropoyetina), e incremento de lactato deshidrogenasa. La acidosis respiratoria puede añadirse por depresión del centro respiratorio y debilidad de músculos ventilatorios.

El diagnóstico analítico se basa en la confirmación del hipotiroidismo primario: TSH elevada con T4 libre disminuida. El manejo requiere reposición hormonal intravenosa agresiva con levotiroxina, junto con corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y soporte ventilatorio. La identificación temprana de este perfil bioquímico – incluyendo la tríada hiponatremia/hipoglucemia/hipercolesterolemia– es crucial para reducir la mortalidad, que ronda el 40% a pesar del tratamiento. Esta constelación de hallazgos ilustra cómo la deficiencia tiroidea altera integralmente el metabolismo intermediario, destacando la interconexión entre sistemas endocrinos aparentemente disjuntos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 30 | ID332

¿Cuál de las siguientes no es causa de hiperpotasemia?

- A) Administración de insulina.
- B) Insuficiencia renal.
- C) Diuréticos ahorradores de potasio.
- D) Enfermedad de Addison.

Justificación

La administración de insulina no es causa de hiperpotasemia; por el contrario, induce hipopotasemia al promover la entrada de potasio al interior de las células. En contraste, la insuficiencia renal reduce la eliminación renal de potasio, los diuréticos ahorradores de potasio (como la espironolactona) bloquean la acción de la aldosterona limitando su excreción, y la enfermedad de Addison implica un déficit de aldosterona que impide la excreción adecuada de potasio, siendo todas estas causas establecidas de hiperpotasemia. Por tanto, la única opción que no contribuye al aumento del potasio sérico es la administración de insulina.

Explicación

La hiperpotasemia, definida como una concentración sérica de potasio por encima de 5.0–5.5 mmol/L, representa una emergencia médica debido a su potencial para desencadenar arritmias cardíacas mortales y debilidad muscular progresiva. Para comprender por qué ciertos factores la causan y otros no, debemos analizar la fisiología del equilibrio del potasio. El organismo regula este electrolito mediante tres mecanismos clave: 1) la distribución transcelular (entre los compartimentos intracelular y extracelular), 2) la excreción renal, y 3) la ingesta dietética. El 98% del potasio corporal total reside intracelularmente, creando un gradiente químico crucial mantenido por la bomba Na^+/K^+ -ATPasa. Cualquier alteración en estos sistemas puede provocar desequilibrios críticos.

Empecemos por los mecanismos de distribución transcelular. La insulina es un regulador fundamental aquí:

al unirse a receptores celulares, activa la Na^+/K^+ -ATPasa, facilitando el transporte activo de potasio hacia el interior de las células. Este efecto es tan potente que la terapia con insulina se utiliza deliberadamente para tratar la hiperpotasemia aguda. Por ello, su administración induce hipopotasemia, nunca hiperpotasemia. La acidosis metabólica opera en sentido opuesto: los iones H^+ ingresan a las células intercambiándose con K^+ , desplazando el potasio hacia el espacio extracelular. Situaciones de lisis celular masiva (como en quemaduras extensas o rabdomiólisis) liberan directamente potasio intracelular a la circulación.

La excreción renal es el otro pilar del control. El 90% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y el asa de Henle; la regulación fina ocurre en el túbulo contorneado distal y el conducto colector, donde las células principales excretan potasio bajo el control de la aldosterona. Esta hormona mineralocorticoide aumenta la actividad de los canales de sodio epiteliales (ENaC), creando un gradiente electroquímico negativo en la luz tubular que favorece la secreción de K^+ . Así, cualquier alteración que reduzca la función renal o la actividad aldosterónica causará hiperpotasemia. La insuficiencia renal compromete la filtración glomerular y la capacidad secretora tubular. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, amiloride) antagonizan la aldosterona o bloquean los canales de sodio, eliminando el estímulo para la excreción de potasio. La enfermedad de Addison, como forma de insuficiencia suprarrenal primaria, causa déficit absoluto de aldosterona, lo que impide la excreción renal de

K⁺ e hidrogeniones, generando hiperpotasemia con acidosis metabólica hiperclorémica.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es central en este proceso. Fármacos que interfieren con él (IECA, ARA-II, inhibidores directos de renina) reducen la aldosterona y predisponen a hiperpotasemia. En contraste, el hiperaldosteronismo primario causa hipopotasemia por pérdida renal excesiva de potasio. Es crucial diferenciar entre hipoaldosteronismo hiporreninémico (asociado a diabetes o nefropatías) e hiperreninémico (por fallo suprarrenal primario como en la enfermedad de Addison).

Clínicamente, la hiperpotasemia se manifiesta con debilidad muscular ascendente, parestesias y arritmias que progresan desde ondas T picudas hasta bloqueos auriculoventriculares y fibrilación ventricular. El ECG es una herramienta diagnóstica vital. El tratamiento incluye antagonizar los efectos cardíacos (gluconato de calcio), desplazar el potasio al interior celular (insulina con glucosa, agonistas β_2 -adrenérgicos) y eliminar el exceso (diuréticos de asa, resinas de intercambio iónico, diálisis).

En resumen, la hiperpotasemia surge por fallos en la excreción renal, redistribución transcelular patológica o combinaciones de ambos. La insulina actúa como un regulador fisiológico contrario, promoviendo la corrección de la hiperpotasemia al estimular la captación celular de potasio. Esta comprensión integrada de la fisiología y la fisiopatología es esencial para el diagnóstico diferencial y el manejo seguro de las alteraciones electrolíticas.

El factor inhibidor de prolactina se identifica con:

- A) Serotonina.
- B) Oxitocina.
- C) Dopamina.
- D) Metionina.

Justificación

La dopamina es reconocida como el principal factor inhibidor de la prolactina (PIH), ejerciendo un control hipotalámico predominante sobre su secreción. Neuronas dopaminérgicas específicas en los núcleos arcuatos sintetizan esta hormona, que actúa directamente sobre la hipófisis para suprimir la liberación de prolactina. Las otras opciones son incorrectas: la serotonina estimula la secreción de prolactina, la oxitocina no participa en su regulación directa, y la metionina es un aminoácido sin función inhibitoria conocida sobre esta hormona.

Explicación

La regulación de la prolactina (PRL) es un proceso fascinante y único dentro del sistema endocrino, ya que su secreción está predominantemente bajo control inhibitorio, a diferencia de otras hormonas adenohipofisarias que suelen depender de factores liberadores. Este control inhibitorio es ejercido principalmente por la dopamina, sintetizada en neuronas dopaminérgicas de los núcleos arcuatos del hipotálamo. Estas neuronas proyectan sus axones hacia la eminencia media, donde liberan dopamina hacia el sistema portal hipofisario. La dopamina viaja así

hasta la hipófisis anterior y se une a receptores específicos en los lactotopos, suprimiendo tanto la síntesis como la liberación de prolactina. Este mecanismo es tan eficaz que se considera la principal regulación tónica de la prolactina, con una vida media muy breve de 1-2 minutos, lo que permite una respuesta rápida y dinámica.

La importancia fisiológica de este sistema inhibitorio es fundamental para mantener la homeostasis reproductiva y metabólica. En condiciones normales, los niveles basales de prolactina se mantienen bajos gracias a este freno dopaminérgico constante. Sin embargo, cuando este sistema falla – ya sea por déficit en la síntesis de dopamina, alteraciones en las vías neuronales o interferencia farmacológica – se produce hiperprolactinemia. Esta elevación patológica de prolactina interfiere con la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), llevando a un hipogonadismo secundario. Las manifestaciones clínicas son consecuencia directa de este hipogonadismo: en mujeres, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad, disminución de la libido y galactorrea; en hombres, disminución de la libido, disfunción eréctil y, en casos prolongados, reducción de la masa ósea.

Es crucial entender que aunque la dopamina es el principal inhibidor, existen otros moduladores. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las vías colinérgicas también contribuyen a la inhibición, aunque su papel es secundario. Por el lado de la estimulación, destacan la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que pueden estimular la secreción de

prolactina, así como las vías serotoninérgicas. Estos factores liberadores explican por qué situaciones como el estrés, la estimulación del pezón o el sueño incrementan fisiológicamente los niveles de prolactina. Los estrógenos también ejercen un efecto estimulador, lo que explica las elevaciones naturales durante el embarazo y la lactancia.

La relevancia clínica de este conocimiento es inmensa. La hiperprolactinemia es una causa frecuente de infertilidad y su etiología incluye desde causas fisiológicas (embarazo, lactancia) hasta patológicas como prolactinomas (los tumores hipofisarios secretores más comunes), fármacos (antipsicóticos, antieméticos) o hipotiroidismo primario. El diagnóstico se basa en la medición de prolactina sérica, pero debe considerarse la presencia de macroprolactina – complejos inactivos de prolactina con inmunoglobulinas que pueden causar falsas elevaciones – para evitar tratamientos innecesarios. El tratamiento de elección para los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, que al imitar la acción inhibitoria de la dopamina logran normalizar los niveles de prolactina y reducir el tamaño tumoral en la mayoría de casos.

En el contexto de trastornos metabólicos, es interesante notar cómo el metabolismo de neurotransmisores se interconecta con este eje. Por ejemplo, en la fenilcetonuria, niveles elevados de fenilalanina inhiben la tirosina hidroxilasa, enzima limitante para la síntesis de dopamina, lo que puede contribuir a hiperprolactinemia secundaria. Asimismo, la determinación de metabolitos como el ácido homovanílico (HVA) – derivado del metabolismo de

dopamina – en líquido cefalorraquídeo puede ser útil en la evaluación de trastornos neuroendocrinos.

En resumen, el sistema dopamina-prolactina representa un modelo excepcional de regulación endocrina por inhibición tónica. Su comprensión no solo explica la fisiología reproductiva básica, sino que es esencial para el manejo de trastornos prevalentes como la hiperprolactinemia y los prolactinomas, donde la restauración farmacológica del tono dopaminérgico constituye una de las terapias más eficaces en endocrinología.

Bioquímica Clínica – Andalucía (2017) – Pregunta 42 | ID344

¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta?:

- A) La osteocalcina es un marcador precoz de actividad osteoblástica.
- B) En la Enfermedad de Paget se observa un aumento del calcio plasmático.
- C) La hipofosfatemia es muy frecuente en enfermos hospitalizados.
- D) La causa más frecuente de hipoparatiroidismo primario es quirúrgico.

Justificación

La afirmación incorrecta es la B porque, en la Enfermedad de Paget, aunque existe un aumento del recambio óseo

caracterizado por actividad osteoclástica elevada seguida de formación ósea desorganizada, los niveles de calcio plasmático se mantienen dentro del rango normal (normocalcemia). Esto se debe a un equilibrio compensatorio entre la resorción y la formación ósea, que evita la hipercalcemia. En contraste, las otras opciones son correctas: la osteocalcina es efectivamente un marcador de formación ósea temprana; la hipofosfatemia es común en pacientes hospitalizados, especialmente asociada a neoplasias; y la causa predominante de hipoparatiroidismo primario es la iatrogenia quirúrgica tras intervenciones cervicales.

Explicación

Vamos a profundizar en los conceptos clave relacionados con las alteraciones del metabolismo óseo y mineral evaluados en esta pregunta. Comprender estos principios es fundamental para el diagnóstico diferencial en endocrinología y medicina de laboratorio.

Empecemos por la Enfermedad de Paget (opción B), ya que es el núcleo de la respuesta correcta. Esta patología, también denominada osteodistrofia deformante, representa un trastorno focalizado del remodelado óseo. Su fisiopatología implica una fase inicial de hiperactividad osteoclástica, donde los osteoclastos aumentan desproporcionadamente la resorción ósea. Posteriormente, se desencadena una respuesta compensatoria osteoblástica exagerada, pero con formación de hueso estructuralmente anómalo, desorganizado y mecánicamente inestable. Este desequilibrio en el recambio explica las deformidades óseas características y el riesgo

de fracturas. Sin embargo, a nivel bioquímico, el proceso mantiene un equilibrio dinámico en la liberación y captación de minerales. La resorción libera calcio y fosfato al torrente sanguíneo, pero la formación ósea simultánea los reincorpora rápidamente durante la remineralización. Este acoplamiento evita alteraciones significativas en las concentraciones séricas, resultando típicamente en normocalcemia y normofosfatemia. Solo en situaciones excepcionales, como la inmovilización prolongada de pacientes con enfermedad extensa, podría observarse hipercalcemia transitoria, pero esto no es la norma ni un hallazgo característico.

Ahora contrastemos esto con otras entidades que sí cursan con hipercalcemia. En el hiperparatiroidismo primario, la secreción autónoma de hormona paratiroidea (PTH) estimula la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio, generando hipercalcemia persistente. De forma similar, la hipercalcemia asociada a malignidad –frecuente en pacientes hospitalizados– resulta de la producción de factores como la PTHrP (proteína relacionada con la PTH) que activan la resorción ósea sin compensación formativa. La enfermedad de Paget se distingue precisamente por no compartir este perfil.

Respecto a la opción C, la hipofosfatemia es efectivamente prevalente en el ámbito hospitalario. Sus causas más comunes incluyen neoplasias malignas (que consumen fosfato durante su rápido crecimiento), tratamiento con diuréticos, realimentación tras desnutrición y síndromes de redistribución. En pacientes críticos, la hipofosfatemia puede exacerbar la debilidad muscular y la insuficiencia

respiratoria, siendo un hallazgo analítico de alto impacto clínico.

Sobre la opción D, el hipoparatiroidismo primario se define por la deficiencia de PTH. Su etiología quirúrgica (posttiroidectomía o paratiroidectomía) es indiscutiblemente la más frecuente. La manipulación inadvertida durante cirugía cervical puede dañar las glándulas paratiroides o su vascularización, llevando a hipocalcemia e hiperfosfatemia. Otras causas (autoinmunes, genéticas) son menos comunes.

Finalmente, aunque la opción A no es el foco de la pregunta, cabe señalar que la osteocalcina es sintetizada por osteoblastos durante la formación de matriz ósea, siendo un marcador sensible de actividad osteoblástica temprana. Su utilidad se extiende al monitoreo de enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis.

En síntesis, la comprensión de estos perfiles bioquímicos distintivos es crucial. Mientras la enfermedad de Paget mantiene la normocalcemia por su equilibrio en el recambio óseo, otras condiciones como el hiperparatiroidismo primario o la hipercalcemia maligna alteran este balance. Esta distinción refuerza la importancia de integrar hallazgos clínicos y analíticos para un diagnóstico preciso.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 45 | ID347

¿Cuál de los siguientes patrones hormonales se corresponde con la Tiroiditis de Hashimoto evolucionada?:

- A) TSH elevada y FT4 y T3 disminuidas.
- B) TSH disminuida y FT4 y T3 disminuidas.
- C) TSH disminuida y FT4 y T3 elevadas.
- D) TSH disminuida y Ft4 y T3 normales.

Justificación

La Tiroiditis de Hashimoto evolucionada representa un hipotiroidismo primario avanzado. En esta fase, la destrucción autoinmune del tejido tiroideo reduce drásticamente la producción de hormonas tiroideas (T4 y T3), lo que desencadena un mecanismo de retroalimentación positiva en la hipófisis. Esta respuesta compensatoria aumenta la secreción de TSH para estimular la glándula tiroidea, resultando en el patrón característico: TSH elevada con disminución de T4 libre y T3. Este perfil distingue claramente el hipotiroidismo primario de otras condiciones como el hipotiroidismo central o estados de enfermedad sistémica donde la TSH podría estar normal o baja.

Explicación

Para comprender profundamente los patrones hormonales en la disfunción tiroidea, debemos analizar la fisiopatología del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. En condiciones normales, la hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo estimula la hipófisis para secretar TSH, que a su vez regula la producción tiroidea de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Estas hormonas ejercen retroalimentación negativa sobre la hipófisis e hipotálamo, manteniendo un equilibrio preciso.

La Tiroiditis de Hashimoto, como paradigma de hipotiroidismo primario autoinmune, progresa a través de fases definidas. Inicialmente, en el hipotiroidismo subclínico, la TSH se eleva como respuesta compensatoria mientras que las hormonas periféricas (T4 y T3) permanecen normales, reflejando una reserva funcional tiroidea residual. Los síntomas en esta etapa pueden ser leves o ausentes, con manifestaciones como astenia o aumento de peso.

Cuando la enfermedad avanza a su fase evolucionada, la destrucción folicular extensa supera la capacidad compensatoria. Aquí observamos el patrón clásico: TSH marcadamente elevada (generalmente >10 mUI/L) junto con disminución de T4 libre (FT4) y T3. La reducción de T3 es particularmente significativa debido a tres mecanismos: 1) Disminución de la producción directa de T3 por el tiroides dañado, 2) Alteración de la conversión periférica de T4 a T3, y 3) Aumento compensatorio inicial de dicha conversión que finalmente se satura en fases avanzadas.

Contrastemos este perfil con otras opciones de la pregunta:

- La opción B (TSH baja con T4/T3 bajas) corresponde a hipotiroidismo central (hipofisario o hipotalámico), donde el defecto en la producción de TSH impide la estimulación tiroidea.
- La opción C (TSH baja con T4/T3 elevadas) es característica de hipertiroidismo primario o tirotoxicosis, donde el exceso hormonal suprime la TSH.
- La opción D (TSH baja con hormonas normales) se observa en hipertiroidismo subclínico o en alteraciones no tiroideas graves.

Un aspecto crucial es la progresión temporal: en Hashimoto avanzado, la FT4 disminuye primero y de manera más pronunciada que la T3, ya que la conversión periférica de T4 a T3 puede mantener niveles relativos de T3 hasta estadios terminales. Esto explica por qué en algunos casos graves la T3 permanece cerca del límite inferior de normalidad, aunque en la fase plenamente establecida ambas disminuyen.

La distinción con otras entidades es fundamental. En el síndrome del eutiroideo enfermo (alteraciones no tiroideas), encontramos T3 baja y rT3 elevada, pero con TSH generalmente normal, no elevada. En la resistencia a hormonas tiroideas, hay elevación de T4/T3 con TSH inapropiadamente normal o alta. Ninguno de estos patrones coincide con el hipotiroidismo primario establecido.

En la práctica clínica, este perfil bioquímico tiene implicaciones terapéuticas inmediatas. La combinación de TSH elevada con FT4 baja confirma la necesidad de iniciar sustitución hormonal con levotiroxina, ajustando la dosis para normalizar la TSH (idealmente entre 0.5-2.5 mUI/L en adultos). El monitoreo periódico es esencial, ya que la enfermedad puede progresar requiriendo ajustes posológicos.

Finalmente, debemos considerar posibles interferencias analíticas: autoanticuerpos anti-TPO presentes en Hashimoto pueden alterar algunas determinaciones de TSH o T4 libre. Por ello, la correlación clínico-analítica es indispensable. El reconocimiento preciso de este patrón

hormonal no solo permite diagnosticar el hipotiroidismo establecido, sino que orienta sobre su etiología autoinmune y gravedad, fundamentales para un manejo terapéutico adecuado.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 54 | ID356

Paciente con los siguientes datos analíticos: FSH, LH, y 17 Beta estradiol bajos; Prolactina normal. Es indicativo de:

- A) Hipogonadismo hipergonadotropo.
- B) Hipogonadismo Hipogonadotropo.
- C) Disfunción hipotalámica.
- D) Síndrome de ovarios poliquísticos.

Justificación

El perfil hormonal presentado (FSH baja, LH baja, 17 Beta estradiol bajo y prolactina normal) es característico del hipogonadismo hipogonadotropo. Este trastorno se define por una falla en el eje hipotalámico-hipofisario que resulta en una producción insuficiente de gonadotropinas (FSH y LH), lo que a su vez conduce a bajos niveles de esteroides sexuales como el estradiol. Las opciones restantes no coinciden: el hipogonadismo hipergonadotropo mostraría gonadotropinas elevadas; la disfunción hipotalámica es parte de la etiología pero no el diagnóstico específico; y el síndrome de ovarios poliquísticos típicamente presenta niveles normales o elevados de LH con estradiol preservado.

Explicación

El hipogonadismo hipogonadotrofo representa una alteración fundamental en el eje reproductivo, donde el problema reside en una señalización insuficiente desde el sistema nervioso central hacia las gónadas. Para comprenderlo, debemos revisar la fisiología normal: el hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en pulsos, que estimula la hipófisis anterior para producir FSH y LH. Estas gonadotropinas actúan sobre los ovarios, induciendo la producción de estradiol y la maduración folicular. Cuando existe un defecto en este eje central –ya sea por afectación hipotalámica o hipofisaria– se produce un círculo vicioso de baja estimulación gonadal.

La clave diagnóstica está en el patrón hormonal: niveles bajos o ‘inapropiadamente normales’ de FSH y LH (es decir, valores que deberían estar elevados como compensación pero que permanecen bajos), acompañados de una disminución en los esteroides sexuales (estradiol en mujeres, testosterona en hombres). Esto contrasta con el hipogonadismo hipergonadotrofo, donde la falla primaria está en las gónadas; en ese caso, la hipófisis intenta compensar aumentando la producción de gonadotropinas, resultando en FSH y LH elevadas.

La prolactina normal en este caso es un dato crucial de exclusión. La hiperprolactinemia (por ejemplo, en prolactinomas) puede suprimir la secreción de GnRH y causar un patrón similar de hipogonadismo hipogonadotrofo. Su normalidad descarta esta causa

común y refuerza que el defecto está intrínsecamente en el eje hipotálamo-hipófisis, no en una interferencia externa.

Las implicaciones clínicas son profundas. Este perfil obliga a investigar causas centrales: alteraciones estructurales (tumores hipofisarios, malformaciones), funcionales (estrés, ejercicio extremo, desnutrición), genéticas (síndrome de Kallmann) o iatrogénicas (radiación, cirugía). El manejo requiere terapia de reemplazo hormonal y, en casos de infertilidad, estimulación gonadal exógena con gonadotropinas. La resonancia magnética cerebral y el estudio de otras hormonas hipofisarias (TSH, cortisol, GH) son esenciales, pues hasta el 30% de los casos presentan déficits múltiples.

Finalmente, este caso ilustra la lógica del diagnóstico endocrinológico: cuando las hormonas tróficas (FSH/LH) no se elevan ante bajos niveles de hormonas diana (estradiol), la falla es central. Si las tróficas estuvieran altas, la falla sería periférica. Esta elegancia fisiológica permite navegar entre diagnósticos complejos con simples mediciones hormonales.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 59 | ID361

La osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo tipo Ia) cursa con:

- A) Hipercalcemia y disminución de PTH.
- B) Hipocalcemia y elevación de PTH.
- C) Hipercalcemia e hipofosfatemia.

D) Hipercalcemia y elevación de PTH.

Justificación

La osteodistrofia hereditaria de Albright, también conocida como pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, es un trastorno genético causado por mutaciones inactivadoras en el gen GNAS que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gs). Esta alteración genera resistencia periférica a la hormona paratiroidea (PTH) en los órganos diana, particularmente en riñón y hueso. La resistencia a la PTH impide su acción normal de aumentar el calcio sérico y disminuir el fosfato, lo que desencadena hipocalcemia. Esta hipocalcemia crónica estimula persistentemente las glándulas paratiroides, provocando una elevación compensatoria de PTH (hiperparatiroidismo secundario). Por tanto, el perfil bioquímico característico combina hipocalcemia con niveles elevados de PTH, descartando las opciones con hipercalcemia (A, C, D) que corresponden a otros trastornos como el hiperparatiroidismo primario.

Explicación

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) representa un fascinante grupo de trastornos genéticos caracterizados por resistencia end-órgano a la hormona paratiroidea (PTH). Dentro de esta categoría, el tipo Ia, también denominado osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), constituye la forma más emblemática debido a su combinación única de alteraciones bioquímicas y un fenotipo somático distintivo. Profundicemos en su fisiopatología, manifestaciones y diferenciación de otras entidades.

Fundamentos Fisiopatológicos: El eje central de este trastorno radica en mutaciones inactivadoras del gen GNAS, localizado en el cromosoma 20q13.3. Este gen codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_{s\alpha}$), un componente crítico de la vía de señalización del AMP cíclico (AMPc). La PTH ejerce sus acciones biológicas uniéndose a receptores en la membrana de células diana (principalmente células óseas y túbulos renales), activando la proteína Gs y generando AMPc como segundo mensajero. En el PHP tipo Ia, la mutación de GNAS compromete esta cascada de señalización, creando un estado de resistencia hormonal.

Consecuencias Bioquímicas en Cascada: La resistencia a la PTH desencadena tres alteraciones metabólicas interconectadas: 1. **Hipocalcemia:** La incapacidad de la PTH para estimular la resorción ósea de calcio y la reabsorción tubular renal de calcio conduce a pérdidas urinarias excesivas y disminución de los niveles séricos. 2.

Hiperfosfatemia: La PTH normalmente inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal renal mediante la downregulation de los cotransportadores Na-Pi. La resistencia impide esta acción, permitiendo una reabsorción descontrolada de fosfato. 3. **Elevación de PTH:** La hipocalcemia crónica actúa como potente estímulo para la secreción paratiroidea. Las glándulas aumentan su actividad de forma compensatoria, desarrollándose un hiperparatiroidismo secundario. Paradójicamente, esta PTH elevada es biológicamente inefectiva debido a la resistencia subyacente.

Manifestaciones Clínicas: El fenotipo AHO incluye: –

Braquidactilia: Acortamiento característico de los metacarpianos y falanges, especialmente evidente en el cuarto y quinto dedo. – **Facies redondeada:** Rasgos faciales típicos con puente nasal ancho. – **Obesidad troncular:** Distribución central de grasa corporal. – **Baja estatura:** Desproporcionada y frecuentemente asociada a desarrollo óseo anómalo. – **Calcificaciones subcutáneas:** Depósitos de calcio en tejidos blandos. Este fenotipo resulta de la expresión haploinsuficiente de GNAS durante el desarrollo embrionario, afectando múltiples tejidos derivados de la cresta neural.

Clasificación y Diagnóstico Diferencial: La familia de trastornos relacionados con GNAS presenta subtipos cruciales de diferenciar: – **PHP tipo Ib:** Exhibe resistencia aislada a la PTH sin fenotipo AHO, causado por defectos epigenéticos (metilación anormal) en el locus GNAS. – **Pseudoseudohipoparatiroidismo (PPHP):** Presenta el fenotipo AHO completo pero sin resistencia hormonal ni alteraciones bioquímicas. El diagnóstico se basa en la tríada bioquímica (hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH elevada) más las características clínicas de AHO. La medición simultánea de calcio y PTH intacta es fundamental para diferenciarlo de: – **Hipoparatiroidismo verdadero:** Hipocalcemia con PTH baja o inapropiadamente normal. – **Hiperparatiroidismo primario:** Hipercalcemia con PTH elevada. – **Hipercalcemia hipocalciúrica familiar:** Mutaciones del receptor de calcio (CaSR) que causan hipercalcemia con PTH normal-moderadamente elevada.

Implicaciones Terapéuticas: El manejo se enfoca en corregir las alteraciones bioquímicas: 1. **Suplementación de calcio:** Para contrarrestar la hipocalcemia sintomática (parestesias, tetania, convulsiones). 2. **Vitamina D activa (calcitriol):** Supera la resistencia renal a la PTH al estimular directamente la absorción intestinal de calcio. 3. **Restricción de fósforo:** Dieta baja en fosfatos para mitigar la hiperfosfatemia. 4. **Monitorización estricta:** De calcio sérico, fósforo, PTH y función renal para evitar complicaciones como nefrocalcinosis.

Perspectiva Integradora: Este trastorno ilustra magistralmente los principios de la endocrinología molecular. La mutación en un único componente de la vía de señalización ($G_{s\alpha}$) altera múltiples funciones: metabolismo mineral, desarrollo esquelético y diferenciación celular. Además, demuestra el concepto de 'resistencia hormonal' donde el problema no radica en la producción de la hormona, sino en la respuesta tisular. La elevación compensatoria de PTH constituye un esfuerzo fisiológico por superar la resistencia, pero resulta insuficiente debido a la gravedad del defecto molecular. Esta comprensión no solo es vital para el diagnóstico y tratamiento, sino también para el asesoramiento genético, ya que sigue un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable e imprinting genómico (la mutación materna causa PHP-Ia, mientras la paterna causa PPHP).

En resumen, la osteodistrofia hereditaria de Albright representa una entidad donde la genética, la bioquímica y la clínica convergen para crear un fenotipo distintivo con alteraciones minerales características. Su estudio

profundiza nuestra comprensión de la homeostasis del calcio-fósforo y los intrincados mecanismos de señalización hormonal.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 71 | ID373

La hiponatremia (indique la incorrecta):

- A) Siempre cursa con osmolalidad baja.
- B) Puede ser hipoosmolal, isoosmolal o hipermolal.
- C) Puede ser debida a perfusión de manitol, durante el tratamiento del edema cerebral, por ejemplo.
- D) Puede cursar con sodio urinario alto o bajo.

Justificación

La opción A es incorrecta porque la hiponatremia no siempre presenta osmolalidad baja. Según la fisiopatología, existen tres variantes: hipotónica (hipoosmolal), isotónica (isoosmolal, como en la pseudohiponatremia por hiperlipidemias) e hipertónica (hiperosmolal, por solutos osmóticamente activos como glucosa o manitol). Las otras opciones son correctas: B describe esta clasificación, C ejemplifica la causa con manitol (que induce hiponatremia hiperosmolal), y D refleja que el sodio urinario varía según el mecanismo subyacente (ej. alto en SIADH, bajo en depleción de volumen).

Explicación

La hiponatremia, definida como una concentración de sodio sérico inferior a 135 mmol/L, es el trastorno electrolítico más prevalente en la práctica clínica. Su complejidad radica en

que no es una entidad homogénea, sino un signo bioquímico con múltiples causas y manifestaciones. Para comprenderla, debemos analizar tres ejes fundamentales: la osmolalidad plasmática, el estado del volumen extracelular y el contexto clínico del paciente.

Empecemos por la osmolalidad, que es la clave para desentrañar la opción incorrecta. La osmolalidad plasmática normal oscila entre 275-295 mOsm/kg. Cuando el sodio disminuye, la osmolalidad puede responder de tres maneras distintas:

1. **Hiponatremia hipoosmolar (hipotónica)**: Es la forma 'verdadera'. Aquí, la baja concentración de sodio se acompaña de osmolalidad reducida (<275 mOsm/kg), generando un gradiente osmótico que impulsa agua al interior de las células. Esto causa edema cerebral, responsable de síntomas neurológicos como cefalea, convulsiones o coma. Se subclasifica según el volumen:
 - **Hipovolémica**: Pérdida de sodio $>$ pérdida de agua (ej. vómitos, diuréticos).
 - **Hipervolémica**: Exceso de agua diluyendo el sodio (ej. insuficiencia cardíaca, cirrosis).
 - **Euvolémica**: Aumento de agua sin edema clínico, típico del SIADH.
2. **Hiponatremia isoosmolar (isotónica o pseudohiponatremia)**: Aquí el sodio está falsamente bajo debido a interferencias analíticas. En hiperlipidemias o hiperproteinemias severas, los lípidos

o proteínas desplazan el agua plasmática en la muestra, reduciendo artificialmente la fracción acuosa donde se mide el sodio. ¡La osmolalidad es normal! Es un error de laboratorio, no un trastorno fisiopatológico.

3. **Hiponatremia hiperosmolal (hipertónica)**: Ocurre cuando osmoles no electrolíticos (como glucosa en hiperglucemia severa o manitol terapéutico) aumentan la osmolalidad plasmática. Estos solutos atraen agua del espacio intracelular al extracelular, diluyendo el sodio. Por ejemplo, cada 100 mg/dL de glucosa sobre 100 reduce el sodio $\approx 1.6\text{--}2.4$ mmol/L. El manitol, usado en edema cerebral, actúa igual: es un osmol exógeno que expande el volumen extracelular diluyendo electrolitos.

Esto explica por qué la opción A es falsa: afirmar que la hiponatremia 'siempre' cursa con osmolalidad baja ignora las variantes isotónica (osmolalidad normal) e hipertónica (osmolalidad alta).

Ahora, integremos el sodio urinario (opción D). Es una herramienta diagnóstica crucial: – **Sodio urinario <20 mmol/L**: Sugiere depleción de volumen con activación de RAAS (ej. diarrea, quemaduras). – **Sodio urinario >40 mmol/L**: Indica pérdida renal de sodio, como en diuréticos, insuficiencia suprarrenal o SIADH. En el SIADH, paradójicamente, hay natriuresis a pesar de la hiponatremia, debido a la expansión de volumen inducida por la retención de agua.

Respecto al manitol (opción C), es un ejemplo paradigmático de hiponatremia hiperosmolal. Al

administrarse para reducir la presión intracraneal, genera una fuerza osmótica que moviliza agua al espacio vascular. Si la función renal está comprometida, el manitol se acumula, exacerbando la dilución del sodio. Es una causa iatrogénica que ilustra cómo osmoles exógenos pueden distorsionar la natremia sin depleción real de sodio.

Finalmente, el enfoque terapéutico depende de esta clasificación. Mientras la hiponatremia hipoosmolal requiere restricción hídrica o suero hipertónico, la pseudohiponatremia necesita corrección analítica y la hipertónica exige tratar el osmol causante (ej. insulina en hiperglucemia). Corregir bruscamente una hiponatremia crónica puede desencadenar mielinólisis pontina, una complicación devastadora.

En síntesis, la hiponatremia es un rompecabezas fisiopatológico donde la osmolalidad, el volumen y el sodio urinario son piezas interconectadas. Reducirla a 'osmolalidad siempre baja' es un error conceptual que omite su riqueza diagnóstica y terapéutica. Dominar estas distinciones salva vidas: un resultado analítico nunca debe interpretarse sin contexto clínico y osmolar.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 90 | ID392

Con respecto a la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), indique la incorrecta

- A) La SHBG es la proteína sanguínea que transporta la testosterona y el estradiol.

- B) La unión de la SHBG y los esteroides sexuales es reversible.
- C) La producción de SHBG tiene lugar mayormente en la corteza suprarrenal (capa glomerulosa).
- D) Si bien la albúmina también es capaz de fijarse a los esteroides sexuales y está presente en el organismo en concentraciones mucho más altas que la SHBG, su afinidad de ligación es claramente menor (p.ej. la afinidad para la testosterona es alrededor de 100 veces inferior).

Justificación

La opción C es incorrecta porque la producción principal de SHBG ocurre en el hígado, no en la corteza suprarrenal. El contexto claramente especifica que la SHBG es 'una β -globulina sintetizada en el hígado' y detalla cómo factores hepáticos (como la cirrosis) modifican sus niveles. La corteza suprarrenal no se menciona en ningún apartado como sitio de síntesis; su rol está asociado a la producción de corticosteroides, no de proteínas transportadoras como la SHBG.

Explicación

Comprendamos en profundidad la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), una proteína fundamental en la regulación endocrina. La SHBG es una glucoproteína sintetizada predominantemente por los hepatocitos en el hígado. Su estructura molecular le confiere una alta especificidad para unirse a hormonas esteroideas sexuales, particularmente a la testosterona y el estradiol, aunque con una afinidad notablemente mayor

hacia los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) que hacia los estrógenos. Esta síntesis hepática está finamente regulada por un equilibrio hormonal: los estrógenos estimulan su producción, mientras que los andrógenos la suprimen, lo que explica por qué las mujeres presentan concentraciones séricas de SHBG aproximadamente el doble que las de los hombres.

La función esencial de la SHBG radica en su capacidad de unión reversible a las hormonas sexuales. Esta unión no es estática; sigue los principios de la ley de acción de masas, permitiendo un intercambio dinámico entre las fracciones ligada y libre. Solo el 2-3% de las hormonas sexuales circulan en forma libre, que es la fracción biológicamente activa capaz de difundirse hacia los tejidos diana. La SHBG actúa como un reservorio circulante que modula la biodisponibilidad hormonal: incrementos en sus concentraciones reducen la proporción de testosterona libre (disminuyendo su actividad androgénica) pero aumentan la de estradiol libre (potenciando su efecto estrogénico). Este mecanismo es crucial en condiciones como el embarazo, donde los elevados niveles de SHBG protegen a la madre de la hiperandrogenización.

Ahora contrastemos la SHBG con la albúmina, otra proteína transportadora. La albúmina posee una concentración plasmática muy superior (35-50 g/L frente a 15-80 nmol/L de SHBG), pero su afinidad por la testosterona es aproximadamente 100 veces menor. Esta baja afinidad implica que, aunque gran parte de la testosterona circula unida a albúmina, esta unión es lábil y se disocia fácilmente en los capilares tisulares. Por ello, se define el concepto de

‘hormona biodisponible’ que incluye tanto la fracción libre como la unida a albúmina, representando hasta el 35% de la testosterona total en hombres.

Diversos factores fisiológicos y patológicos modulan la expresión de SHBG: - Aumentan sus niveles: Estrógenos exógenos (anticonceptivos orales), hipertiroidismo, embarazo, anorexia nerviosa y cirrosis hepática (por acumulación de metabolitos estrogénicos). - Disminuyen sus niveles: Andrógenos, obesidad (por resistencia a la insulina), hipotiroidismo, glucocorticoides y síndrome de ovario poliquístico.

Clínicamente, la medición de SHBG es esencial para calcular la testosterona biodisponible o el índice androgénico libre (testosterona total/SHBG), parámetros clave en el diagnóstico de hiperandrogenismos femeninos o hipogonadismos masculinos. Por ejemplo, en mujeres con hirsutismo, una SHBG baja magnifica el impacto de andrógenos circulantes moderados.

Finalmente, es un error conceptual vincular la síntesis de SHBG con la corteza suprarrenal. Esta glándula produce mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos débiles (como DHEA-S), pero no proteínas transportadoras. La producción exclusivamente hepática de SHBG se demuestra en hepatopatías donde sus niveles se alteran drásticamente, mientras que las disfunciones suprarrenales no afectan directamente su síntesis. Esta distinción anatómica y funcional subraya la especialización de los órganos en la regulación endocrina.

Caso Práctico:

Pareja estéril, de 38a ella y 39a él, que no han conseguido ningún embarazo, o al menos, no se ha percibido como tal, durante los 2 años previos. Sin antecedentes médicos personales reseñables en ninguno de los dos casos. La exploración física en él, y la exploración física e histeroscópica en ella no muestran anomalías estructurales.

Con respecto al estudio hormonal en ella, indique la incorrecta:

- A) Hay que determinar los niveles de FSH y LH.
- B) Hay que determinar los niveles de andrógenos.
- C) Hay que determinar los niveles de estradiol y progesterona.
- D) Hay que determinar los niveles de 21-hidroxilasa al menos en tres ocasiones durante el ciclo, separadas no menos de 7 días.

Justificación

La opción D es incorrecta porque la determinación de 21-hidroxilasa no forma parte del estudio hormonal básico para evaluar la esterilidad femenina según los protocolos establecidos. El manual especifica claramente que el estudio básico incluye FSH, LH, estradiol, progesterona y en ciertos casos andrógenos, pero no menciona en ningún momento la 21-hidroxilasa. Además, la exigencia de tres determinaciones separadas por 7 días durante el ciclo carece de fundamento en la evaluación estándar, ya que la interpretación hormonal se realiza en momentos

específicos del ciclo (como día 3 para FSH y estradiol) sin requerir mediciones repetidas de esta enzima.

Explicación

La evaluación hormonal en el estudio de la esterilidad femenina es un pilar diagnóstico fundamental que requiere comprensión precisa de la fisiología reproductiva y enfoque basado en evidencia. Profundicemos en sus principios esenciales.

1. Fundamentos fisiológicos de la evaluación hormonal

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario regula la función reproductiva mediante un sistema de retroalimentación complejo. La hormona folículoestimulante (FSH) induce el desarrollo folicular, mientras la hormona luteinizante (LH) desencadena la ovulación. Los estrógenos (principalmente estradiol) preparan el endometrio, y la progesterona lo transforma secretoramente para la implantación. Cualquier alteración en este eje puede causar anovulación o luteinización inadecuada, responsables de aproximadamente el 30% de los casos de esterilidad.

2. Componentes esenciales del estudio hormonal básico

- **FSH y LH:** Determinadas típicamente en día 3 del ciclo. La FSH elevada ($>10-12$ UI/L) indica reserva ovárica disminuida, mientras niveles de LH persistentemente altos con relación $FSH/LH >2$ sugieren síndrome de ovario poliquístico (SOP). Ambas son gonadotropinas

hipofisarias imprescindibles para evaluar la reserva ovárica y el origen de la disfunción.

- **Estradiol (E2):** Medido también en fase folicular temprana. Su valor interpretativo es inseparable de la FSH: niveles bajos de E2 con FSH elevada confirman fallo ovárico, mientras E2 bajo con FSH normal sugiere amenorrea hipotalámica. Nunca debe usarse aisladamente para evaluar reserva ovárica.
- **Progesterona:** Determinada en fase lútea media (día 21 en ciclos de 28 días). Niveles >3 ng/mL confirman ovulación, mientras <10 ng/mL indican deficiencia lútea. Es el marcador directo de función ovulatoria.
- **Andrógenos:** Incluyen testosterona total, SDHEA y androstenediona. Esenciales cuando existen signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné), ya que niveles elevados orientan hacia SOP o patología suprarrenal.

3. Pruebas complementarias contextualizadas

- **Prolactina y TSH:** Solo se solicitan ante sospecha clínica (galactorrea, alteraciones tiroideas) por su asociación con anovulación.
- **hCG de origen hipofisario:** Considerada en perimenopausia con niveles <13 UI/L, donde puede confundirse con embarazo. Se confirma con prueba de supresión con terapia hormonal.

4. Errores conceptuales en la opción D

La 21-hidroxilasa es una enzima implicada en la esteroidogénesis suprarrenal, relacionada con hiperplasia

suprarrenal congénita. Su determinación no forma parte del estudio básico de esterilidad por varias razones: –

Irrelevancia estadística: Las deficiencias enzimáticas suprarrenales representan <0.1% de las causas de esterilidad. – **Contexto clínico específico:** Solo se evalúa ante signos de virilización severa o sospecha de trastorno congénito, no como screening rutinario. – **Dinámica hormonal inapropiada:** La exigencia de tres determinaciones separadas por 7 días contradice los principios de evaluación hormonal ovárica, que requieren mediciones en fases específicas del ciclo (no arbitrarias). Los marcadores ováricos como progesterona deben medirse en días concretos, no en intervalos fijos.

5. Enfoque diagnóstico racional

El estudio debe iniciarse simultáneamente en ambos miembros de la pareja tras 12 meses de búsqueda (6 meses si >35 años). La estrategia se centra en: 1. Confirmar ovulación mediante progesterona lútea 2. Evaluar reserva ovárica con FSH + estradiol en día 3 3. Detectar hiperandrogenismo cuando esté indicado 4. Descartar factores tubáricos y seminales Este enfoque evita pruebas innecesarias que retrasan el diagnóstico y aumentan costos. La interpretación hormonal siempre debe correlacionarse con historia clínica detallada (características del ciclo, antecedentes) y hallazgos ecográficos.

6. Errores frecuentes en interpretación

- Medir estradiol aisladamente para reserva ovárica: Su valor solo es interpretable con FSH concomitante.

- Ignorar la fase del ciclo: Niveles de progesterona en fase folicular carecen de valor.
- Sobrediagnosticar SOP con LH elevada sin confirmación ecográfica.
- Omitir evaluación simultánea del varón: Hasta el 40% de los casos tienen componente masculino.

Conclusión pedagógica

La maestría en evaluación hormonal requiere comprender la sinergia entre fisiología, metodología analítica y contexto clínico. El profesional debe dominar no solo qué hormonas medir, sino cuándo, cómo interpretarlas y cuándo abstenerse de pruebas no validadas. Este enfoque preciso permite diagnósticos eficientes y tratamientos personalizados, evitando la medicalización excesiva de la pareja infértil.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 122 | ID424

Caso Práctico:

Pareja estéril, de 38a ella y 39a él, que no han conseguido ningún embarazo, o al menos, no se ha percibido como tal, durante los 2 años previos. Sin antecedentes médicos personales reseñables en ninguno de los dos casos. La exploración física en él, y la exploración física e histeroscópica en ella no muestran anomalías estructurales.

La hormona antimülleriana (indique la correcta):

- A) Ayuda a estimar la reserva ovárica de ella.

- B) Determinada también en el varón, permite estimar la reserva testicular en él.
- C) A y B son correctas.
- D) Todas son incorrectas.

Justificación

La respuesta correcta es A porque la hormona antimülleriana (AMH) es un biomarcador específicamente vinculado a la evaluación de la reserva ovárica en la mujer, tal como se desprende del énfasis en la confirmación de la ovulación y reserva funcional ovárica como objetivo central en el estudio de la esterilidad femenina. La opción B es incorrecta ya que, si bien la AMH se determina en el varón como marcador de presencia y funcionalidad del tejido testicular durante la infancia (especialmente en casos de genitales ambiguos), no se asocia con la estimación de la 'reserva testicular' en el adulto, concepto que corresponde a parámetros como el seminograma o la inhibina B para evaluar la espermatogénesis.

Explicación

La evaluación de la disfunción reproductiva, que engloba esterilidad (incapacidad para concebir tras un año de relaciones sin protección) e infertilidad (imposibilidad de llevar el embarazo a término), requiere un enfoque estructurado en tres pilares clave: confirmación de la ovulación y reserva ovárica, descarte de factor tubo-peritoneal y análisis seminal. Centrémonos en el primer pilar, crucial para comprender el rol de la hormona antimülleriana.

La reserva ovárica refleja la cantidad y calidad de los folículos ováricos disponibles, un factor determinante en la fertilidad femenina. Su evaluación es prioritaria, especialmente en mujeres mayores de 35 años, donde la declinación folicular se acelera, aumentando la tasa de esterilidad hasta un 65-70% a los 40 años. El estudio hormonal para esta reserva se fundamenta en marcadores serológicos que objetivan la función ovárica. Entre ellos, la hormona antimülleriana destaca por su especificidad: es producida directamente por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales. Sus niveles séricos son relativamente estables a lo largo del ciclo menstrual, lo que permite una evaluación fiable sin dependencia del día del ciclo. Concentraciones bajas de AMH indican una disminución de la reserva folicular, mientras que niveles elevados pueden asociarse a síndrome de ovario poliquístico (SOP). Esta correlación con la población folicular hace de la AMH una herramienta esencial para predecir la respuesta ovárica en tratamientos de reproducción asistida.

Ahora, contrastemos esto con su papel en el varón. Durante la vida fetal y la infancia, las células de Sertoli en los testículos sintetizan AMH, que actúa suprimiendo el desarrollo de estructuras müllerianas para permitir la diferenciación sexual masculina. En este contexto, la AMH sirve como marcador de la presencia y funcionalidad del tejido testicular, particularmente útil en el diagnóstico de trastornos del desarrollo sexual como la disgenesia gonadal o los genitales ambiguos. Sin embargo, en el varón adulto, la AMH no se emplea para evaluar la 'reserva testicular' o la capacidad espermatogénica. La reserva testicular,

entendida como la capacidad de producción y calidad espermática, se valora mediante el seminograma (que analiza concentración, movilidad y morfología espermática según criterios de la OMS) y marcadores como la inhibina B, producida también por las células de Sertoli, que sí correlaciona directamente con la espermatogénesis. La AMH, en cambio, disminuye significativamente tras la pubertad por la acción de la testosterona y carece de utilidad clínica en la evaluación de la fertilidad masculina adulta.

Profundicemos en la integración de estos conceptos en el estudio de la esterilidad. En la mujer, la anovulación es una causa frecuente de esterilidad (5-10% de los casos), y su diagnóstico requiere no solo confirmar la ovulación (mediante progesterona sérica, curvas de temperatura basal o pregnandiol urinario), sino también cuantificar la reserva ovárica restante. Aquí, la AMH complementa a otros marcadores como la FSH basal y el estradiol. La FSH elevada (>45 UI/L) indica fallo ovárico (hipogonadismo hipergonadotropo), pero su interpretación debe acompañarse de estradiol para diferenciarlo de amenorreas hipotalámicas. La AMH, al reflejar la pool folicular directamente, ofrece una ventaja pronóstica independiente. En contraste, en el varón, alteraciones como la oligoastenoteratozoospermia se investigan primero con el seminograma, apoyado por hormonas como FSH y testosterona si hay sospecha de hipogonadismo. La AMH no forma parte de este algoritmo.

Finalmente, es vital contextualizar estos hallazgos en el manejo clínico. La evaluación inicial de la pareja estéril debe

ser simultánea y orientada a corregir alteraciones con impacto real en las tasas de gestación. En la mujer, una AMH baja puede indicar la necesidad de acelerar tratamientos o considerar técnicas de preservación de fertilidad (criopreservación de ovocitos) ante riesgos gonadotóxicos como quimioterapia. En el varón con genitales ambiguos, la AMH pediátrica ayuda a definir la integridad testicular, pero nunca sustituye al seminograma en adultos. Así, mientras la AMH es un pilar en la ginecología reproductiva, su rol en andrología es limitado y específico de etapas tempranas del desarrollo, no de la fertilidad adulta. Esta distinción sutil pero crítica subraya la importancia de emplear los biomarcadores adecuados para cada contexto fisiopatológico.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 123 | ID425

Caso Práctico:

Pareja estéril, de 38a ella y 39a él, que no han conseguido ningún embarazo, o al menos, no se ha percibido como tal, durante los 2 años previos. Sin antecedentes médicos personales reseñables en ninguno de los dos casos. La exploración física en él, y la exploración física e histeroscópica en ella no muestran anomalías estructurales.

Con respecto al estudio hormonal en él, indique la correcta:

- A) Es necesario determinar los niveles de testosterona y de todos sus precursores y metabolitos al menos una vez.

- B) Si la testosterona está por encima de los valores de normalidad del laboratorio, seguro que no es de causa masculina la esterilidad.
- C) Resulta indispensable la medida de FSH, LH y PRL también en el varón.
- D) Todas son incorrectas.

Justificación

La opción A es incorrecta porque no se requiere la determinación rutinaria de todos los precursores y metabolitos de la testosterona; el estudio hormonal se focaliza en parámetros específicos según indicación clínica. La opción B es falsa ya que niveles elevados de testosterona no descartan esterilidad de causa masculina, que puede deberse a múltiples factores no hormonales como alteraciones espermáticas severas, obstrucciones o problemas genéticos. La opción C es errónea porque aunque la medición de FSH y LH es relevante en casos específicos (como alteraciones seminales), la determinación de prolactina (PRL) no es indispensable en todos los varones, reservándose para situaciones de sospecha clínica. Por tanto, todas las afirmaciones son incorrectas.

Explicación

El estudio hormonal en el varón con esterilidad requiere un enfoque racional y basado en evidencia. Debemos comprender que la fertilidad masculina no depende únicamente de los niveles de testosterona, sino de un complejo equilibrio entre el eje hipotálamo-hipófisis-

testicular, la integridad anatómica y la calidad espermática. Analicemos esto en profundidad:

1. **Enfoque diagnóstico escalonado:** El estudio inicial del varón se centra en el seminograma según criterios de la OMS. Solo si existen alteraciones seminales (como oligozoospermia severa o azoospermia) o signos clínicos de hipogonadismo (disminución de libido, ginecomastia), se justifica la evaluación hormonal. La medición indiscriminada de hormonas sin indicación clínica contradice el principio de optimización de recursos.

2. **Hormonas clave y su interpretación:**

- **FSH:** Refleja la integridad de la espermatogénesis. Niveles elevados sugieren fallo testicular primario (como en el síndrome de Sertoli-only).
- **LH:** Regula la producción de testosterona en células de Leydig. Su elevación con testosterona baja indica hipogonadismo primario.
- **Testosterona:** Su medición aislada tiene limitaciones. Niveles normales o altos no excluyen alteraciones espermáticas (ej: obstrucciones, síndromes de desconexión).
- **Prolactina (PRL):** Solo se mide ante sospecha de hipogonadismo hipogonadotrópico o síntomas como galactorrea. Su determinación universal no está justificada.

3. **Errores conceptuales frecuentes:**

- **Sobre los precursores metabólicos:** Determinar DHEA, androstenediona o dihidrotestosterona carece de utilidad clínica en el estudio inicial. Estos análisis se reservan para sospechas específicas de trastornos enzimáticos raros.
 - **Testosterona elevada y esterilidad:** Un exceso de testosterona podría incluso suprimir la espermatogénesis por retroalimentación negativa. Además, causas masculinas como la eyaculación retrógrada, alteraciones genéticas (síndrome de Klinefelter mosaicismo) o infecciones no se correlacionan necesariamente con niveles bajos de testosterona.
 - **Indispensabilidad de PRL:** La hiperprolactinemia explica menos del 5% de los casos de esterilidad masculina. Medirla sistemáticamente aumenta costes sin beneficio diagnóstico en ausencia de síntomas guía.
4. **Integración clínica:** El algoritmo diagnóstico debe individualizarse:
- Con seminograma normal y sin clínica sugerente, no se requieren hormonas.
 - En azoospermia, FSH elevada orienta a fallo testicular, mientras que FSH baja sugiere obstrucción o hipogonadismo hipogonadotrópico.
 - Ante oligozoospermia severa (<5 millones/ml), la evaluación de FSH, LH y testosterona ayuda a clasificar el origen (primario vs secundario).

5. **Contexto de pareja estéril:** Recordemos que el 30% de los casos combinan factores masculinos y femeninos. Un varón con testosterona elevada podría tener una pareja con factor tubárico u ovulatorio, invalidando la afirmación de la opción B. La simultaneidad de los estudios evita conclusiones erróneas.

En síntesis, el estudio hormonal masculino debe ser guiado por hallazgos clínicos y seminales, no protocolizado. La respuesta D refleja este principio de medicina basada en la evidencia: pruebas dirigidas, no universales, con interpretación integrada en el contexto de la pareja.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 124 | ID426

Caso Práctico:

Pareja estéril, de 38a ella y 39a él, que no han conseguido ningún embarazo, o al menos, no se ha percibido como tal, durante los 2 años previos. Sin antecedentes médicos personales reseñables en ninguno de los dos casos. La exploración física en él, y la exploración física e histeroscópica en ella no muestran anomalías estructurales.

Con respecto a los estudios complementarios necesarios, indique la correcta:

- A) Es necesaria la realización de un cariotipo en ella.
- B) Es necesaria la realización de un cariotipo en él.
- C) A y B son correctas.
- D) Todas son incorrectas.

Justificación

La respuesta correcta es C porque el estudio de cariotipo está indicado para ambos miembros de la pareja cuando existen antecedentes de infertilidad o abortos recurrentes, según las directrices clínicas establecidas. En estos casos, existe una probabilidad del 3-6% de que uno de los integrantes sea portador de una anomalía cromosómica, lo que justifica la necesidad de evaluar simultáneamente a la mujer (opción A) y al varón (opción B) como parte integral del abordaje diagnóstico de la disfunción reproductiva.

Explicación

La disfunción reproductiva, que engloba tanto la esterilidad (incapacidad para concebir tras un año de relaciones regulares sin protección) como la infertilidad (incapacidad para llevar el embarazo a término), requiere un enfoque diagnóstico estructurado y centrado en la pareja como unidad biológica. Este planteamiento se fundamenta en que la fertilidad es un fenómeno conjunto donde ambos miembros contribuyen equitativamente a las posibles causas. El protocolo de evaluación debe iniciarse anticipadamente (a los 6 meses) en mujeres mayores de 35 años, debido al deterioro acelerado de la reserva ovárica a partir de esta edad, o cuando existan antecedentes clínicos sugerentes como amenorrea, endometriosis avanzada o alteraciones seminales conocidas.

El estudio básico de esterilidad se articula en tres pilares fundamentales: confirmación de la ovulación y reserva ovárica, evaluación del factor tubo-peritoneal y análisis exhaustivo del semen según los criterios de la OMS. Sin embargo, cuando persiste una causa no aclarada tras

estas pruebas iniciales – situación que ocurre en el 15-20% de las parejas – o cuando existen indicadores de riesgo como abortos recurrentes, se implementan estudios complementarios avanzados. Entre estos destaca el cariotipo mediante bandeo G, técnica citogenética que analiza la dotación cromosómica completa.

La indicación del cariotipo para ambos miembros de la pareja se sustenta en evidencias sólidas: aproximadamente el 3-6% de las parejas con fallos reproductivos presenta anomalías cromosómicas en alguno de sus integrantes. Estas alteraciones pueden manifestarse como translocaciones balanceadas (donde el portador es fenotípicamente normal pero presenta mayor riesgo de gametos desequilibrados), mosaicismo gonadal o reordenamientos complejos. En la mujer, su detección es particularmente relevante en casos de amenorrea primaria o secundaria, donde pueden identificarse síndromes como Turner mosaico. En el varón, permite diagnosticar condiciones como el síndrome de Klinefelter (47,XXY) asociado a oligospermia severa.

La ejecución simultánea del estudio en ambos miembros no es un mero formalismo, sino una estrategia basada en principios fisiopatológicos. Las anomalías cromosómicas en cualquiera de los progenitores pueden generar embriones con desequilibrios genéticos, aumentando la tasa de pérdidas gestacionales tempranas. Además, el diagnóstico conjunto optimiza recursos y tiempo, evitando demoras en la implementación de soluciones reproductivas como el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), donde el

conocimiento del cariotipo parental es imprescindible para diseñar estrategias de análisis embrionario.

Es crucial contextualizar esta prueba dentro del enfoque integral de la historia clínica, que debe incluir antecedentes de exposición a teratógenos, consanguinidad, hábitos tóxicos y evaluación endocrina básica. Cuando se detecta una alteración cromosómica, el asesoramiento genético posterior debe explorar todas las opciones reproductivas – desde la donación de gametos hasta el DGP – considerando aspectos éticos, legales y emocionales. Este proceso debe respetar escrupulosamente los valores culturales y personales de la pareja, presentando las alternativas con sensibilidad pero sin sesgos.

En síntesis, el cariotipo representa una herramienta diagnóstica fundamental en parejas seleccionadas con disfunción reproductiva inexplicada, cuya aplicación bilateral se justifica por la naturaleza compartida de la fertilidad y la posibilidad de contribuciones genéticas equivalentes desde ambos progenitores a los fallos reproductivos. Su integración en el algoritmo diagnóstico permite no solo identificar causas tratables, sino también ofrecer un consejo genético reproductivo preciso y personalizado.

Bioquímica Clínica – Andalucía (2017) – Pregunta 125 | ID427

Caso Práctico:

Pareja estéril, de 38a ella y 39a él, que no han conseguido ningún embarazo, o al menos, no se ha percibido como tal,

durante los 2 años previos. Sin antecedentes médicos personales reseñables en ninguno de los dos casos. La exploración física en él, y la exploración física e histeroscópica en ella no muestran anomalías estructurales.

Con respecto al estudio en él, indique la correcta:

- A) Debe incluir, mandatoriamente, un espermograma completo.
- B) Si el espermograma es normal, está indicado el estudio de aneuploidías en los espermatozoides.
- C) Si no hay aneuploidías en los espermatozoides, podría estar indicado un análisis de fragmentación del ADN espermático.
- D) Todas son correctas.

Justificación

La opción A es correcta porque el estudio seminal completo (espermograma) es un componente obligatorio en la evaluación inicial de esterilidad, como establecen los protocolos diagnósticos. La opción B también es válida, ya que el estudio de aneuploidías espermáticas está indicado en contextos específicos como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), independientemente de los resultados del espermograma. Finalmente, la opción C es acertada porque el análisis de fragmentación del ADN espermático se recomienda como prueba complementaria en escenarios particulares, como la criopreservación de semen o ante sospecha de infertilidad inexplicada, incluso sin aneuploidías detectadas. Por tanto, todas las afirmaciones son correctas en sus contextos respectivos.

Explicación

Profundicemos en el enfoque diagnóstico de la esterilidad, un proceso que requiere una visión integradora y escalonada. La evaluación inicial siempre incluye un estudio seminal completo o espermiograma, realizado según los estándares de la OMS. Esta prueba analiza concentración, movilidad, vitalidad y morfología espermática. Su carácter obligatorio se fundamenta en que el factor masculino contribuye a aproximadamente el 40-50% de los casos de esterilidad. Un resultado anormal puede revelar condiciones subyacentes como varicoceles, alteraciones endocrinas o exposición a tóxicos, guiando hacia pruebas complementarias como perfiles hormonales (FSH, testosterona) o ecografías testiculares. bien, cuando el espermiograma es normal, esto no descarta completamente un factor masculino. Aquí entran en juego estudios genéticos avanzados. El análisis de aneuploidías en espermatozoides (presencia de cromosomas extra o faltantes) está indicado en situaciones específicas: parejas con antecedentes de abortos recurrentes, fallos de implantación en tratamientos de reproducción asistida, o cuando se planea un Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) para enfermedades hereditarias. En estos contextos, el estudio de aneuploidías se realiza independientemente de la normalidad del espermiograma, ya que evalúa un aspecto distinto: la integridad cromosómica del gameto masculino. al tercer nivel: la fragmentación del ADN espermático. Esta prueba mide las rupturas en las cadenas de ADN de los espermatozoides, un factor independiente de la morfología o movilidad. Su

indicación surge principalmente en casos de infertilidad inexplicada (cuando todas las pruebas básicas son normales), fallo repetido de FIV, o antes de criopreservar semen para tratamientos reproductivos. El umbral considerado seguro es <30% de fragmentación, según técnicas estandarizadas como el test HALO®. Valores elevados se asocian con menor calidad embrionaria y mayor riesgo de aborto, aunque no implican ausencia absoluta de embarazo. crucial entender la jerarquía en este proceso diagnóstico: 1) El espermiograma es siempre el punto de partida; 2) Los estudios genéticos (como las aneuploidías) responden a indicaciones clínicas específicas, no rutinarias; 3) La fragmentación del ADN actúa como prueba de tercer nivel en escenarios selectos. Esta estratificación evita medicalización excesiva y se alinea con el principio de costo-efectividad., contextualicemos las opciones: A) Es universalmente válida porque el espermiograma es mandatorio en toda evaluación inicial. B) Es correcta porque el estudio de aneuploidías puede indicarse con espermiograma normal si existen factores de riesgo genético o planificación de DGP. C) Es precisa pues la fragmentación del ADN se valora ante sospecha de daño en el material genético, incluso sin aneuploidías. Esta triada refleja cómo la medicina reproductiva moderna combina pruebas básicas con técnicas avanzadas, siempre guiadas por el contexto clínico individual.

Caso Práctico:

Recién nacido en el que se detecta en la primera exploración tras el parto la presencia de genitales ambiguos:

¿Cuál de estas hormonas se puede utilizar para realizar un diagnóstico diferencial más específico?

- A) FSH
- B) LH
- C) AMH
- D) Ninguna de ellas

Justificación

La Hormona Antimülleriana (AMH) destaca como herramienta diagnóstica diferencial por su especificidad en evaluar la presencia y funcionalidad del tejido testicular, particularmente en casos de genitales ambiguos. Mientras FSH y LH presentan limitaciones como marcadores basales (solapamiento en valores prepuberales, baja sensibilidad del estradiol), la AMH actúa como un indicador directo de la función de las células de Sertoli, permitiendo diferenciar entre tejido gonadal funcional y no funcional sin requerir pruebas dinámicas adicionales. Su producción exclusiva en las gónadas desde la vida fetal la hace crucial para identificar condiciones como la disgenesia gonadal o la persistencia de estructuras müllerianas.

Explicación

Exploremos en profundidad el papel de las hormonas en el diagnóstico diferencial de trastornos del desarrollo sexual y endocrinológicos, con énfasis en por qué la Hormona Antimülleriana (AMH) ofrece una especificidad única. Comprender esto requiere analizar la fisiología hormonal, las limitaciones de los biomarcadores convencionales y los principios que rigen las pruebas diagnósticas.

1. Fundamentos Fisiopatológicos: El diagnóstico diferencial en endocrinología reproductiva enfrenta el desafío de distinguir entre condiciones con manifestaciones clínicas similares pero etiologías distintas. Por ejemplo, en lactantes con genitales ambiguos, debemos diferenciar entre hiperplasia suprarrenal congénita, disgenesia gonadal, síndromes de resistencia a andrógenos o alteraciones en la síntesis esteroidea. Cada escenario exige marcadores que reflejen procesos específicos: – La FSH y LH son gonadotropinas hipofisarias que evalúan el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, pero presentan fluctuaciones significativas durante el desarrollo puberal y solapamiento entre estadios. – El estradiol y la testosterona, aunque indicadores de función gonadal, tienen variaciones diurnas y problemas de sensibilidad analítica en rangos bajos.

2. Especificidad de la AMH como Biomarcador: La AMH posee características únicas que la convierten en una herramienta superior para el diagnóstico diferencial: – **Origen Celular Exclusivo:** Es producida únicamente por las células de Sertoli en testículos funcionales (desde la vida fetal) y por células de la granulosa en ovarios pospuberales. Esta especificidad tisular permite detectar tejido testicular

incluso en ausencia de producción de testosterona. –

Dinámica Predictiva: Sus concentraciones son estables durante la infancia, sin fluctuaciones circadianas o pulsátiles, facilitando su medición basal. En contraste, FSH y LH requieren frecuentemente pruebas de estimulación (GnRH) para interpretación clínica. – **Valor Funcional:** La AMH no solo indica presencia de tejido testicular, sino su funcionalidad. Niveles indetectables confirman ausencia de células de Sertoli viables, mientras que valores elevados en fenotipos femeninos sugieren tejido testicular disgenético.

3. Aplicaciones Clínicas Clave: – Diferenciación de

Genitales Ambiguos: En recién nacidos 46,XY con genitales ambiguos, una AMH baja indica fallo testicular (disgenesia o síndrome de resistencia a andrógenos), mientras niveles normales sugieren defectos en la síntesis de testosterona. En casos 46,XX con virilización, AMH elevada revela la presencia de tejido testicular (síndrome de ovotestículo). –

Evaluación de Criptorquidia: Permite distinguir entre anorquia (AMH indetectable) y testículos no palpables intraabdominales (AMH detectable), evitando procedimientos invasivos. – **Diagnóstico de Pubertad**

Precoz Periférica: En niñas con desarrollo mamario prematuro, AMH elevada diferencia tumores de células de Sertoli de quistes ováricos funcionales.

4. Limitaciones de Otras Hormonas: – FSH: Su utilidad se restringe principalmente a evaluar reserva ovárica en mujeres perimenopáusicas. En niñas prepúberes, tiene escaso valor diagnóstico debido a su variabilidad y solapamiento entre estadios de Tanner. – **LH:** Aunque útil en pruebas dinámicas (test de GnRH para pubertad precoz

central), su medición basal tiene baja especificidad. Métodos ultrasensibles aún muestran solapamiento entre pacientes prepuberales y en estadio Tanner II. –

Estradiol/Testosterona: Problemas técnicos en la determinación de rangos bajos (especialmente estradiol) limitan su confiabilidad. Además, no discriminan entre tejido gonadal funcional y producción extraglandular.

5. Integración Diagnóstica: La verdadera potencia de la AMH emerge al combinarla con otros parámetros: – En hipogonadismos hipergonadotrópicos: AMH baja + FSH elevada confirma fallo gonadal primario. – En resistencia a andrógenos: AMH normal + testosterona elevada + LH elevada es diagnóstico. – En trastornos del desarrollo testicular: AMH baja + inhibina B baja indica disfunción de células de Sertoli.

Conclusión Pedagógica: La selección de biomarcadores en endocrinología debe guiarse por el principio de especificidad fisiológica. La AMH supera a FSH y LH porque refleja directamente la presencia y función de un tipo celular específico (células de Sertoli), sin depender de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis. Este atributo la hace indispensable para el diagnóstico diferencial de condiciones con compromiso gonadal directo, particularmente en la etapa prepuberal donde otras hormonas tienen limitaciones analíticas y fisiológicas insalvables. Su implementación representa un avance hacia una medicina de laboratorio basada en mecanismos moleculares precisos más que en inferencias indirectas.

Caso Práctico:

Recién nacido en el que se detecta en la primera exploración tras el parto la presencia de genitales ambiguos:

La determinación de AMH, ¿entre qué entidades nos permite realizar diagnóstico diferencial?

- A) Déficit de aromatasa
- B) Hiperplasia adrenal congénita
- C) Tumores secretores de andrógenos
- D) Todos los anteriores

Justificación

La hormona antimülleriana (AMH) es un biomarcador crucial para evaluar la función de las células de Sertoli en el tejido testicular. En el diagnóstico diferencial de trastornos del desarrollo sexual, la AMH permite distinguir entre entidades que presentan ambigüedad genital o virilización atípica. Por ejemplo, en la hiperplasia adrenal congénita (causa común de virilización en recién nacidos 46,XX), la AMH es baja al no existir tejido testicular, mientras que en tumores secretores de andrógenos con componente testicular o en déficit de aromatasa con gónadas masculinas funcionales, la AMH está elevada. Así, su medición aporta información clave para diferenciar estas entidades, confirmando que todas las opciones son correctas.

Explicación

Profundicemos en el papel fundamental de la hormona antimülleriana (AMH) en el diagnóstico diferencial de trastornos del desarrollo sexual. La AMH, producida exclusivamente por las células de Sertoli de los testículos fetales a partir de la semana 8 de gestación, actúa como un 'interruptor molecular' que suprime el desarrollo de las estructuras müllerianas (útero, trompas de Falopio y tercio superior vaginal). Su presencia o ausencia constituye un marcador biológico insustituible para evaluar la función gonadal en pacientes con ambigüedad genital.

Comencemos con la fisiología básica: durante el desarrollo sexual fetal, la diferenciación de los genitales externos depende críticamente del equilibrio entre los andrógenos y la AMH. Mientras los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) masculinizan los genitales externos, la AMH induce la regresión del sistema ductal mülleriano. Este proceso es independiente de la acción androgénica, lo que convierte a la AMH en un indicador específico de la presencia y funcionalidad del tejido testicular.

Ahora analicemos cómo aplica esto en las entidades de la pregunta:

- 1) **Hiperplasia adrenal congénita (HAC):** En recién nacidos 46,XX con genitales ambiguos por HAC, existe exceso de andrógenos de origen suprarrenal, pero los ovarios están presentes y son normales. Los ovarios no producen AMH significativamente, por lo que sus niveles serán bajos. Esto permite diferenciarlo de condiciones con tejido testicular funcional, donde la

AMH estaría elevada. La medición de AMH, junto con el perfil de andrógenos (17-OH-progesterona, androstenediona), es clave para confirmar el origen adrenal de la virilización.

- 2) **Tumores secretores de andrógenos:** Estos tumores (ováricos o suprarrenales) pueden causar virilización en ambos sexos. Si el tumor contiene tejido testicular (ej. tumor de células de Sertoli), la AMH estará marcadamente elevada. En contraste, tumores sin componente testicular mostrarán AMH baja. Esta distinción es vital para orientar el diagnóstico y tratamiento quirúrgico.
- 3) **Déficit de aromatasa:** En varones 46,XY con este déficit, los testículos son funcionales y producen AMH normalmente, aunque hay defectos en la conversión de andrógenos a estrógenos. En mujeres 46,XX, la ausencia de aromatización puede asociarse a virilización leve, pero con AMH baja al conservarse la función ovárica. La AMH ayuda a diferenciarlo de otros trastornos con deficiencia en la síntesis de andrógenos.

Un aspecto crucial es la interpretación de AMH según el contexto clínico: – **En recién nacidos 46,XY con genitales ambiguos:** AMH elevada confirma la presencia de tejido testicular funcional (como en el déficit de 5-alfa-reductasa o síndromes de resistencia parcial a andrógenos), mientras que AMH baja sugiere disgenesia gonadal. – **En adolescentes con amenorrea primaria:** AMH elevada en un fenotipo femenino apoya el diagnóstico de síndrome de

insensibilidad completa a andrógenos (donde hay testículos funcionales que producen AMH pero ausencia de respuesta androgénica).

La utilidad de la AMH se potencia al combinarla con otros marcadores: – **Relación AMH/testosterona**: Útil en déficits enzimáticos testiculares. – **AMH + ecografía pélvica**: Detecta presencia/ausencia de estructuras müllerianas. – **AMH + cariotipo**: Correlación con el sexo gonadal real.

En síntesis, la determinación de AMH proporciona información insustituible sobre la integridad de los túbulos seminíferos y la presencia de tejido testicular funcional. Su perfil distintivo en cada entidad – bajo en HAC y tumores no testiculares, elevado en déficit de aromatasa con gónadas masculinas y tumores de origen testicular – la convierte en una herramienta diagnóstica fundamental para discriminar entre causas de desarrollo sexual atípico. Esta precisión permite no solo el diagnóstico correcto, sino también decisiones terapéuticas personalizadas, desde intervenciones quirúrgicas hasta manejo hormonal sustitutivo.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 138 | ID440

Caso Práctico:

Recién nacido en el que se detecta en la primera exploración tras el parto la presencia de genitales ambiguos:

En un varón sano, los niveles de AMH:

- A) Están altos durante la etapa fetal y durante los primeros meses de vida
- B) Durante la infancia, se va produciendo un aumento progresivo de sus valores en sangre
- C) No se modifica con la edad
- D) Ninguna de las anteriores es correcta

Justificación

En varones sanos, la hormona antimülleriana (AMH) presenta un patrón característico durante el desarrollo. Durante la etapa fetal, los testículos producen AMH para inhibir el desarrollo de estructuras müllerianas, manteniendo niveles elevados. Tras el nacimiento, el pico post-natal de gonadotropinas (especialmente FSH) estimula las células de Sertoli, lo que sostiene concentraciones altas durante los primeros meses de vida. Posteriormente, estos niveles disminuyen gradualmente hasta la pubertad. La opción B es incorrecta porque no hay aumento progresivo durante la infancia, sino un descenso paulatino tras el periodo neonatal. La opción C también es falsa, pues existen fluctuaciones significativas relacionadas con la edad.

Explicación

La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como sustancia inhibidora mülleriana, es un marcador fundamental de la función testicular durante el desarrollo humano. Su comportamiento en varones sanos refleja procesos fisiológicos esenciales para la diferenciación sexual y la maduración reproductiva. Profundicemos en su dinámica a lo largo de las etapas vitales.

En el período fetal, la AMH adquiere un papel determinante. Producida por las células de Sertoli de los testículos embrionarios, su función principal es inducir la regresión de los conductos de Müller, que de persistir darían lugar a estructuras femeninas como útero y trompas de Falopio. Esta actividad se inicia alrededor de la semana 8 de gestación y alcanza su máxima expresión hacia la semana 12, coincidiendo con el periodo crítico de diferenciación genital. La presencia de AMH es tan crucial que, en su ausencia, el desarrollo seguiría la vía femenina por defecto incluso sin ovarios funcionales. Este proceso es independiente de los andrógenos, aunque ambos sistemas colaboran en la masculinización completa.

El nacimiento marca el inicio de una nueva fase hormonal. La desconexión placentaria elimina la fuente de esteroides sexuales maternos, generando un vacío que activa el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Este fenómeno desencadena el llamado 'minipuberty' o mini-pubertad neonatal, donde se observa un pico significativo de gonadotropinas (LH y FSH) entre el primer y tercer mes de vida. La FSH estimula directamente las células de Sertoli, resultando en una producción sostenida de AMH durante este periodo. Así, los niveles elevados detectados en recién nacidos y lactantes menores de 6 meses no son residuales, sino producto de una reactivación endógena del eje gonadal.

Durante la infancia (desde los 6 meses hasta el inicio de la pubertad), la actividad del eje se silencia temporalmente. Las concentraciones de gonadotropinas descienden a valores basales, y aunque la AMH sigue siendo detectable –

reflejando la presencia de células de Sertoli funcionales-, experimenta una disminución progresiva respecto al pico neonatal. Este periodo de relativa calma hormonal permite el crecimiento somático sin aceleración de la maduración ósea.

La pubertad introduce cambios drásticos. El aumento de testosterona y la aparición de pulsos de LH inhiben directamente la producción de AMH. Las células de Sertoli maduran bajo la influencia androgénica, transformándose de células 'inmaduras' (productoras de AMH) a 'maduras' (especializadas en la espermatogénesis). Esta transición explica la caída progresiva de AMH durante la adolescencia, hasta alcanzar los niveles característicos del adulto, donde se mantiene estable pero en concentraciones mucho menores que en la infancia.

Clínicamente, el perfil de AMH tiene aplicaciones trascendentales. En neonatos con genitales ambiguos, niveles elevados confirman la presencia de tejido testicular funcional. Durante la infancia, valores persistentemente bajos pueden indicar disgenesia gonadal o alteraciones en las células de Sertoli. En la pubertad, la falta de descenso esperado sugiere trastornos en la maduración testicular. Además, la AMH sirve como marcador de reserva de células de Sertoli, correlacionándose con el potencial de fertilidad futura.

Este recorrido biológico ilustra cómo la AMH actúa como un 'reloj molecular' de la función testicular. Sus fluctuaciones no son aleatorias, sino respuestas precisas a señales endocrinas que orquestan el desarrollo reproductivo.

Comprender su fisiología permite interpretar patologías como el síndrome de insensibilidad androgénica (donde AMH permanece elevada por ausencia de retroalimentación androgénica) o alteraciones del desarrollo puberal. La medición seriada de AMH ofrece así una ventana única a la integridad y maduración del testículo desde la vida fetal hasta la adultez.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 139 | ID441

Caso Práctico:

Recién nacido en el que se detecta en la primera exploración tras el parto la presencia de genitales ambiguos:

¿Cuál de los siguientes enunciados es falso?

- A) Durante la etapa fetal, la AMH provoca la involución de los conductos de Müller
- B) La AMH es un homodímero glicoproteico de 140 kDa que forma parte de la familia del Tgf- β
- C) Refleja el control paracrino que se produce durante las fases iniciales del desarrollo folicular
- D) Es producida por las células de Leydig en varones y por las células de la teca en mujeres

Justificación

La opción D es falsa porque contradice la información sobre el origen celular de la AMH. En varones, la AMH es producida

exclusivamente por las células de Sertoli, no por las células de Leydig (responsables de la producción de andrógenos). En mujeres, aunque el contexto no detalla explícitamente el origen ovárico, las células de la teca están asociadas a producción androgénica, no a AMH. El contexto especifica que la AMH es sintetizada por células de Sertoli en testículos y su función como marcador testicular infantil se vincula a estas células, no a las de Leydig.

Explicación

La Hormona Antimülleriana (AMH) es una molécula fundamental en el desarrollo sexual humano con funciones críticas en la diferenciación gonadal y la fisiología reproductiva. Pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$), caracterizándose por su estructura homodimérica glicoproteica de aproximadamente 140 kDa. Esta composición molecular le confiere propiedades bioquímicas específicas para interactuar con receptores de membrana e iniciar cascadas de señalización intracelular.

Durante el desarrollo fetal, la AMH desempeña un papel determinante en la organogénesis reproductiva. En embriones masculinos (46,XY), las células de Sertoli de los testículos fetales inician su secreción alrededor de la séptima semana de gestación. Su función principal es inducir la regresión de los conductos de Müller (estructuras precursoras del útero, trompas de Falopio y tercio superior vaginal) mediante un mecanismo paracrino local. Este proceso es independiente de la acción androgénica y ocurre antes de la semana 12 de desarrollo, siendo esencial para prevenir la formación de órganos reproductivos

femeninos internos. La señalización de AMH activa vías apoptóticas en las células diana a través de la fosforilación de proteínas SMAD, demostrando su naturaleza instructiva activa en contraste con la vía femenina pasiva por defecto.

En mujeres (46,XX), la ausencia de AMH durante el período fetal permite el desarrollo completo de las estructuras müllerianas. En la vida posnatal, adquiere nuevas funciones como regulador del desarrollo folicular temprano. Producida por las células de la granulosa de folículos preantrales y antrales pequeños, actúa como factor paracrino que modula la sensibilidad folicular a la FSH. Esta regulación limita el reclutamiento excesivo de folículos primordiales hacia la fase de crecimiento, funcionando como un mecanismo de 'freno' que preserva la reserva ovárica. Su concentración sérica se correlaciona directamente con el número de folículos en crecimiento temprano, constituyendo un biomarcador clínico esencial de la reserva ovárica.

La producción celular específica es clave para entender su fisiología: en testículos, las células de Sertoli sintetizan AMH desde la vida fetal hasta la pubertad, mientras que las células de Leydig (localizadas en el intersticio testicular) son responsables exclusivamente de la producción de andrógenos como testosterona y dihidrotestosterona. Esta separación funcional explica por qué en condiciones como el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (donde las células de Leydig son funcionales pero hay resistencia periférica), la AMH sigue produciéndose normalmente por las células de Sertoli, lo que resulta en ausencia de

estructuras müllerianas a pesar del fenotipo femenino externo.

En el diagnóstico clínico, la medición de AMH tiene aplicaciones cruciales. En pediatría, niveles elevados confirman la presencia de tejido testicular funcional en casos de genitales ambiguos o criptorquidia. En ginecología, cuantifica la reserva ovárica para predecir respuesta a estimulación ovárica y evaluar fallo ovárico prematuro. Su estabilidad durante el ciclo menstrual la diferencia de otros marcadores como FSH o estradiol.

En resumen, la AMH es un regulador maestro con funciones duales: en el desarrollo fetal masculino actúa como morfógeno inhibitorio de estructuras femeninas, mientras que en la mujer adulta funciona como regulador folicular paracrino. Su valor clínico trasciende el diagnóstico de trastornos del desarrollo sexual, siendo hoy piedra angular en la evaluación de la fertilidad femenina y el manejo de terapias de reproducción asistida.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 140 | ID442

Caso Práctico:

Recién nacido en el que se detecta en la primera exploración tras el parto la presencia de genitales ambiguos:

Con el paso de los años este hombre es diagnosticado de azoospermia no obstructiva, ¿cuál de los siguientes enunciados es correcto?

- A) Los niveles de AMH en suero pero no los niveles seminales reflejan alteraciones de la espermatogénesis
- B) Los valores de AMH no tienen utilidad en el resultado de un TESE (Testicular sperm extraction) o biopsia testicular
- C) Los niveles de AMH en azoospermias obstruktivas son más altos que en aquellos con azoospermias no obstruktivas
- D) Todas las anteriores son correctas

Justificación

La opción C es correcta porque la hormona antimülleriana (AMH) es producida por las células de Sertoli y sirve como marcador de la funcionalidad del tejido testicular. En la azoospermia obstruktiva, los túbulos seminíferos conservan su integridad funcional, lo que permite una producción normal de AMH. En cambio, en la azoospermia no obstruktiva existe una alteración intrínseca de la espermatogénesis que afecta directamente a las células de Sertoli, resultando en niveles más bajos de AMH. Las opciones A y B son incorrectas: la A porque el contexto no menciona la medición seminal de AMH ni su relación con alteraciones, y la B porque AMH sí refleja la función de las células de Sertoli, lo que es relevante para evaluar el tejido testicular previo a procedimientos como el TESE.

Explicación

Profundicemos en la evaluación de la infertilidad masculina, específicamente en el papel de la hormona antimülleriana (AMH) como biomarcador testicular. Comprenderás por

qué esta hormona es crucial para diferenciar entre los dos tipos principales de azoospermia: obstructiva y no obstructiva.

1. Fundamentos fisiológicos de la AMH

La AMH es una glucoproteína producida exclusivamente por las células de Sertoli en los túbulos seminíferos testiculares. Su función primordial durante el desarrollo embrionario es la regresión de los conductos de Müller, pero en la vida postnatal adquiere un nuevo significado: se convierte en un marcador sensible de la presencia y funcionalidad del tejido testicular. La producción de AMH es directamente proporcional a la cantidad y actividad de las células de Sertoli, que constituyen el soporte estructural y metabólico para la espermatogénesis.

2. Patrones diferenciales en azoospermias

La azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) se clasifica en dos categorías fisiopatológicas distintas: - **Azoospermia obstructiva**: Resulta de una obstrucción en las vías seminales (epidídimo, conductos deferentes o eyaculadores) mientras que la producción de espermatozoides en los testículos permanece intacta. Aquí, las células de Sertoli conservan su función normal, por lo que los niveles de AMH en suero se mantienen en rangos normales o incluso elevados. - **Azoospermia no obstructiva**: Implica un fallo intrínseco de la espermatogénesis debido a alteraciones en los túbulos seminíferos. Puede deberse a deleciones en regiones AZF del cromosoma Y, trastornos endocrinos o daño testicular primario. En estos casos, la disfunción de las células de Sertoli conduce

invariablemente a una disminución en la producción de AMH.

3. Correlación clínica y utilidad diagnóstica

La medición de AMH en suero ofrece información valiosa que complementa al seminograma y la determinación de FSH: – **Valores elevados:** Sugieren preservación de la arquitectura tubular y función sertoliana, típico de obstrucciones posgonadales donde la biopsia testicular (TESE) tiene mayor probabilidad de recuperar espermatozoides viables. – **Valores disminuidos:** Indican daño estructural en los túbulos seminíferos, característico de azoospermias secretoras graves. Esto tiene implicaciones pronósticas para técnicas de reproducción asistida, ya que niveles muy bajos de AMH se correlacionan con menor éxito en la extracción de espermatozoides mediante TESE.

4. Análisis de las opciones incorrectas

- **Opción A:** Carece de fundamento porque el contexto no menciona la medición de AMH en líquido seminal ni establece comparaciones entre compartimentos biológicos. La AMH sérica ya refleja adecuadamente la función sertoliana sin necesidad de evaluar el semen.
- **Opción B:** Es incorrecta porque contradice la utilidad de la AMH como indicador de la reserva funcional testicular. Niveles preservados de AMH orientan hacia una mayor probabilidad de éxito en la extracción quirúrgica de espermatozoides, siendo especialmente útil para seleccionar candidatos a TESE.

- **Opción D:** Se invalida automáticamente al ser incorrectas las opciones A y B.

5. Integración en el algoritmo diagnóstico

En la evaluación del varón infértil, la AMH debe interpretarse junto con: – **Seminograma:** Prueba inicial que diferencia entre azoospermia y otras alteraciones seminales. – **FSH y testosterona:** La elevación de FSH con testosterona baja sugiere fallo testicular primario, mientras que AMH baja confirma el daño tubular. – **Estudios genéticos:** Especialmente relevantes cuando se sospechan microdeleciones del cromosoma Y asociadas a regiones AZF.

6. Perspectiva clínica

La determinación de AMH representa un avance significativo en andrología diagnóstica. Permite diferenciar entre causas obstructivas y no obstructivas sin recurrir inicialmente a procedimientos invasivos. En casos de azoospermia no obstructiva con AMH indetectable, se puede evitar una biopsia testicular innecesaria, orientando a la pareja directamente hacia opciones como la donación de semen. Por el contrario, cuando AMH es normal, se justifica la exploración quirúrgica de las vías seminales o la extracción testicular de espermatozoides para ICSI.

En síntesis, la AMH emerge como un biomarcador versátil que trasciende su papel embriológico, convirtiéndose en una herramienta esencial para evaluar la integridad del epitelio seminífero y guiar decisiones terapéuticas en infertilidad masculina.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2007

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 21 | ID1213

¿Qué prueba considera más útil para el diagnóstico de hipertiroidismo?

- A) T3
- B) TSH
- C) T4
- D) TRH

Justificación

La TSH es la prueba más útil para el diagnóstico inicial de hipertiroidismo porque funciona como el principal regulador del eje tiroideo. En condiciones de hipertiroidismo, los niveles elevados de hormonas tiroideas (T3 y T4) suprimen la producción de TSH mediante retroalimentación negativa. Esto hace que la TSH sea un marcador extremadamente sensible para detectar alteraciones tiroideas incluso antes de que las hormonas periféricas muestren cambios significativos. Además, las estrategias diagnósticas estandarizadas recomiendan la TSH como prueba de primera línea por su alta eficacia en la detección de disfunciones primarias de la glándula tiroides.

Explicación

Para comprender por qué la TSH es la piedra angular en el diagnóstico del hipertiroidismo, debemos analizar primero

la fisiología del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Este sistema opera como un circuito de retroalimentación negativa de precisión: el hipotálamo secreta TRH (hormona liberadora de tirotropina), que estimula a la hipófisis para producir TSH (hormona estimulante del tiroides). La TSH, a su vez, actúa sobre la glándula tiroides promoviendo la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina). Cuando los niveles de T3 y T4 aumentan en sangre, inhiben tanto al hipotálamo como a la hipófisis, reduciendo la producción de TRH y TSH. Este mecanismo mantiene la homeostasis hormonal.

En el hipertiroidismo, caracterizado por una producción excesiva de hormonas tiroideas, este circuito se altera drásticamente. La sobreproducción de T3 y T4 suprime intensamente la liberación de TSH. Esta supresión ocurre incluso en las fases más tempranas de la enfermedad, cuando los niveles de T3 y T4 aún podrían estar dentro de rangos aparentemente normales. Esta sensibilidad convierte a la TSH en un 'termómetro' excepcional de la función tiroidea: una TSH suprimida es el primer signo bioquímico de hipertiroidismo, precediendo a las elevaciones significativas de T3 o T4.

Ahora contrastemos esto con las limitaciones de otras pruebas:

- **T3 total:** Su medición presenta importantes desafíos técnicos debido a su baja concentración sérica y alta variabilidad analítica entre diferentes inmunoensayos. Además, en el hipertiroidismo subclínico (donde la TSH ya está alterada), la T3 puede permanecer normal.

- **T4 total:** Más del 99% de la T4 circulante está unida a proteínas transportadoras (principalmente TBG). Esto significa que las mediciones de T4 total reflejan tanto la hormona libre como la unida, siendo vulnerables a alteraciones en las proteínas de transporte. Un paciente eutiroideo con déficit de TBG podría mostrar falsamente bajo T4 total, mientras que en el embarazo (donde aumenta la TBG) podría mostrar falsamente elevado. Aunque la T4 libre (FT4) mitiga este problema, sigue siendo menos sensible que la TSH para detectar alteraciones tempranas.
- **Prueba de TRH:** Esta prueba dinámica (que evalúa la respuesta de la TSH a la inyección de TRH) es innecesaria en la práctica clínica moderna. La medición basal de TSH ultrasensible ofrece suficiente información diagnóstica sin requerir estímulos externos.

La superioridad de la TSH se evidencia también en los algoritmos diagnósticos estandarizados. En el abordaje inicial de sospecha de disfunción tiroidea, la TSH actúa como prueba de 'filtro': si es normal, descarta hipertiroidismo con alta fiabilidad; si está suprimida, desencadena la medición de T4 libre y eventualmente T3 para confirmar y caracterizar la enfermedad. Este enfoque escalonado optimiza recursos y evita pruebas innecesarias.

Debemos considerar dos excepciones donde la TSH pierde valor:

1. **Hipotiroidismo central:** En raros casos de fallo hipofisario o hipotalámico (incidencia 1/50.000 a

1/100.000), la TSH puede ser normal o baja a pesar de hipotiroidismo. Aquí sería necesario medir T4 libre directamente.

2. **Situaciones de distorsión analítica:** Interferencias por autoanticuerpos (anti-TSH, anti-T3, anti-T4) o alteraciones severas de proteínas transportadoras pueden afectar los ensayos. En estos casos, métodos de referencia como cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS) ofrecen mayor precisión.

Finalmente, la utilidad de la TSH trasciende el diagnóstico inicial. En el seguimiento terapéutico del hipertiroidismo, la normalización de la TSH (tras un período de latencia) confirma el control adecuado. Esto se debe a que la TSH tarda más en ajustarse que las hormonas periféricas, actuando como un indicador tardío pero fiable de equilibrio tiroideo duradero.

En síntesis, la TSH es la prueba reina en el diagnóstico de hipertiroidismo por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo y papel central en la fisiopatología tiroidea. Su medición representa el primer paso insustituible en el árbol de decisiones clínicas, reservando las determinaciones de T3, T4 y TRH para situaciones específicas de confirmación o casos complejos.

Un adolescente es enviado a su hospital de referencia por talla baja. ¿Qué diagnóstico es mas probable?

- A) Déficit de hormona de crecimiento
- B) Retraso constitucional del desarrollo
- C) Déficit de hormonas tiroideas
- D) Acondroplasia

Justificación

El retraso constitucional del desarrollo es la causa más frecuente de talla baja en adolescentes, caracterizado por un patrón familiar de maduración ósea retrasada sin patología subyacente. En contraste, el déficit tiroideo se detecta típicamente en el cribado neonatal debido a sus graves consecuencias en el neurodesarrollo si no se trata precozmente, haciéndolo improbable en un adolescente sin diagnóstico previo. La acondroplasia presenta fenotipo distintivo no mencionado, y el déficit de GH es menos prevalente que el retraso constitucional en este grupo etario.

Explicación

Al evaluar un adolescente con talla baja, debemos considerar el contexto de desarrollo puberal y los patrones de crecimiento. El retraso constitucional del desarrollo (RCD) representa la causa más común y fisiológica. Se caracteriza por: 1) Herencia autosómica dominante con historia familiar de desarrollo tardío (padres o hermanos con pubertad retrasada o estirón tardío), 2) Edad ósea retrasada acorde con la talla pero no con la edad cronológica, 3) Velocidad

de crecimiento normal aunque desplazada en el tiempo, y 4) Desarrollo puberal espontáneo completo aunque tardío. Es un diagnóstico de exclusión que requiere confirmar la ausencia de patología orgánica.

El déficit de hormonas tiroideas, aunque causa talla baja, se manifiesta típicamente en la primera infancia con signos como mixedema, estreñimiento, retraso psicomotor y hernia umbilical. Los programas de cribado neonatal universales detectan el hipotiroidismo congénito en los primeros días de vida, permitiendo tratamiento inmediato con levotiroxina que previene complicaciones. Un adolescente no diagnosticado sería excepcional, pues presentaría secuelas neurológicas evidentes, no mencionadas en el caso.

El déficit de hormona de crecimiento causa retraso importante de la velocidad de crecimiento ($< p3$ para edad) con facciones infantiles y distribución adiposa característica, pero es menos prevalente que el RCD. La acondroplasia, displasia ósea de origen genético, se manifiesta desde el nacimiento con desproporción cráneo-tronco/miembros, no siendo un hallazgo nuevo en la adolescencia.

El algoritmo diagnóstico incluye: 1) Historia clínica detallada (curva de crecimiento, patrón familiar), 2) Exploración física (proporciones corporales, estadio Tanner), 3) Edad ósea (radiografía de mano-muñeca), y 4) Pruebas complementarias selectivas. En RCD, las gonadotropinas (FSH/LH) pueden estar bajas inicialmente pero normalizarse espontáneamente. La actitud es expectante con seguimiento, reservando tratamiento hormonal solo en

casos con afectación psicológica significativa. Este enfoque evita medicalizar una variante normal del desarrollo.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 26 | IDI218

¿Cuál de los siguientes hallazgos concuerda mejor con el diagnóstico de hipotiroidismo?

- A) T4 Baja, TSH elevada, anemia, CK elevada
- B) T3 normal, TSH baja, anemia macrocítica, bocio
- C) Hipoglucemia, T4 normal, T3 baja, TSH elevada
- D) T4 elevada, anticuerpos antitiroideos y anemia

Justificación

La opción A es correcta porque presenta el patrón bioquímico característico del hipotiroidismo primario: TSH elevada y T4 baja. Este perfil refleja la incapacidad de la glándula tiroides para producir suficientes hormonas, lo que desencadena un aumento compensatorio de TSH por parte de la hipófisis. Además, la anemia y la elevación de la creatina quinasa (CK) son hallazgos frecuentemente asociados al hipotiroidismo establecido, debido a la disminución del metabolismo basal que afecta la producción de glóbulos rojos y causa acumulación de metabolitos musculares. Las otras opciones muestran patrones inconsistentes: la B sugiere hipertiroidismo (TSH baja), la C presenta T4 normal (incompatible con hipotiroidismo manifiesto) y la D muestra T4 elevada (típico de hipertiroidismo).

Explicación

El diagnóstico de hipotiroidismo se fundamenta en la comprensión del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En condiciones normales, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo estimula la hipófisis para producir TSH, que a su vez regula la síntesis y secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por la tiroides. Estas hormonas tiroideas ejercen un retrocontrol negativo sobre la hipófisis e hipotálamo, manteniendo un equilibrio preciso.

En el hipotiroidismo primario, la glándula tiroides falla, generando una cascada característica: la disminución de T4 circulante detectada por la hipófisis desinhibe la producción de TSH, resultando en su elevación sostenida. Este patrón bioquímico (T4 baja + TSH elevada) es el sello distintivo del hipotiroidismo primario establecido. La T3, aunque también disminuida, puede mantenerse dentro de rangos normales en fases iniciales debido a mecanismos compensatorios que aumentan la conversión periférica de T4 a T3.

Las manifestaciones extratiroides como la anemia y la elevación de CK son consecuencias fisiológicas directas del déficit hormonal. La anemia surge por múltiples mecanismos: disminución de la eritropoyesis, reducción del volumen plasmático y alteración en la utilización del hierro. Puede presentarse como normocrómica o microcítica, pero nunca como macrocítica en ausencia de comorbilidades. La elevación de CK refleja miopatía hipotiroidea, donde la reducción del metabolismo energético muscular causa acumulación de metabolitos y daño de membranas celulares.

Analizando las opciones incorrectas: – La opción B (T3 normal, TSH baja) describe hipertiroidismo subclínico, donde la TSH suprimida indica exceso hormonal. – La opción C (T4 normal, T3 baja, TSH elevada) es incongruente; una TSH elevada debería estimular la producción de T4, y si esta es normal, no corresponde a hipotiroidismo manifiesto. – La opción D (T4 elevada) es característica de tirotoxicosis, donde los anticuerpos antitiroideos pueden estar presentes tanto en Graves (hipertiroidismo) como en Hashimoto (hipotiroidismo), pero el contexto hormonal define la fase.

El hipotiroidismo subclínico presenta TSH elevada con T4 normal, siendo un estado precursor que requiere monitorización. La presencia de anticuerpos anti-TPO refuerza el diagnóstico de etiología autoinmune, pero no es indispensable para el diagnóstico funcional.

Manifestaciones como mixedema, intolerancia al frío o bradicardia complementan el cuadro, pero el diagnóstico definitivo se establece mediante el perfil hormonal descrito en la opción A.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 27 | ID1219

La asociación de hipocalcemia e hipofosforemia es frecuente en:

- A) Hiperparatiroidismo primario
- B) Intoxicación por vitamina D
- C) Malaabsorción intestinal
- D) Hipoparatiroidismo primario

Justificación

La asociación de hipocalcemia e hipofosfatemia es característica de trastornos con deficiencia de vitamina D o alteración de su activación, como ocurre en la malaabsorción intestinal. En esta condición, el déficit de absorción intestinal de calcio produce hipocalcemia, mientras que la absorción inadecuada de fosfato conduce a hipofosfatemia. Las otras opciones no coinciden: el hiperparatiroidismo primario presenta hipercalcemia; la intoxicación por vitamina D causa hipercalcemia; y el hipoparatiroidismo primario muestra hipocalcemia con hiperfosfatemia debido a la ausencia de acción de la PTH sobre la excreción renal de fosfato.

Explicación

Para comprender por qué la malaabsorción intestinal es la condición que asocia hipocalcemia e hipofosfatemia, debemos explorar la fisiopatología del metabolismo mineral y el papel central de la vitamina D. La vitamina D activa (calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D) es una hormona esteroidea esencial para la homeostasis del calcio y fósforo. Se sintetiza a partir de precursores dietéticos que se absorben en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno e íleon, mediante mecanismos dependientes de sales biliares. Tras su activación hepática y renal, el calcitriol actúa en tres órganos diana: intestino, hueso y riñón.

En el intestino, el calcitriol estimula la expresión de canales de calcio (TRPV6) y proteínas transportadoras (calbindina), permitiendo la absorción activa de calcio en el duodeno. Paralelamente, regula la absorción de fosfato mediante cotransportadores sodio-fosfato (NaPi-IIb) en el yeyuno.

Cuando existe malaabsorción intestinal —ya sea por enfermedad celíaca, pancreatitis crónica, resección intestinal o colestasis— se comprometen ambos procesos: la absorción de calcio disminuye (generando hipocalcemia) y la captación de fosfato se reduce (causando hipofosfatemia).

Esta doble deficiencia desencadena una cascada compensatoria: la hipocalcemia estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que intenta corregir la calcemia mediante resorción ósea y aumento de la reabsorción renal de calcio. Sin embargo, la PTH también promueve la excreción renal de fosfato, lo que agrava la hipofosfatemia. Además, la deficiencia de vitamina D reduce la expresión de los transportadores de fosfato, perpetuando la hipofosfatemia independientemente de la acción de la PTH.

Contrastemos con las otras opciones:

- **Hiperparatiroidismo primario:** La excesiva secreción de PTH aumenta la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio, produciendo hipercalcemia. Simultáneamente, la PTH induce fosfaturia, causando hipofosfatemia —no la asociación hipocalcemia/hipofosfatemia de la pregunta.
- **Intoxicación por vitamina D:** El exceso de vitamina D estimula masivamente la absorción intestinal y la resorción ósea de calcio, llevando a hipercalcemia. El fosfato también se eleva por aumento de su absorción, generando hiperfosfatemia o normofosfatemia.

- **Hipoparatiroidismo primario:** La deficiencia de PTH causa hipocalcemia por fallo en la movilización ósea de calcio y disminución de la reabsorción tubular renal. Sin embargo, al faltar la acción fosfatúrica de la PTH, se produce retención renal de fosfato, resultando en hiperfosfatemia.

Un matiz crucial es que la malaabsorción intestinal también compromete la absorción de vitamina D liposoluble, creando un círculo vicioso: menos vitamina D disponible → menor absorción de calcio y fosfato → mayor secreción de PTH → fosfaturia compensatoria que empeora la hipofosfatemia. Esta triada (hipocalcemia, hipofosfatemia y elevación secundaria de PTH) es característica de la osteomalacia por deficiencia de vitamina D, frecuente en síndromes de malaabsorción. En contraste, la insuficiencia renal crónica —otra causa de hipocalcemia— presenta hiperfosfatemia por fallo excretor renal, no hipofosfatemia.

La evaluación analítica en estos casos debe incluir calcio iónico, fósforo, PTH intacta y 25-hidroxivitamina D (reflejo de reservas corporales). En la malaabsorción, hallaremos hipocalcemia, hipofosfatemia, PTH elevada (secundariamente) y 25-OH-vitamina D baja. Esta constelación bioquímica explica síntomas como tetania, debilidad muscular y dolor óseo, derivados tanto de la hipocalcemia como de la deficiencia mineral ósea.

¿Cuál de las siguientes respuestas le sugiere el diagnóstico de secreción inadecuada de ADH?

- A) Hiponatremia, creatinina sérica elevada, Na urinario >20 mEq/l
- B) Hiponatremia, creatinina sérica normal o baja, Na urinario > 20 mEq/l e hipouricemia
- C) Hipernatremia, creatinina sérica elevada, Na urinario > 20 mEq/l
- D) Hiponatremia, creatinina sérica normal y baja osmolaridad urinaria

Justificación

La opción B es correcta porque refleja los criterios diagnósticos clave del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH): hiponatremia por dilución, estado de euvolemia (indicado por creatinina sérica normal o baja) y natriuresis inapropiada (Na urinario >20 mEq/L). Además, la hipouricemia es un hallazgo característico en este síndrome debido al aumento de la excreción renal de ácido úrico. Las otras opciones son incorrectas: la A sugiere hipovolemia (creatinina elevada), la C indica hipernatremia (incompatible con SIADH), y la D muestra baja osmolaridad urinaria (en SIADH la orina está inapropiadamente concentrada).

Explicación

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) representa un paradigma fascinante de desregulación hormonal con consecuencias

electrolíticas críticas. Profundicemos en su fisiopatología, manifestaciones diagnósticas y mecanismos subyacentes.

En esencia, el SIADH es un trastorno por exceso de vasopresina (ADH) que altera fundamentalmente la homeostasis del agua. Normalmente, la ADH se secreta en respuesta a aumentos de la osmolalidad plasmática (>285 mOsm/kg) o disminuciones del volumen sanguíneo, actuando en los túbulos distales y colectores renales mediante la inserción de acuaporinas-2. Esto permite la reabsorción de agua libre, concentrando la orina y manteniendo la osmolalidad plasmática. En el SIADH, este mecanismo se desregula: la ADH se secreta continuamente sin estímulos osmóticos o volumétricos apropiados.

La tríada diagnóstica esencial comprende: 1) Hiponatremia hipotónica ($\text{Na}^+ < 135$ mmol/L), resultado de la dilución del sodio por retención de agua; 2) Euvolemia clínica, donde no hay signos de hipovolemia (como taquicardia o hipotensión) ni hipervolemia (como edema); y 3) Osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada (>100 mOsm/kg, frecuentemente >300 mOsm/kg) a pesar de la baja osmolalidad plasmática. Esta última es la piedra angular diagnóstica: el riñón fracasa en diluir adecuadamente la orina cuando debería estar excretando agua libre.

Dos hallazgos de laboratorio adicionales son cruciales: la natriuresis inapropiada (Na^+ urinario >20 mEq/L) y la hipouricemia. La natriuresis ocurre por mecanismos compensatorios: la retención de agua expande levemente el volumen extracelular, inhibiendo el sistema renina-

angiotensina-aldosterona y promoviendo la excreción de sodio. Esto crea un círculo vicioso: la pérdida de sodio agrava la hiponatremia inicialmente causada por dilución. La hipouricemia (<4 mg/dL) resulta de un aumento similar en la excreción fraccional de ácido úrico, secundaria a la expansión de volumen.

La creatinina sérica normal o baja es un diferenciador clave. En estados hipovolémicos (como deshidratación o diuréticos), la creatinina suele elevarse por reducción del filtrado glomerular. En el SIADH, la euvolemia preserva la función renal, manteniendo la creatinina normal. Esto contrasta con hiponatremias hipervolémicas (ej. insuficiencia cardíaca) donde la creatinina aumenta por hipoperfusión renal.

Fisiopatológicamente, el exceso de ADH transforma al nefrón en una 'esponja patológica': los túbulos colectores reabsorben agua constantemente incluso ante baja osmolalidad plasmática. La ingesta hídrica agrava el cuadro porque el agua retenida no puede excretarse. Sintomáticamente, la hiponatremia causa edema cerebral, manifestándose con cefalea, náuseas, confusión y en casos graves, convulsiones o coma.

El diagnóstico diferencial debe incluir: 1) Hipovolemia verdadera (con elevación de creatinina y renina), 2) Insuficiencia suprarrenal (con hiperpotasemia), 3) Hipotiroidismo severo, y 4) Uso de diuréticos tiazídicos. El tratamiento se basa en restricción hídrica, pero en casos agudos requiere corrección controlada con suero hipertónico para evitar la mielinólisis pontina. Los vaptanes

(antagonistas de V2) bloquean selectivamente el efecto de la ADH en el túbulo renal, induciendo acuarexis.

En síntesis, el SIADH es una entidad donde la biología molecular (inserción de acuaporinas), la fisiología renal (falla en diluir orina) y la clínica (hiponatremia neurológica) convergen. Su reconocimiento requiere integrar marcadores séricos (sodio bajo, creatinina normal, ácido úrico bajo) y urinarios (sodio y osmolalidad altos), siendo un modelo ejemplar de interpretación diagnóstica en desórdenes electrolíticos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 29 | ID1221

Tras un estímulo con glucagón, si el Péptido C es muy bajo o ausente, pensamos que es característico de:

- A) Diabetes Mellitus insulino dependiente
- B) Diabetes Mellitus insulino independiente
- C) Glucagonoma
- D) Insulinoma

Justificación

La respuesta correcta es la opción A porque la ausencia o niveles muy bajos de péptido C tras un estímulo con glucagón indica una falta de producción endógena de insulina. En la diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo 1), existe una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, lo que impide la síntesis de insulina y péptido C. Por el contrario, en la diabetes insulino-independiente

(tipo 2) o en tumores como el insulinoma, se observan niveles detectables o elevados de péptido C. El glucagónoma no implica alteraciones en la secreción de péptido C. Este hallazgo es diagnóstico de dependencia de insulina exógena, característica de la diabetes tipo 1.

Explicación

Para comprender por qué la ausencia de péptido C tras un estímulo con glucagón es característica de la diabetes mellitus insulino-dependiente, debemos profundizar en tres aspectos fundamentales: la fisiología del péptido C y su relación con la insulina, la respuesta fisiológica al glucagón y la patogénesis de los trastornos mencionados.

1. El péptido C como biomarcador de función endógena: El péptido C es un fragmento proteico liberado en equimolaridad con la insulina durante el procesamiento de la proinsulina en las células β pancreáticas. Su medición es crucial porque, a diferencia de la insulina exógena administrada terapéuticamente, el péptido C solo se produce cuando existe síntesis endógena de insulina. Por tanto, niveles indetectables o muy bajos de péptido C reflejan una incapacidad del páncreas para producir insulina, independientemente de los niveles circulantes de glucosa o estímulos hormonales. Esto contrasta con condiciones como el insulinoma o la diabetes tipo 2, donde las células β conservan cierta capacidad secretora.

2. Mecanismo de acción del glucagón y su papel diagnóstico: El glucagón es una hormona contrarreguladora sintetizada en las células α de los islotes pancreáticos. Ante la hipoglucemia, estimula la

glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, elevando la glucemia. Cuando se administra exógenamente como prueba diagnóstica, suele provocar una respuesta bifásica: un pico inicial de glucosa por movilización de reservas hepáticas, seguido de una secreción de insulina endógena en individuos sanos. Esta respuesta insulínica se acompaña invariablemente de un aumento paralelo del péptido C. Si tras el estímulo el péptido C permanece suprimido, evidencia una destrucción masiva de células β , ya que ni siquiera un potente secretagogo como el glucagón puede inducir la síntesis de proinsulina.

3. Patogénesis comparada de los trastornos: – Diabetes

Mellitus Insulino-Dependiente (Tipo 1): Resulta de una destrucción autoinmune de células β pancreáticas, llevando a una deficiencia absoluta de insulina endógena. La ausencia de células β funcionales explica por qué el péptido C es indetectable incluso tras estímulos máximos como el glucagón. Los pacientes dependen de insulina exógena para sobrevivir. – **Diabetes Mellitus Insulino-Independiente (Tipo 2):** Presenta resistencia a la insulina y deficiencia relativa, pero las células β conservan capacidad secretora residual. El péptido C suele ser detectable o elevado, no suprimido. – **Insulinoma:** Estos tumores producen insulina y péptido C de forma autónoma y excesiva. Durante hipoglucemia, ambos biomarcadores son inapropiadamente altos, no bajos. – **Glucagonoma:** Tumor de células α que secreta glucagón, causando hiperglucemia. No afecta directamente la producción de péptido C, que permanece en rangos normales si no hay daño concurrente de células β .

4. Contexto clínico y diagnóstico diferencial: La prueba del glucagón se utiliza para evaluar la reserva pancreática. En un individuo sano, la administración de 1 mg de glucagón intravenoso eleva la glucemia >25 mg/dl en 30 minutos y duplica los niveles basales de péptido C. En la diabetes tipo 1, la ausencia de respuesta del péptido C confirma la pérdida irreversible de masa de células β . Esto la distingue de otras causas de hipoinsulinemia, como la hipoglucemia facticia por administración de insulina exógena, donde también hay péptido C suprimido, pero el contexto clínico (ausencia de autoinmunidad, historial psiquiátrico) y marcadores adicionales (anticuerpos anti-insulina) permiten diferenciarla.

5. Implicaciones terapéuticas y pronósticas: La incapacidad para secretar péptido C tras glucagón tiene consecuencias prácticas. Confirma la necesidad de insulino terapia de por vida y predice mayor riesgo de cetoacidosis. Además, ayuda a diferenciar la diabetes tipo 1 de formas monogénicas como MODY, donde puede persistir cierta producción de péptido C. En investigación, este hallazgo se correlaciona con la actividad de los autoanticuerpos anti-GAD o anti-IA2.

En síntesis, la supresión del péptido C post-glucagón es un sello distintivo de la destrucción avanzada de células β . Su valor trasciende el diagnóstico: refleja la gravedad del defecto fisiopatológico subyacente en la diabetes tipo 1, donde la pérdida de autorregulación hormonal condena al paciente a depender de insulina externa para mantener la homeostasis glucémica.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 96 / ID1288

Cual de las siguientes NO es una causa de hiperprolactinemia:

- A) Tumor hipofisario
- B) Embarazo
- C) Anorexia nerviosa
- D) Enfermedad hepática

Justificación

La anorexia nerviosa no es una causa de hiperprolactinemia según la información proporcionada. Mientras que los tumores hipofisarios (A) y el embarazo (B) aparecen explícitamente como causas fisiológicas y patológicas, la enfermedad hepática (D) se incluye dentro de las enfermedades crónicas que pueden provocar hiperprolactinemia. Por el contrario, la anorexia nerviosa se describe como una condición que suprime funcionalmente el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal mediante alteración de la secreción de GnRH, lo que conduce a hipogonadismo hipogonadotrópico, no a elevación de prolactina.

Explicación

La hiperprolactinemia es un trastorno endocrino caracterizado por niveles séricos de prolactina superiores a 25 ng/mL, con repercusiones significativas en la función reproductiva. Para comprender por qué ciertas condiciones la causan y otras no, debemos explorar su fisiopatología y

regulación. La prolactina, hormona producida por las células lactotropas de la hipófisis anterior, se encuentra bajo control inhibitorio predominante de la dopamina hipotalámica. Cualquier interferencia en este eje dopaminérgico o en la integridad anatómica del sistema hipotálamo-hipofisario puede desencadenar su elevación.

Las causas se clasifican en fisiológicas y patológicas. Entre las fisiológicas, el embarazo destaca como el ejemplo paradigmático: los estrógenos aumentados estimulan directamente la hiperplasia de las células lactotropas y la síntesis de prolactina, preparando las mamas para la lactancia. Es una adaptación natural y transitoria. En el ámbito patológico, los tumores hipofisarios (especialmente prolactinomas) representan una causa primordial. Estos adenomas secretan prolactina de forma autónoma, y su tamaño correlaciona con los niveles hormonales: los macroprolactinomas (>1 cm) suelen presentar concentraciones superiores a 200 ng/mL. La compresión del tallo hipofisario por tumores no funcionantes también interrumpe el flujo dopaminérgico inhibitorio, generando hiperprolactinemia por 'efecto de sección del tallo'.

Las enfermedades sistémicas crónicas como la insuficiencia hepática alteran el metabolismo hormonal. El hígado es crucial para la depuración de prolactina, y su disfunción reduce la eliminación, acumulándose la hormona en circulación. Similarmente, la insuficiencia renal crónica disminuye el aclaramiento renal. Los fármacos (neurolepticos, antieméticos) bloquean los receptores D2 de dopamina, eliminando la inhibición tónica sobre las células lactotropas.

Ahora, ¿por qué la anorexia nerviosa no causa hiperprolactinemia? Esta condición se engloba en las 'alteraciones funcionales del hipotálamo'. La malnutrición extrema, el estrés metabólico y la pérdida de masa grasa alteran la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La consecuencia es un hipogonadismo hipogonadotrópico: disminución de LH y FSH, que conduce a amenorrea e infertilidad. Pero este mecanismo difiere radicalmente de la hiperprolactinemia. De hecho, en estados de desnutrición severa, los niveles de prolactina tienden a ser normales o bajos. La clave está en que la supresión hipotalámica en la anorexia afecta preferentemente al eje reproductivo (GnRH), no al sistema dopaminérgico que regula la prolactina.

En resumen, mientras las causas verdaderas de hiperprolactinemia implican: 1) estimulación directa de lactotropas (embarazo), 2) pérdida de inhibición dopaminérgica (fármacos, lesiones del tallo), 3) secreción autónoma (prolactinomas) o 4) reducción del aclaramiento (hepatopatías, nefropatías), la anorexia nerviosa opera mediante un circuito diferente: la supresión de GnRH que conduce a hipogonadismo central sin afectar significativamente la prolactina. Esta distinción es crucial para el diagnóstico diferencial en pacientes con amenorrea, donde la medición de prolactina permite discriminar entre hiperprolactinemia (que requerirá estudio de adenomas o revisión farmacológica) y disfunciones hipotalámicas nutricionales.

El método más frecuente de control hormonal es:

- A) Ritmo circadiano
- B) "Feedback" negativo
- C) "Feedback" positivo
- D) Regulación por receptor

Justificación

El feedback negativo es el mecanismo predominante en la regulación hormonal porque garantiza la estabilidad del sistema endocrino. Cuando una hormona alcanza niveles adecuados, este sistema desencadena señales inhibitorias que reducen su propia producción, evitando excesos y manteniendo el equilibrio interno. Múltiples ejes hormonales clave (como el hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el eje reproductor y el metabolismo de la glucosa) dependen de este mecanismo para su regulación diaria, mientras que otras opciones como el feedback positivo o el ritmo circadiano tienen roles más específicos y menos universales.

Explicación

Para comprender por qué el feedback negativo es el mecanismo rey de la regulación hormonal, debemos explorar cómo los sistemas endocrinos mantienen el equilibrio en medio de constantes cambios fisiológicos. Imagina tu cuerpo como una orquesta sinfónica: las hormonas son los instrumentos, pero necesitan un director que evite el caos. Ese director es el feedback negativo.*Fundamentos del feedback negativo:** Este

sistema opera como un termostato biológico. Cuando una hormona supera su concentración óptima, desencadena señales que inhiben su propia síntesis. Por ejemplo, en el eje del cortisol: cuando los niveles de esta hormona aumentan, suprime la liberación de CRH en el hipotálamo y ACTH en la hipófisis. Así, el cortisol regula su producción 'apagando' los interruptores aguas arriba. Este mismo principio se observa en la testosterona, que inhibe la secreción de GnRH hipotalámica y LH hipofisaria.*Su universalidad:** Este mecanismo no es exclusivo de un solo sistema. En el metabolismo de la glucosa, la insulina disminuye su secreción cuando la glucemia se normaliza. En la reproducción, la inhibina B (producida en testículos y ovarios) suprime selectivamente la FSH. ¿Por qué esta omnipresencia? Porque la homeostasis requiere estabilidad, y solo el feedback negativo ofrece esa capacidad de autocorrección continua.*Contraste con otras opciones:**.

Ritmo circadiano: Es un reloj biológico que modula oscilaciones hormonales (como el cortisol máximo en mañanas), pero no *controla* activamente las concentraciones. Es un programa temporal, no un mecanismo regulatorio reactivo.. *Feedback positivo:* Opera en contados momentos específicos, como el pico de LH inducido por estrógenos previo a la ovulación. Es una excepción transitoria que rompe momentáneamente el feedback negativo para lograr eventos puntuales, nunca para el control sostenido.. *Regulación por receptor:* Se refiere a cómo las células responden a las hormonas (activación/desensibilización), pero no explica cómo el sistema global ajusta la producción hormonal.*Jerarquía

regulatoria:** El feedback negativo actúa en tres niveles estratégicos:- *Ultracorto*: Hormonas que inhiben su liberación inmediata (ej. ACTH sobre sí misma).- *Corto*: Hormonas que suprimen su precursor directo (ej. ACTH inhibiendo CRH).- *Largo*: Hormonas terminales que inhiben todo el eje (ej. cortisol sobre hipotálamo e hipófisis).*Ventajas evolutivas:** Su predominio no es casual. Proporciona:- *Estabilidad*: Correcciones automáticas ante fluctuaciones- *Eficiencia*: Evita producción innecesaria de hormonas- *Seguridad*: Previene toxicidad por exceso- *Integración*: Permite acoplar múltiples ejes (ej. estrés-metabolismo-reproducción)*Excepciones que confirman la regla:** El feedback positivo en la ovulación o la desensibilización de receptores ilustran cómo, incluso cuando otros mecanismos intervienen, lo hacen sobre una base de feedback negativo. Por ejemplo, el pico de LH requiere previamente semanas de feedback negativo estricto de estradiol.patología, la ruptura de este sistema evidencia su importancia: la enfermedad de Cushing (exceso de cortisol) surge cuando falla el feedback negativo, mientras que la diabetes tipo 2 implica defectos en la retroalimentación insulínica.*Conclusión pedagógica:** El feedback negativo es la gramática fundamental del lenguaje endocrino. Mientras otros mecanismos aportan 'signos de puntuación' (ritmos circadianos) o 'exclamaciones' (feedback positivo), el feedback negativo teje la sintaxis que mantiene el sentido fisiológico: un equilibrio dinámico que nos permite adaptarnos sin perder nuestra identidad biológica.

En cual de las siguientes pueden detectarse en el suero de los pacientes anticuerpos antitiroglobulina:

- A) Bocio multinodular
- B) Adenomas tiroideos
- C) Tiroiditis de Hashimoto
- D) Carcinomas de tiroides

Justificación

Los anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) son marcadores serológicos característicos de las enfermedades tiroideas autoinmunes. La tiroiditis de Hashimoto es una entidad clínica perteneciente a este grupo, donde la presencia de TgAb es un hallazgo frecuente y fundamental en su fisiopatología. En contraste, las otras opciones (bocio multinodular, adenomas tiroideos y carcinomas) no tienen una asociación primaria con autoinmunidad; en el caso del carcinoma diferenciado de tiroides, los TgAb son relevantes únicamente como interferentes analíticos en la medición de tiroglobulina, no como marcadores diagnósticos de la neoplasia.

Explicación

Profundicemos en el fascinante mundo de los autoanticuerpos tiroideos y su papel en las enfermedades glandulares. Los anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) representan un componente esencial de la respuesta autoinmune dirigida contra la glándula tiroides. Para comprender por qué son tan relevantes en la tiroiditis de Hashimoto, debemos explorar varios niveles: la naturaleza

de estos anticuerpos, la fisiopatología de las enfermedades tiroideas autoinmunes y el contexto clínico de su detección.

Comencemos por la molécula diana: la tiroglobulina. Esta glucoproteína, sintetizada exclusivamente por los tireocitos, actúa como sustrato para la síntesis de las hormonas tiroideas T3 y T4. En condiciones fisiológicas, permanece confinada dentro del folículo tiroideo, sin contacto con el sistema inmunitario. Sin embargo, cuando ocurre un daño glandular o una pérdida de la tolerancia inmunológica, la tiroglobulina se expone al sistema inmunitario, desencadenando la producción de anticuerpos específicos contra ella: los TgAb.

La tiroiditis de Hashimoto es el paradigma de enfermedad tiroidea autoinmune órgano-específica. Su patogenia implica una compleja interacción entre susceptibilidad genética, factores ambientales y mecanismos inmunológicos. Histológicamente, se caracteriza por infiltración linfocitaria masiva (principalmente células T y B), destrucción folicular y formación de centros germinales dentro del tejido tiroideo. Los linfocitos B activados comienzan a producir autoanticuerpos contra diversos antígenos tiroideos, siendo los más relevantes los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPOAb) y los anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb).

¿Por qué los TgAb son tan significativos en Hashimoto? Su presencia refleja la ruptura de la tolerancia central y periférica hacia un autoantígeno clave. Aunque los TPOAb son más sensibles (detectables en >90% de casos), los TgAb aparecen en aproximadamente el 60-80% de los pacientes

con tiroiditis de Hashimoto. Estos anticuerpos no son meros espectadores; participan activamente en la destrucción glandular mediante varios mecanismos:

1. **Inmunocomplejos y activación del complemento:** Los TgAb forman complejos inmunes con tiroglobulina soluble, desencadenando la cascada del complemento que causa lisis de los tireocitos.
2. **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos:** Las células NK reconocen los TgAb unidos a la superficie de los tireocitos, induciendo apoptosis.
3. **Alteración de la función glandular:** Al unirse a la tiroglobulina, interfieren con la síntesis hormonal y la captación de yoduro.

El curso temporal de estos anticuerpos es revelador. En las fases iniciales de la enfermedad, cuando el daño glandular es mínimo y los síntomas son leves, los TgAb pueden ser los primeros marcadores serológicos en aparecer, precediendo incluso a la elevación de la TSH. Conforme progresa la destrucción tiroidea hacia el hipotiroidismo manifiesto, sus títulos suelen estabilizarse o disminuir, mientras que los TPOAb persisten elevados.

Ahora contrastemos esto con las otras opciones de la pregunta:

- **Bocio multinodular:** Representa un crecimiento glandular heterogéneo, generalmente por deficiencia de yodo o factores de crecimiento. No es una enfermedad autoinmune primaria. Aunque en áreas con deficiencia de yodo pueden detectarse TgAb en

algunos pacientes con nódulos, esto refleja una coexistencia de autoinmunidad subclínica más que una relación causal.

- **Adenomas tiroideos:** Son proliferaciones benignas autónomas de los tireocitos. Su patogenia involucra mutaciones somáticas (ej. TSHR, GNAS) que conducen a crecimiento clonal. No existe un proceso autoinmune subyacente; por tanto, los TgAb no son parte de su perfil serológico.
- **Carcinomas de tiroides:** Especialmente en el carcinoma diferenciado (papilar y folicular), los TgAb adquieren relevancia clínica, pero como interferentes analíticos, no como marcadores diagnósticos. Las células tumorales conservan la capacidad de sintetizar tiroglobulina (Tg), proteína que sirve como marcador tumoral posquirúrgico. Los TgAb, cuando están presentes, se unen a la Tg circulante, enmascarando su detección en los inmunoensayos convencionales y dando falsos negativos. Su origen en estos casos suele ser una autoinmunidad preexistente o inducida por la destrucción tumoral, no una característica inherente al cáncer.

Un matiz crucial es la diferencia entre 'detección' y 'relevancia patogénica'. Mientras en Hashimoto los TgAb son parte integral de la enfermedad, en otras condiciones su eventual presencia es incidental o secundaria. Esto explica por qué su medición rutinaria no se recomienda en el estudio de nódulos tiroideos o cáncer, excepto para validar los resultados de tiroglobulina.

Finalmente, consideremos el impacto clínico de los TgAb en el manejo de Hashimoto:

- **Valor diagnóstico:** Su positividad apoya el diagnóstico en casos con hallazgos ecográficos característicos (hipoecogenicidad, pseudo-nódulos) pero TPOAb negativos.
- **Valor pronóstico:** Títulos elevados predicen mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo en pacientes con enfermedad subclínica.
- **Asociaciones extratiroideas:** Su presencia puede alertar sobre otras condiciones autoinmunes asociadas (vitíligo, artritis reumatoide) o complicaciones como linfoma tiroideo.

En síntesis, los anticuerpos antitiroglobulina son piezas fundamentales en el complejo rompecabezas de la autoinmunidad tiroidea. Su detección en la tiroiditis de Hashimoto refleja la esencia misma de la enfermedad: una respuesta inmunitaria desregulada contra componentes glandulares específicos, que conduce a la destrucción progresiva del tejido funcional. Este conocimiento no solo responde a la pregunta planteada, sino que ilustra cómo la inmunología traslacional se integra en el diagnóstico clínico cotidiano.

La menopausia se asocia con una elevación continua de:

- A) Testosterona sérica
- B) LH y FSH séricas
- C) Estradiol sérico
- D) Prolactina sérica

Justificación

La menopausia resulta del agotamiento folicular ovárico, lo que conduce a una drástica reducción en la producción de estradiol e inhibina B. Esta disminución elimina la retroalimentación negativa que normalmente ejercen estas hormonas sobre la hipófisis, desinhibiendo la secreción de gonadotropinas. Como consecuencia, se observa un aumento continuo y sostenido tanto de la FSH como de la LH, que se mantiene elevado en el estado posmenopáusico. Por el contrario, el estradiol desciende progresivamente, la testosterona total no varía significativamente, y la prolactina no muestra un patrón de elevación asociado a este proceso fisiológico.

Explicación

Para comprender los cambios hormonales en la menopausia, debemos partir de la fisiología reproductiva femenina. El ciclo menstrual normal está orquestado por un delicado equilibrio entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. El hipotálamo secreta GnRH de forma pulsátil, estimulando la hipófisis para que libere dos gonadotropinas clave: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona

luteinizante (LH). Estas actúan sobre los ovarios promoviendo el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y la ovulación. A su vez, los ovarios producen estradiol e inhibina B, que ejercen retroalimentación negativa sobre la hipófisis para modular la secreción de FSH y LH, manteniendo así el equilibrio cíclico.

La menopausia representa el cese definitivo de este sistema, iniciándose años antes con la transición menopáusica o perimenopausia. Este proceso comienza con el agotamiento progresivo de la reserva folicular ovárica, un fenómeno que ocurre naturalmente con la edad. Los folículos en desarrollo no solo son fuente de ovocitos, sino también de hormonas clave: las células de la granulosa producen inhibina B y estradiol, mientras que las células de la teca generan andrógenos precursores. A medida que disminuye el número de folículos, se reduce significativamente la producción de inhibina B, el primer marcador hormonal que declina en este proceso.

La inhibina B juega un papel crucial en la regulación de la FSH. Su disminución elimina la inhibición específica sobre esta gonadotropina, lo que desencadena un aumento progresivo de FSH sérica. Esto ocurre incluso antes de que se manifiesten cambios clínicos evidentes, convirtiendo a la FSH en un marcador temprano del envejecimiento ovárico. En la fase tardía de transición, los valores de FSH frecuentemente superan 25 UI/L, un umbral significativo que refleja la intensa estimulación hipofisaria ante la falta de retroalimentación negativa.

Paralelamente, los niveles de estradiol inicialmente pueden mostrar fluctuaciones durante la perimenopausia temprana, con episodios de niveles normales o incluso elevados debido a la hiperestimulación folicular por la FSH aumentada. Sin embargo, a medida que progresa la pérdida folicular, se establece un descenso irreversible del estradiol, que alcanza concentraciones mínimas en la posmenopausia. Esta caída estrogénica es responsable directa de síntomas característicos como los sofocos, la atrofia urogenital y los cambios metabólicos a largo plazo.

La LH, aunque inicialmente puede mantenerse estable durante los primeros cambios cíclicos, eventualmente sigue el mismo patrón que la FSH. En la menopausia establecida, ambas gonadotropinas muestran elevaciones sostenidas debido a la ausencia combinada de retroalimentación negativa por estrógenos e inhibina. Este incremento continuo es fisiológicamente distinto a los patrones pulsátiles observados en mujeres jóvenes, manifestándose como una secreción tónica alta que refleja el esfuerzo persistente del eje hipotálamo-hipófisis por estimular unos ovarios que ya no pueden responder.

Respecto a otras hormonas: la testosterona total no experimenta cambios significativos durante la transición, aunque al disminuir el estradiol se produce un hiperandrogenismo relativo. La prolactina no está implicada en este proceso, ya que su regulación depende principalmente de factores como el estrés, la función tiroidea o la presencia de prolactinomas, no del agotamiento ovárico. La SHBG (globulina transportadora de

hormonas sexuales) muestra variaciones complejas, pero no un aumento continuo.

Las consecuencias de estos cambios son profundas. La elevación persistente de FSH y LH sirve como marcador bioquímico confirmatorio de la menopausia, mientras que el hipoestrogenismo resultante explica tanto los síntomas agudos (como la inestabilidad vasomotora) como las complicaciones crónicas (incluyendo osteoporosis y cambios cardiovasculares). Es fascinante observar cómo este proceso ilustra un principio fundamental de la endocrinología: cuando falla un órgano diana (el ovario), las hormonas tróficas (FSH y LH) aumentan de manera compensatoria, pero en este caso sin posibilidad de respuesta.

Comprender esta cascada hormonal no solo tiene valor diagnóstico, sino también terapéutico. La terapia de reemplazo hormonal busca suplir específicamente el déficit de estrógenos, mientras que el monitoreo de FSH ayuda a evaluar la etapa de transición. Este conocimiento permite diferenciar la menopausia fisiológica de otras condiciones como la insuficiencia ovárica prematura o alteraciones hipofisarias, donde los patrones hormonales siguen dinámicas distintas.

Bloque de Análisis Clínicos

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2023

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 34 | ID2469

La causa más frecuente de Hipercalcemia en el paciente ambulatorio es:

- A) El uso de diuréticos tiacídicos.
- B) El hipertiroidismo no tratado.
- C) La inmovilización en pacientes ancianos.
- D) El hiperparatiroidismo primario.

Justificación

La respuesta correcta es el hiperparatiroidismo primario porque representa la etiología más común de hipercalcemia en el ámbito ambulatorio. Esta condición, caracterizada por la secreción autónoma y excesiva de hormona paratiroidea (PTH), supera en frecuencia a otras causas como las neoplasias (más prevalentes en hospitalizados) o factores como la inmovilización o fármacos. La evidencia epidemiológica muestra que el hiperparatiroidismo primario tiene una incidencia significativa en la población general, especialmente en mujeres mayores de 60 años, y su perfil bioquímico distintivo (hipercalcemia con PTH elevada o inapropiadamente normal) lo confirma como la principal causa en pacientes no hospitalizados.

Explicación

La hipercalcemia, definida como una concentración sérica de calcio total superior a 10.5 mg/dL (o calcio iónico > 5.6 mg/dL), constituye un desafío diagnóstico frecuente en la práctica clínica. Su importancia radica en las graves consecuencias que puede desencadenar, desde alteraciones neuromusculares y cardíacas hasta daño renal irreversible. Para comprender por qué el hiperparatiroidismo primario emerge como la causa predominante en pacientes ambulatorios, debemos profundizar en la fisiopatología del metabolismo del calcio y el rol central de la hormona paratiroidea (PTH).

El calcio es un catión esencial para numerosos procesos fisiológicos: contracción muscular, transmisión nerviosa, coagulación sanguínea y mineralización ósea. Su homeostasis depende de un sistema regulador complejo donde la PTH, la vitamina D (calcitriol) y la calcitonina actúan de forma sinérgica sobre tres órganos diana: hueso, riñón e intestino. La PTH, producida por las glándulas paratiroides, es el regulador agudo de la calcemia. Cuando los niveles de calcio disminuyen, los receptores sensores de calcio (CaSR) en las paratiroides detectan este cambio y estimulan la síntesis y liberación de PTH. Esta hormona ejerce tres acciones fundamentales: 1) Incrementa la resorción ósea al activar los osteoclastos, liberando calcio y fósforo al torrente sanguíneo; 2) Aumenta la reabsorción tubular distal de calcio en el riñón; y 3) Estimula la producción renal de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), que a su vez potencia la absorción intestinal de calcio. Este sistema opera bajo un delicado equilibrio de

retroalimentación negativa: la hipercalcemia suprime fisiológicamente la secreción de PTH.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) rompe este equilibrio. Se caracteriza por una secreción autónoma, excesiva y no regulada de PTH, independiente de los niveles de calcio sérico. En aproximadamente el 80% de los casos, la causa subyacente es un adenoma benigno en una de las cuatro glándulas paratiroides. Menos frecuentemente (10-15% de los casos) se debe a hiperplasia difusa de todas las glándulas, y excepcionalmente (<2%) a carcinoma paratiroideo. Esta producción descontrolada de PTH genera hipercalcemia a través de múltiples mecanismos: la resorción ósea acelerada libera calcio al plasma; la reabsorción renal de calcio aumenta significativamente; y la elevación concomitante de calcitriol amplifica la absorción intestinal de calcio. Analíticamente, esto se traduce en un perfil distintivo: hipercalcemia persistente con niveles de PTH elevados o 'inapropiadamente normales' (es decir, no suprimidos como deberían estar ante la hipercalcemia), hipofosfatemia (por efecto fosfatúrico de la PTH) e hipercalciuria. La elevada incidencia del HPTP en la población ambulatoria (aproximadamente 42 casos por 100,000 habitantes) se explica por varios factores: su fuerte asociación con el envejecimiento (la incidencia se dispara después de los 60 años), su predominio en mujeres (2-3 veces más frecuente que en hombres, posiblemente por influencias hormonales posmenopáusicas en el metabolismo óseo), y su presentación frecuentemente asintomática o paucisintomática en la era actual, lo que

permite su detección durante chequeos rutinarios en atención primaria.

Ahora contrastemos esto con las otras opciones presentadas en la pregunta:

- **Diuréticos tiazídicos (Opción A):** Estos fármacos pueden causar hipercalcemia leve al reducir la excreción urinaria de calcio a nivel del túbulo distal. Sin embargo, su efecto es generalmente modesto, transitorio y reversible al suspender el medicamento. No es una causa primaria ni la más frecuente en ambulatorios.
- **Hipertiroidismo no tratado (Opción B):** El exceso de hormonas tiroideas (especialmente T3) puede estimular la resorción ósea y causar hipercalcemia leve. No obstante, esta es una complicación rara y de magnitud limitada, lejos de ser una causa prevalente en comparación con el HPTP.
- **Inmovilización en ancianos (Opción C):** La inmovilización prolongada favorece la resorción ósea por falta de estímulo mecánico, pudiendo generar hipercalcemia. Sin embargo, este fenómeno es más característico de pacientes hospitalizados o institucionalizados con movilidad severamente limitada (por ejemplo, tras fracturas o en enfermedades neurológicas graves), no de la población ambulatoria general.

El diagnóstico del HPTP se basa en la demostración de hipercalcemia persistente (confirmada en al menos dos mediciones) junto con niveles de PTH intacta elevados o no

suprimidos. Es crucial realizar un diagnóstico diferencial con otras condiciones que cursan con hipercalcemia y PTH elevada, como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna (FHH), un trastorno hereditario que imita al HPTP pero que no requiere cirugía. La medición del calcio urinario en 24 horas (bajo en FHH, alto o normal en HPTP) y el cociente de aclaramiento calcio/creatinina son herramientas clave para esta distinción. El tratamiento definitivo del HPTP sintomático o con criterios de intervención (como calcio sérico >1 mg/dL por encima del límite superior, osteoporosis, fracturas, enfermedad renal o edad <50 años) es la paratiroidectomía, preferiblemente mínimamente invasiva guiada por estudios de localización. En pacientes asintomáticos que no cumplen criterios quirúrgicos, se opta por vigilancia con mediciones seriadas de calcio y función renal, asegurando una hidratación adecuada y evitando factores agravantes como la deshidratación o fármacos hipercalcemiantes.

Comprender la primacía del hiperparatiroidismo primario en el paciente ambulatorio refuerza un principio fundamental en medicina: la importancia del contexto clínico. Mientras que las neoplasias malignas lideran las causas de hipercalcemia en el entorno hospitalario (a menudo por mecanismos humorales como la PTHrp o destrucción ósea metastásica), el HPTP domina en la comunidad debido a su naturaleza crónica, su frecuente curso indolente y su fuerte asociación con el envejecimiento poblacional. Este conocimiento no solo guía el abordaje diagnóstico inicial (siempre midiendo PTH ante una hipercalcemia), sino que también subraya la necesidad de

pesquisas selectivas en grupos de riesgo, como mujeres posmenopáusicas con osteoporosis inexplicada o pacientes con litiasis renal recurrente. La detección temprana previene complicaciones a largo plazo como la nefrocalcinosis, la disfunción renal, la pérdida ósea acelerada y el deterioro neurocognitivo asociado a la hipercalcemia crónica.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 40 | ID2475

¿Cuál de los siguientes factores NO afecta a los niveles circulantes de Troponina T de alta sensibilidad?

- A) Edad.
- B) Sexo.
- C) Tiempo transcurrido desde la toma de la muestra.
- D) Función renal.

Justificación

La respuesta correcta es C porque el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra no afecta los niveles circulantes reales de Troponina T de alta sensibilidad (hs-cTnT), debido a su notable estabilidad preanalítica. Según la evidencia, este biomarcador mantiene su integridad hasta 4 días a temperatura ambiente, 30 días refrigerado y 12 meses congelado. Por el contrario, la edad (mayores concentraciones en adultos mayores), el sexo (valores más altos en hombres que en mujeres) y la función renal (elevaciones crónicas en disfunción renal) son factores biológicos documentados que modifican los niveles basales de hs-cTnT independientemente de daño cardíaco agudo.

Explicación

La Troponina T de alta sensibilidad (hs-cTnT) es un biomarcador fundamental para el diagnóstico de síndromes coronarios agudos, pero su interpretación requiere comprender los factores que influyen en sus concentraciones circulantes. Estos factores se clasifican en biológicos (intrínsecos al paciente) y preanalíticos (relacionados con el manejo de la muestra).

Entre los factores biológicos, tres destacan por su impacto significativo:

1. **Edad:** Existe una correlación positiva entre la edad avanzada y niveles basales más elevados de hs-cTnT. Esto refleja cambios estructurales cardíacos asociados al envejecimiento, como fibrosis miocárdica subclínica o disfunción microvascular, que liberan pequeñas cantidades de troponina de forma crónica. Aunque no se recomiendan valores de corte ajustados por edad, ignorar este factor puede llevar a falsos positivos en ancianos.
2. **Sexo:** Los varones presentan concentraciones fisiológicamente más altas que las mujeres debido a diferencias en la masa muscular cardíaca y posiblemente factores hormonales. Esta disparidad es tan relevante que las guías sugieren utilizar percentiles 99 (p99) específicos por sexo para definir el umbral de daño miocárdico, evitando así el infradiagnóstico en mujeres, donde valores 'normales' absolutos podrían enmascarar un infarto.

3. **Función renal:** La disfunción renal, particularmente en enfermedad crónica, eleva crónicamente la hs-cTnT. Los mecanismos incluyen reducción en el aclaramiento renal del biomarcador, estrés hemodinámico cardíaco por hipertensión asociada, y microlesiones miocárdicas por uremia. Esta elevación basal complica el diagnóstico de infarto agudo, requiriendo análisis de cambios relativos (deltas) entre mediciones seriales.

En contraste, el **tiempo transcurrido desde la toma de la muestra (opción C)** no altera las concentraciones reales de hs-cTnT debido a su excepcional estabilidad molecular. La evidencia muestra que: - Permanece estable 4 días a temperatura ambiente. - Mantiene su integridad 30 días a 4°C. - Conserva sus propiedades hasta 12 meses a -80°C.

Esta estabilidad contrasta con otros biomarcadores cardíacos (como la mioglobina) que degradan rápidamente. No obstante, es crucial diferenciar entre 'estabilidad analítica' (que preserva el valor medido) y 'interferencias preanalíticas' como la hemólisis, que sí distorsionan resultados según el método usado. Por ejemplo, la hemólisis causa interferencia negativa en hs-cTnT de Roche, pero esto es independiente del tiempo de almacenamiento.

La comprensión de estos factores es vital para la práctica clínica: - **En urgencias**, ignorar la influencia del sexo o función renal puede llevar a errores diagnósticos. - **En el laboratorio**, la estabilidad de la hs-cTnT permite flexibilidad en el procesamiento, pero exige protocolos para evitar

interferencias (ej: rechazo de muestras hemolizadas). – **En investigación**, se exploran modelos que ajusten los valores de troponina por edad, sexo y función renal para mejorar la precisión diagnóstica.

En síntesis, mientras factores biológicos como edad, sexo y función renal modifican la fisiología de liberación y depuración de la troponina, el tiempo de almacenamiento de la muestra –gracias a la robustez del biomarcador– no altera su cuantificación cuando se cumplen condiciones básicas de conservación. Esta distinción refuerza la confiabilidad de la hs-cTnT en escenarios clínicos reales donde el procesamiento inmediato no siempre es factible.

Análisis Clínicos – Andalucía (2023) – Pregunta 45 | ID2480

Dentro de las pruebas de laboratorio para detectar un déficit de hormona de crecimiento (GH), indicar qué técnica INICIAL es más útil, especialmente a partir de los 3 años de edad:

- A) Secreción basal de GH a primera hora de la mañana.
- B) Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).
- C) Proteína transportadora 3 de IGF (IGFBP-3).
- D) Pruebas de estimulación de la secreción de GH.

Justificación

El IGF-1 es la prueba inicial más útil para evaluar déficit de hormona de crecimiento (GH) a partir de los 3 años porque refleja la secreción integrada de GH durante períodos prolongados. A diferencia de la GH, que presenta secreción

pulsátil con variaciones bruscas que invalidan mediciones aisladas, los niveles de IGF-1 muestran estabilidad a lo largo del día. Esta estabilidad permite una evaluación basal confiable sin necesidad de pruebas dinámicas complejas. Aunque su sensibilidad para déficit de GH es menor que para excesos, su valor predictivo negativo es robusto en niños mayores de 3 años, cuando sus concentraciones se normalizan y correlacionan consistentemente con la actividad del eje GH-IGF-1.

Explicación

Comprendamos el enfoque diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento (GH) desde la fisiología hasta la aplicación clínica. La GH es una hormona peptídica secretada de manera pulsátil por la hipófisis anterior, con picos máximos durante el sueño profundo y respuestas agudas a estímulos como el ejercicio o la hipoglucemia. Esta naturaleza episódica representa el primer desafío diagnóstico: una medición aislada de GH carece de valor porque un solo punto temporal puede coincidir con un valle entre pulsos, dando falsos negativos. Aquí radica la superioridad del IGF-1 como prueba inicial. El IGF-1, sintetizado principalmente en el hígado bajo estímulo directo de la GH, actúa como un integrador biológico. Sus concentraciones plasmáticas reflejan la actividad media del eje GH-IGF-1 durante aproximadamente 24 horas, ofreciendo una 'fotografía metabólica' estable sin fluctuaciones horarias significativas. Esto contrasta radicalmente con la medición basal de GH (opción A), donde incluso muestras matutinas pueden capturar valores mínimos no representativos.

La estabilidad del IGF-1 no es su única ventaja. A partir de los 3 años, los niveles de IGF-1 adquieren mayor confiabilidad diagnóstica porque las variaciones fisiológicas asociadas a la primera infancia disminuyen. Antes de esta edad, factores como la nutrición y la maduración hepática introducen mayor variabilidad, pero después, los rangos de referencia son más consistentes según edad y sexo. Es crucial entender que el IGF-1 no es un marcador perfecto para el déficit de GH; su sensibilidad es menor que para el exceso (acromegalia) debido a la redundancia de vías reguladoras. Sin embargo, su elevado valor predictivo negativo lo convierte en un excelente filtro inicial: un resultado normal permite descartar déficit significativo de GH con alta probabilidad, evitando pruebas invasivas innecesarias.

Las pruebas de estimulación de GH (opción D) son el siguiente escalón diagnóstico, no el inicial. Estas pruebas dinámicas (como la hipoglucemia insulínica o la estimulación con glucagón) evalúan la reserva funcional hipofisaria mediante provocación farmacológica. Aunque son el gold standard para confirmar déficit severo, conllevan riesgos (hipoglucemia sintomática, náuseas), requieren hospitalización y son costosas. Por tanto, se reservan para casos con IGF-1 bajo o alta sospecha clínica persistente. La IGFBP-3 (opción C), proteína transportadora que modula la biodisponibilidad del IGF-1, muestra correlación con el estado nutricional y tiene utilidad complementaria en lactantes, pero su variabilidad limita su uso como prueba única en niños mayores.

La elección del IGF-1 como prueba inicial también responde a consideraciones prácticas en la medicina basada en valor. Es una determinación accesible en la mayoría de laboratorios mediante inmunoensayos estandarizados, requiere solo una muestra sanguínea basal y no precisa preparación especial del paciente. Su interpretación, sin embargo, exige rigor: debe compararse con curvas de referencia ajustadas por edad, sexo y estadio puberal, y correlacionarse con marcadores clínicos (velocidad de crecimiento, desarrollo óseo). En casos limítrofes, se combina con IGFBP-3 para mejorar la sensibilidad.

Finalmente, la evaluación del eje GH-IGF-1 debe integrarse en un contexto clínico más amplio. Un déficit de GH rara vez es aislado; frecuentemente se asocia a panhipopituitarismo por malformaciones, tumores o traumatismos. Por ello, ante un IGF-1 bajo, deben investigarse otras deficiencias hormonales (tiroideas, cortisol, gonadotropinas).

Recordemos también que causas no hipofisarias pueden reducir el IGF-1: desnutrición, hepatopatías, hipotiroidismo no tratado o resistencia periférica a GH (evaluable con prueba de generación de IGF-1). Esta visión integradora asegura diagnósticos precisos y terapias oportunas, donde el IGF-1 mantiene su papel insustituible como puerta de entrada al estudio racional del crecimiento.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 88 | ID2523

En caso de sospecha clínica de Síndrome de Cushing en una mujer embarazada, ¿cuál de estas pruebas debe realizarse inicialmente?

- A) Determinación de cortisol plasmático basal.
- B) Determinación de corticotropina (ACTH) plasmática basal.
- C) Determinación de cortisol libre en orina de 24 horas.
- D) Test de supresión con Dexametasona.

Justificación

En el embarazo, la prueba inicial para sospecha de Síndrome de Cushing debe ser el cortisol libre en orina de 24 horas. Esto se debe a que el embarazo provoca un aumento fisiológico de la proteína transportadora de cortisol (CBG), lo que eleva artificialmente los niveles de cortisol total en sangre y distorsiona las pruebas basadas en muestras séricas como el cortisol plasmático basal o las pruebas de supresión con dexametasona. El cortisol libre urinario mide específicamente la fracción biológicamente activa del cortisol sin influencia de la CBG, siendo el método más fiable para evaluar el hipercortisolismo en esta condición fisiológica única.

Explicación

El diagnóstico del Síndrome de Cushing durante el embarazo presenta desafíos específicos que requieren un enfoque especializado. Para comprender por qué el cortisol libre en orina de 24 horas (CLU) es la prueba inicial de elección, debemos analizar tres aspectos fundamentales: la fisiopatología del hipercortisolismo, los cambios endocrinos propios de la gestación, y las limitaciones de las alternativas diagnósticas.

Fisiopatología del Síndrome de Cushing: Esta condición implica una exposición crónica y excesiva al cortisol, con manifestaciones clínicas como obesidad central, hipertensión, estrías purpúricas y alteraciones metabólicas. El diagnóstico se basa en demostrar la producción anormalmente elevada de cortisol, pero las pruebas convencionales pueden verse comprometidas por diversos factores, siendo el embarazo uno de los más críticos.

Cambios Endocrinos en el Embarazo: Durante la gestación se producen modificaciones hormonales profundas. La placenta sintetiza grandes cantidades de corticotropina (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH), generando un estado de hipercortisolemia fisiológica. Simultáneamente, los estrógenos estimulan la producción hepática de CBG (cortisol-binding globulin), duplicando o triplicando sus niveles. Esta proteína transportadora se une al 90% del cortisol circulante, aumentando artificialmente el cortisol sérico total sin que ello implique mayor actividad biológica. El ritmo circadiano normal del cortisol también se altera, con pérdida del nadir nocturno en hasta el 50% de las gestantes sanas.

Análisis de las Opciones Diagnósticas: 1. Cortisol plasmático basal (Opción A): Su medición se ve severamente comprometida por la elevación de la CBG. Los valores normales en embarazadas avanzadas pueden superar el doble de los rangos estándar, solapándose con los de Cushing verdadero. Además, la pérdida del ritmo circadiano dificulta la interpretación de muestras basales.

2. **ACTH plasmática basal (Opción B):** Si bien es crucial para el diagnóstico etiológico posterior, no sirve como prueba inicial de cribado. Sus niveles son inestables durante la gestación debido a la producción placentaria de ACTH y CRH, generando resultados variables. Su utilidad se limita a la fase de diferenciación entre causas hipofisarias, ectópicas o suprarrenales, una vez confirmado el hipercortisolismo.
3. **Test de supresión con dexametasona (Opción D):** Presenta múltiples interferencias en el embarazo. El aumento del volumen de distribución y la aceleración del metabolismo hepático reducen las concentraciones efectivas de dexametasona. La CBG elevada impide que el cortisol total refleje adecuadamente la supresión real. Además, la resistencia parcial a glucocorticoides propia de la gestación puede causar falsos positivos. Estos factores invalidan su utilidad diagnóstica en este contexto.

Ventajas del Cortisol Libre Urinario (CLU): Esta prueba supera las limitaciones anteriores al medir exclusivamente la fracción no unida a proteínas del cortisol –la forma biológicamente activa– excretada en orina. Al integrar la producción de cortisol durante 24 horas, no depende de fluctuaciones circadianas ni de niveles puntuales de CBG. Su recolección es ambulatoria y evita el estrés de la venopunción, un factor crucial dado que el estrés eleva transitoriamente el cortisol. Valores consistentemente superiores a 300 µg/24h son altamente sugestivos de Cushing, mientras que cifras inferiores a 50 µg/24h lo descartan con más del 90% de precisión.

Consideraciones Adicionales: En casos con resultados limítrofes de CLU, puede complementarse con cortisol salival nocturno, que también refleja cortisol libre y muestra alta sensibilidad para detectar pérdida del nadir circadiano. Sin embargo, el CLU sigue siendo preferible inicialmente por su robustez técnica y menor variabilidad. Es fundamental recordar que el diagnóstico definitivo requiere confirmación con pruebas repetidas, ya que el hipercortisolismo puede ser intermitente.

Estrategia Diagnóstica Integral: Tras confirmar el hipercortisolismo con CLU elevado, el abordaje prosigue con la determinación de ACTH para clasificar el origen (ACTH-dependiente o independiente). Si ACTH es detectable (>20 pg/mL), se realizan pruebas dinámicas como el test de supresión con altas dosis de dexametasona o el de estimulación con CRH para diferenciar entre adenoma hipofisario y producción ectópica. En embarazadas con ACTH suprimida (<10 pg/mL), la evaluación se centra en estudios de imagen suprarrenales.

En resumen, la elección del CLU como prueba inicial en gestantes no es arbitraria: responde a una comprensión profunda de la fisiología del embarazo y las limitaciones analíticas de las alternativas. Este enfoque garantiza precisión diagnóstica evitando falsos positivos que podrían conducir a intervenciones innecesarias en un periodo de especial vulnerabilidad.

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases -6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Con estos datos clínicos de la paciente, ¿cuál le parece el diagnóstico más probable?

- A) Glomerulonefritis aguda.
- B) Acidosis tubular renal (ATR) proximal tipo II.
- C) Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I.
- D) Hipoaldosteronismo/pseudoaldosteronismo.

Justificación

El diagnóstico más probable es hipoaldosteronismo/pseudoaldosteronismo porque el cuadro clínico descrito presenta características clave de

insuficiencia suprarrenal aguda, específicamente deshidratación severa con progresión a shock hipovolémico refractario, acompañado de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y dolor abdominal. En neonatos y lactantes, esta condición se manifiesta como síndrome de pérdida salina con deshidratación grave y colapso cardiovascular, diferenciándose claramente de las acidosis tubulares renales donde el pH urinario es típicamente alcalino, no ácido como se observa en otras formas de acidosis metabólica mencionadas.

Explicación

Comprendamos profundamente el hipoaldosteronismo y su relevancia clínica. El hipoaldosteronismo es un trastorno endocrino caracterizado por la producción insuficiente de aldosterona, hormona mineralocorticoide sintetizada en la corteza suprarrenal. Esta hormona es fundamental para la homeostasis electrolítica y de fluidos, ya que regula la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e hidrogeniones en los túbulos renales distales. Cuando existe deficiencia de aldosterona, se produce una pérdida renal masiva de sodio y cloro, acompañada de retención inadecuada de potasio e iones de hidrógeno, lo que desencadena una cascada fisiopatológica con consecuencias sistémicas graves.

En la presentación aguda, conocida como crisis suprarrenal, los pacientes desarrollan deshidratación hipertónica severa debido a la pérdida urinaria excesiva de sodio. Esta pérdida de solutos arrastra agua, generando hipovolemia extrema que progresa a shock refractario si no se interviene oportunamente. La hipotensión resultante es

particularmente grave porque no responde adecuadamente a la reposición de volumen sola, requiriendo tratamiento hormonal específico. Simultáneamente, se observan alteraciones electrolíticas características: hiponatremia (por pérdida de sodio), hiperpotasemia (por disminución de la excreción renal de potasio) y acidosis metabólica hiperclorémica (por incapacidad para excretar iones hidrógeno). Estos desequilibrios explican síntomas como astenia profunda, arritmias cardíacas y alteraciones neurológicas que van desde obnubilación hasta convulsiones y coma.

En neonatos y lactantes, el hipoaldosteronismo se manifiesta como un síndrome de pérdida salina clásico: rechazo alimentario, vómitos incoercibles, diarrea acuosa, deshidratación rápida con fontanelas hundidas, pérdida de turgencia cutánea y colapso cardiovascular. Esta presentación puede confundirse inicialmente con gastroenteritis infecciosa, pero la falta de respuesta a la reposición hídrica convencional y la presencia de hiperpotasemia inexplicable son datos clave para el diagnóstico diferencial. La deshidratación hipertónica que se desarrolla es especialmente peligrosa en este grupo etario por el riesgo de daño neurológico permanente.

Ahora contrastemos esto con las otras opciones diagnósticas planteadas. Las acidosis tubulares renales (ATR) proximal tipo II y distal tipo I se caracterizan por acidosis metabólica con pH urinario inapropiadamente alcalino (>5.5) debido a defectos en la reabsorción tubular de bicarbonato o secreción de hidrogeniones. Esto es diametralmente opuesto a lo observado en el

hipoaldosteronismo, donde la acidosis metabólica cursa con pH urinario ácido, pues el defecto no está en la función tubular per se sino en la regulación hormonal de la función tubular. Además, las ATR típicamente presentan hipopotasemia (no hiperpotasemia) y no cursan con hipotensión o shock. Respecto a la glomerulonefritis aguda, aunque puede asociarse a hipertensión y alteraciones electrolíticas, su hallazgo cardinal es la hematuria con cilindros hemáticos, proteinuria significativa y frecuentemente edema, elementos ausentes en la descripción clínica proporcionada.

El diagnóstico bioquímico del hipoaldosteronismo se basa en la demostración de hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica y niveles inadecuadamente bajos de aldosterona en plasma, con actividad de renina plasmática elevada. En situaciones agudas, no debe demorarse el tratamiento mientras se confirman los estudios hormonales. El manejo inmediato requiere reposición agresiva de volumen con solución salina isotónica, corrección de la hipoglucemia si está presente, y administración urgente de glucocorticoides (hidrocortisona) y mineralocorticoides (fludrocortisona). En crisis suprarrenales establecidas, el retraso en la administración de esteroides puede ser fatal.

Es crucial reconocer que el pseudoaldosteronismo (resistencia a la aldosterona) comparte el mismo perfil electrolítico pero con niveles elevados de aldosterona, siendo una entidad distinta en su fisiopatología pero idéntica en su abordaje terapéutico inicial. Ambas condiciones enfatizan la importancia crítica del eje renina-

angiotensina-aldosterona en el mantenimiento de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico. El pronóstico depende directamente de la precocidad del diagnóstico e intervención, siendo una emergencia médica donde cada minuto cuenta para prevenir daño orgánico irreversible o desenlace fatal.

En resumen, el hipoaldosteronismo representa un fallo en la regulación endocrina del equilibrio hidroelectrolítico cuyas manifestaciones agudas constituyen una amenaza vital inmediata. Su reconocimiento requiere integrar los hallazgos de deshidratación severa, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica con pH urinario ácido, diferenciándolo claramente de patologías tubulares primarias. El tratamiento oportuno salva vidas y previene complicaciones neurológicas permanentes, subrayando su importancia crítica en medicina de emergencias y cuidados intensivos pediátricos.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 127 | ID2562

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatrémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases -

6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Los genitales son femeninos, con moderada hipertrofia de clítoris. Sufre un nuevo episodio de deshidratación hiponatrémica que, añadido a su virilización, requiere una ampliación del estudio etiológico. ¿Qué prueba diagnóstica realizaría en primer lugar?

- A) Cariotipo.
- B) Actividad de renina plasmática.
- C) Determinación de androstendiona y dehidroepiandrosterona-sulfato.
- D) Determinación de 17-hidroxiprogesterona.

Justificación

La combinación de genitales femeninos con hipertrofia clitorídea y deshidratación hiponatrémica sugiere fuertemente una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) perdedora de sal por deficiencia de 21-hidroxilasa. Esta entidad se caracteriza por acumulación de precursores esteroideos previos al bloqueo enzimático, siendo la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) el marcador más específico y tempranamente elevado. Su determinación es la prueba inicial clave según protocolos internacionales, ya que permite confirmar el diagnóstico con alta sensibilidad antes

de evaluar otros andrógenos o la actividad renina-angiotensina.

Explicación

Analicemos este caso clínico con precisión científica. Tenemos un cuadro de virilización genital (hipertrofia clitorídea en fenotipo femenino) asociado a deshidratación hiponatémica recurrente. Esta combinación es altamente sugestiva de un error congénito del metabolismo esteroideo suprarrenal, específicamente la forma clásica perdedora de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa. Esta enzima es fundamental en la ruta de síntesis de cortisol y aldosterona.

La fisiopatología explica la presentación clínica: el bloqueo enzimático provoca acumulación de precursores antes del defecto metabólico. La 17-hidroxiprogesterona (17OHP) se acumula masivamente porque no puede convertirse en 11-desoxicortisol. Esta acumulación tiene dos consecuencias críticas: primero, deriva hacia la producción excesiva de andrógenos suprarrenales (causando virilización); segundo, provoca deficiencia de aldosterona (explicando la pérdida de sal, hiponatremia y deshidratación recurrente).

Entre las opciones diagnósticas presentadas:

- La determinación de 17OHP (opción D) es el gold standard inicial porque su elevación es temprana, masiva (>100 veces lo normal) y específica para deficiencia de 21-hidroxilasa. Es la prueba más sensible y rápida para confirmar el diagnóstico en contexto agudo.

- La determinación de androstendiona y DHEA-S (opción C) muestra elevaciones secundarias pero son menos específicas, ya que pueden aumentar en otras formas de HSC o tumores virilizantes. Su medición es complementaria pero no de primera línea.
- La actividad de renina plasmática (opción B) se elevará secundariamente por la deficiencia de aldosterona, pero es un marcador indirecto que no identifica la causa primaria. Se usa para monitorizar el tratamiento, no para diagnóstico inicial.
- El cariotipo (opción A) es irrelevante aquí porque el fenotipo es claramente femenino con virilización adquirida, no ambiguo. No ayuda a diagnosticar la alteración metabólica subyacente.

El protocolo diagnóstico está bien establecido: ante sospecha de HSC clásica, la 17OHP sérica es el marcador inicial. Si es diagnóstica (valores muy elevados), confirma la deficiencia de 21-hidroxilasa. Solo en casos dudosos se procede a prueba de estimulación con ACTH o genotipado. La rapidez diagnóstica es crucial: permite iniciar glucocorticoides (corrigiendo el déficit de cortisol) y mineralocorticoides (controlando la pérdida de sal), previniendo crisis suprarrenales mortales y progresión de la virilización. Esta prueba debe realizarse incluso antes de estudios de imagen suprarrenales.

Es fundamental comprender que la deshidratación hiponatémica recurrente en este contexto no es un problema hidroelectrolítico aislado, sino la expresión de una insuficiencia mineralocorticoide subyacente. La medición

temprana de 17OHP no solo confirma el diagnóstico, sino que guía el manejo terapéutico inmediato: reposición hormonal adecuada puede salvar la vida del paciente y prevenir complicaciones neurológicas por desequilibrios electrolíticos graves. En neonatología, esta determinación debe priorizarse sobre otras pruebas hormonales cuando la tríada virilización-pérdida de sal-crecimiento anómalo está presente.

Finalmente, recordemos que aunque otras deficiencias enzimáticas (como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) pueden causar virilización, presentan patrones bioquímicos distintos: elevación de 17-hidroxipregnenolona más que de 17OHP. La especificidad de la 17OHP para deficiencia de 21-hidroxilasa la convierte en la piedra angular diagnóstica en este escenario clínico característico.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 128 / ID2563

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases -6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin

signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Para el estudio seleccionado en la pregunta previa, se obtienen resultados patológicos. ¿Qué pruebas utilizaría en un neonato para confirmar la sospecha diagnóstica?

- A) 11-desoxicortisol y cortisol.
- B) 17-hidroxiprogesterona basal y cortisol.
- C) Prueba de estímulo con ACTH para 17-hidroxiprogesterona y cortisol.
- D) ACTH, cortisol y 17-hidroxipregnenolona.

Justificación

La respuesta correcta es la opción B porque en neonatos con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por resultados patológicos en cribado, las pruebas iniciales de confirmación deben incluir la 17-hidroxiprogesterona basal junto al cortisol. Esto se fundamenta en la fisiología neonatal: durante las primeras 24-48 horas de vida, el eje suprarrenal presenta inmadurez transitoria que puede alterar pruebas dinámicas como el estímulo con ACTH, generando falsos positivos. La medición basal de 17-hidroxiprogesterona es el marcador más sensible para el déficit de 21-hidroxilasa (forma más común de HSC), mientras el cortisol evalúa la insuficiencia glucocorticoide asociada. Otras opciones son inadecuadas: la opción C (prueba dinámica) se reserva para casos dudosos tras este

periodo neonatal crítico; la A evalúa un déficit enzimático diferente (11 β -hidroxilasa); y la D incluye marcadores irrelevantes para el diagnóstico inicial.

Explicación

Vamos a profundizar en el enfoque diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en neonatos, un tema crucial en endocrinología pediátrica. La HSC es un grupo de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por defectos en la síntesis de cortisol. La forma predominante (95% de los casos) es el déficit de 21-hidroxilasa, que provoca acumulación de precursores esteroideos como la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) y deficiencia de cortisol.*Fisiología suprarrenal neonatal:** En las primeras 48 horas postnatales, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal experimenta adaptaciones críticas. El estrés del parto induce elevaciones fisiológicas de ACTH y precursores esteroideos, seguido de un descenso progresivo. Además, la actividad enzimática suprarrenal es inmadura, particularmente en prematuros. Esto explica por qué pruebas dinámicas (como el estímulo con ACTH) realizadas precozmente pueden mostrar falsas elevaciones de 17OHP, simulando un déficit enzimático inexistente.*Estrategia diagnóstica por etapas:. Confirmación inicial (0-48 horas): **Se priorizan mediciones basales de 17OHP y cortisol séricos. La 17OHP es el biomarcador cardinal: niveles >30 nmol/L (en término) o >45 nmol/L (pretérmino) son altamente sugestivos de déficit de 21-hidroxilasa. El cortisol concomitante evalúa la reserva glucocorticoide. Esta aproximación evita iatrogenia en recién nacidos vulnerables..** Pruebas

dinámicas (>48 horas):** Si las basales son ambiguas (17OHP entre 15–30 nmol/L), se realiza prueba de estímulo con ACTH sintética (cosintropina). Se mide 17OHP y cortisol a los 60 minutos: 17OHP post-estímulo >45 nmol/L confirma HSC. Esta prueba evalúa la reserva enzimática máxima pero está contraindicada en fase neonatal inmediata por su baja especificidad.*Análisis de opciones incorrectas:– Opción A (11-desoxicortisol y cortisol): **El 11-desoxicortisol es relevante solo para déficit de 11β-hidroxilasa (3–5% de HSC), que cursa con hipertensión, no detectada en cribados neonatales rutinarios.**– Opción C (Prueba ACTH para 17OHP/cortisol): **Aunque útil posteriormente, en neonatos <48h puede mostrar respuestas exageradas por inmadurez enzimática, llevando a sobrediagnóstico.**– Opción D (ACTH + cortisol + 17OH-pregnenolona):** La ACTH basal tiene baja utilidad (elevada en cualquier estrés neonatal). La 17OH-pregnenolona es precursora de andrógenos, no de cortisol, y carece de relevancia en diagnóstico inicial.*Interpretación bioquímica:** La elevación de 17OHP en HSC clásica excede 100–200 nmol/L (vs. 3–15 nmol/L en sanos). Valores limítrofes requieren considerar factores confusores: prematuridad (aumenta 17OHP por inmadurez hepática), estrés perinatal o tratamiento materno con corticoides. El cortisol concomitante contextualiza: valores <138 nmol/L (<5 µg/dL) indican insuficiencia adrenal, pero pueden ser normales en formas compensadas.*Errores frecuentes:**– Realizar pruebas dinámicas precozmente, generando ansiedad parental y tratamientos innecesarios.– Ignorar la edad gestacional: niveles de 17OHP son fisiológicamente más

altos en pretérmino (<34 semanas).- No correlacionar con clínica: en niñas, la virilización genital apoya el diagnóstico; en niños, la crisis adrenal puede ser primera manifestación.*Conclusión pedagógica:** El algoritmo neonatal para HSC exige equilibrio entre rapidez diagnóstica y precisión. Las determinaciones basales de 17OHP y cortisol son el estándar inicial por su alta sensibilidad, accesibilidad y seguridad. Las pruebas funcionales se reservan para casos dudosos tras estabilización del eje suprarrenal, siempre bajo supervisión endocrinológica. Este enfoque estratificado previene morbimortalidad por crisis adrenal, sin medicalizar variantes fisiológicas transitorias.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 129 / ID2564

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases - 6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección

electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Esta paciente no presentaba hipertensión. ¿Qué déficit enzimático de los siguientes cursa con hipertensión arterial?

- A) Déficit de 21-alfa-hidroxilasa.
- B) Déficit de 11-beta-hidroxilasa.
- C) Déficit de 3-Betahidroxi-deshidrogenasa.
- D) Déficit de 17-20-liasa.

Justificación

El déficit de 11-beta-hidroxilasa cursa con hipertensión arterial debido a la acumulación de precursores esteroideos con actividad mineralocorticoide, como la desoxicorticosterona, que promueve retención de sodio y expansión del volumen intravascular. En contraste, el déficit de 21-alfa-hidroxilasa (opción A) se asocia típicamente con pérdida de sal e hipotensión, mientras que los déficits de 3-Betahidroxi-deshidrogenasa (C) y 17-20-liasa (D) no presentan hipertensión como característica principal, sino otras manifestaciones metabólicas.

Explicación

Vamos a profundizar en los trastornos de la esteroidogénesis suprarrenal y su impacto en la presión arterial. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba varios déficits enzimáticos hereditarios que alteran la síntesis de cortisol. En condiciones normales, la corteza suprarrenal produce glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos a través de una cascada enzimática precisa.

Cuando una enzima clave falla, se acumulan precursores metabólicos que desvían la síntesis hacia vías alternativas, generando manifestaciones clínicas específicas.

Centrémonos en el déficit de 11-beta-hidroxilasa, codificado por el gen CYP11B1. Esta enzima cataliza la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol y de desoxicorticosterona (DOC) a corticosterona. Su deficiencia provoca dos fenómenos interrelacionados: primero, una disminución de cortisol, que desinhibe la producción hipofisaria de ACTH, causando hiperplasia suprarrenal; segundo, la acumulación masiva de DOC, un metabolito con potente actividad mineralocorticoide. La DOC actúa sobre los receptores de aldosterona en el túbulo renal distal, promoviendo la reabsorción descontrolada de sodio y la excreción de potasio. Esto desencadena expansión del volumen plasmático, aumento del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica, mecanismos fisiopatológicos centrales de la hipertensión arterial. Además, la acumulación de andrógenos suprarrenales causa virilización en mujeres, pero la hipertensión es el marcador distintivo frente a otros déficits.

Ahora contrastemos con las otras opciones. El déficit de 21-alfa-hidroxilasa (CYP21A2) implica bloqueo en la síntesis de aldosterona y cortisol. La aldosterona deficiente provoca pérdida renal de sodio, deshidratación, hipovolemia e hipotensión, pudiendo llegar al shock. El déficit de 3-Betahidroxi-deshidrogenasa altera etapas tempranas de la esteroidogénesis, causando insuficiencia suprarrenal global con hipotensión, pero sin acumulación de mineralocorticoides. El déficit de 17-20-liasa (CYP17) afecta

principalmente la síntesis de andrógenos y estrógenos, asociándose a hipogonadismo e hipertensión solo en casos excepcionales por desregulación del sistema renina-angiotensina.

La hipertensión en el déficit de 11-beta-hidroxilasa suele ser resistente y aparece desde la infancia. Su diagnóstico se confirma mediante perfil hormonal: cortisol bajo, DOC elevada, andrógenos altos y renina suprimida. El manejo incluye glucocorticoides para normalizar la ACTH y antihipertensivos. Esta entidad ilustra cómo un error enzimático puntual altera equilibrios homeostáticos, demostrando la intrincada conexión entre metabolismo esteroideo y regulación cardiovascular. Comprender estos mecanismos es esencial para diferenciar causas endocrinas de hipertensión secundaria y prevenir complicaciones como cardiopatía hipertensiva o daño renal.

Análisis Clínicos - Andalucía (2023) - Pregunta 130 | ID2565

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatrémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases -

6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Se obtiene un nivel de cortisol de 5,28 mcg/dL y 17-hidroxiprogesterona de 28,6 ng/mL. ¿Qué déficit enzimático esperaríamos encontrar en esta paciente?

- A) Déficit de 17-20-liasa.
- B) Déficit de 21-alfa-hidroxilasa.
- C) Déficit de 11-beta-hidroxilasa.
- D) Déficit de Colesterol desmolasa.

Justificación

Los valores proporcionados muestran un cortisol bajo (5,28 mcg/dL, dentro de rango bajo-normal o disminuido) junto con una 17-hidroxiprogesterona marcadamente elevada (28,6 ng/mL). Esta combinación es característica de un bloqueo en la vía de síntesis de cortisol. El déficit de 21-alfa-hidroxilasa produce precisamente esta alteración bioquímica: acumulación de 17-hidroxiprogesterona por incapacidad para convertirla en 11-desoxicortisol, junto con disminución del cortisol. Esto coincide con la información que describe esta deficiencia como la forma más común de hiperplasia suprarrenal congénita, donde la elevación de 17-hidroxiprogesterona es el hallazgo clave para el diagnóstico, incluso mediante cribado neonatal.

Explicación

Profundicemos en la fisiopatología de las hiperplasias suprarrenales congénitas (HSC), centrándonos en la deficiencia de 21-alfa-hidroxilasa. Para comprender por qué estos valores hormonales son diagnósticos, primero debemos revisar la esteroidogénesis suprarrenal normal. El colesterol es convertido en pregnenolona por la desmolasa, iniciando la cascada. La pregnenolona se transforma en progesterona, que luego sigue dos vías principales: la mineralocorticoide (que lleva a aldosterona) y la glucocorticoide (que lleva a cortisol).

La enzima 21-alfa-hidroxilasa es crítica en ambas vías. En la vía del cortisol, convierte la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol. En la vía de la aldosterona, transforma la progesterona en desoxicorticosterona. Cuando esta enzima es deficiente, se produce un doble efecto: primero, se bloquea la síntesis de cortisol, llevando a niveles bajos o inadecuados; segundo, se acumulan los sustratos previos al bloqueo, principalmente la 17-hidroxiprogesterona. Esto explica perfectamente los valores del caso: cortisol bajo (5,28 mcg/dL) y 17-OHP muy elevada (28,6 ng/mL).

La elevación de 17-OHP no es moderada sino masiva, típicamente decenas de veces por encima de lo normal en recién nacidos, lo que la convierte en un biomarcador excepcionalmente sensible. Este acúmulo tiene consecuencias metabólicas adicionales: los precursores se desvían hacia la vía de los andrógenos, generando exceso de testosterona y androstenediona. Por ello, las niñas suelen presentar virilización al nacer, mientras que los niños pueden tener desarrollo precoz. La pérdida de sal es otra

manifestación clave debido al bloqueo concurrente en la síntesis de aldosterona, aunque no todos los casos la presentan.

El diagnóstico se confirma mediante pruebas dinámicas como el test de estimulación con cosintropina, donde la 17-OHP muestra una respuesta exagerada. En neonatos, la interpretación requiere cuidado porque enfermos o prematuros pueden tener elevaciones transitorias, pero los valores aquí son demasiado altos para ser inespecíficos. El cribado neonatal detecta precisamente esta elevación de 17-OHP en sangre seca, haciendo de esta deficiencia una de las mejor identificadas en programas de tamizaje.

Diferencialmente, otras deficiencias no encajan: un déficit de 11-beta-hidroxilasa también eleva la 17-OHP, pero típicamente causa hipertensión (no presente aquí) por acumulación de desoxicorticosterona. El déficit de colesterol desmolasa afecta todos los esteroides, causando insuficiencia suprarrenal global con 17-OHP baja. La deficiencia de 17-20-liasa altera principalmente la síntesis de andrógenos y estrógenos, sin afectar significativamente la 17-OHP o el cortisol.

El manejo es vital: requiere reposición de glucocorticoides (para corregir el déficit de cortisol y suprimir el exceso de andrógenos) y frecuentemente mineralocorticoides. Sin tratamiento, puede provocar crisis suprarrenal con riesgo vital. La detección temprana mediante estos marcadores bioquímicos salva vidas y previene complicaciones como talla baja definitiva o alteraciones del desarrollo sexual. Esta

precisión diagnóstica ilustra cómo la bioquímica hormonal, correctamente interpretada, guía el manejo clínico decisivo.

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2021

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 84 | ID3214

Una alcalosis cloruro resistente (con ganancia de bases) se dará en:

- A) Pérdidas gastrointestinales (vómitos, adenoma vellosos de colon)
- B) Pérdidas renales (diuréticos distales, alcalosis posthipercápnica...)
- C) Exceso de mineralocorticoides
- D) Pérdidas por sudor

Justificación

La alcalosis cloruro resistente ocurre cuando el exceso de mineralocorticoides (como la aldosterona) estimula la reabsorción de sodio en el túbulo distal renal a cambio de excretar potasio e hidrogeniones. Esta pérdida de hidrogeniones genera una ganancia neta de bicarbonato (HCO_3^-), produciendo alcalosis metabólica. Este tipo de alcalosis es 'cloruro resistente' porque no se corrige con la simple administración de cloruro, ya que el mecanismo subyacente es hormonal y no depende de la depleción de volumen o cloruro. Las opciones A, B y D corresponden a causas de alcalosis cloruro sensible, donde la reposición de cloruro sí restaura la normalidad.

Explicación

Para comprender por qué el exceso de mineralocorticoides causa una alcalosis cloruro resistente con ganancia de bases, debemos profundizar en la fisiología renal y los mecanismos de los trastornos ácido-base. Comencemos con los fundamentos: la alcalosis metabólica se define como un aumento primario en la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) en sangre. Esto puede originarse por dos vías principales: 1) Pérdida de ácidos (como iones H^+), o 2) Ganancia neta de bases. Sin embargo, no todas las alcalosis metabólicas son iguales; se clasifican en 'cloruro sensibles' y 'cloruro resistentes' según su respuesta al tratamiento con solución salina (cloruro de sodio).

Mecanismo clave de los mineralocorticoides: Los mineralocorticoides, principalmente la aldosterona, actúan en el túbulo distal y el conducto colector renal. Su exceso (como en el hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn) estimula energicamente la reabsorción de sodio (Na^+) a través de los canales epiteliales de sodio (ENaC). Este proceso electrogénico crea un gradiente negativo en la luz tubular que promueve la secreción de potasio (K^+) e iones hidrógeno (H^+) hacia la orina. Cada H^+ excretado equivale a una ganancia neta de HCO_3^- en el plasma, ya que el riñón genera nuevo bicarbonato durante la secreción de H^+ . Así, el exceso de mineralocorticoides produce una alcalosis metabólica por acumulación activa de bases.

¿Por qué es 'cloruro resistente'? La clave está en la fisiopatología subyacente. En las alcalosis cloruro sensibles (como en vómitos o uso de diuréticos de asa), hay depleción de volumen extracelular y contracción del

espacio vascular, lo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) secundariamente. La administración de cloruro (en solución salina) repone el volumen y suprime esta activación, corrigiendo la alcalosis. En cambio, en el exceso primario de mineralocorticoides (opción C), el problema es autónomo: la aldosterona elevada no depende de la volemia ni del estado de cloruro. Por tanto, infundir cloruro no inhibe la secreción hormonal ni detiene la pérdida de H^+ . Además, este proceso suele acompañarse de hipopotasemia, ya que la excreción de K^+ se potencia paralelamente a la de H^+ .

Contraste con otras opciones:

- **Opción A (Pérdidas gastrointestinales):** Los vómitos eliminan HCl gástrico, lo que genera alcalosis por pérdida directa de H^+ y contracción de volumen. Esta alcalosis es cloruro sensible, ya que la reposición de NaCl corrige la hipovolemia y el déficit de cloruro.
- **Opción B (Pérdidas renales):** Diuréticos distales (como amiloride) o la alcalosis posthipercápnica inducen excreción de H^+ , pero su mecanismo suele ser cloruro sensible si hay depleción de volumen. En casos específicos (ej. síndrome de Bartter), puede haber resistencia al cloruro, pero no es la norma.
- **Opción D (Pérdidas por sudor):** El sudor contiene principalmente NaCl y pequeñas cantidades de HCO_3^- . Su pérdida excesiva causa deshidratación hipotónica, que puede generar acidosis o no alterar significativamente el bicarbonato, pero no alcalosis con ganancia de bases.

Consecuencias clínicas y diagnóstico: La alcalosis por exceso de mineralocorticoides suele presentar hipopotasemia marcada (por la excreción renal de K^+),

hipertensión arterial (por retención de Na^+ y agua) y orina ácida paradójica ($\text{pH} < 5.5$ a pesar de la alcalemia). Estos hallazgos contrastan con las alcalosis cloruro sensibles, donde la hipovolemia causa hipotensión y la orina es baja en cloruro. El diagnóstico se confirma con mediciones de aldosterona y renina: un cociente aldosterona/renina elevado confirma hiperaldosteronismo primario.

Trascendencia fisiológica: Este fenómeno ilustra el delicado equilibrio del SRAA. La aldosterona, aunque vital para la homeostasis de sodio, en exceso perturba múltiples ejes: 1) Equilibrio ácido-base (alcalosis), 2) Balance de potasio (hipopotasemia), y 3) Regulación de volumen (hipertensión). Además, la 'ganancia de bases' no es por ingesta alcalina, sino por retención renal de HCO_3^- secundaria a la pérdida persistente de H^+ . Esta distinción es crucial: en las alcalosis por administración de álcalis (ej. bicarbonato), el riñón excreta rápidamente el exceso de HCO_3^- , mientras que en el exceso de mineralocorticoides, el riñón es el propio generador de la alcalosis.

En resumen, el exceso de mineralocorticoides es una causa paradigmática de alcalosis cloruro resistente porque crea un círculo vicioso: la aldosterona elevada promueve la secreción distal de H^+ , lo que aumenta el HCO_3^- plasmático, y este efecto persiste independientemente del estado de cloruro o volumen. Comprender este mecanismo no solo explica la respuesta correcta, sino que fundamenta el abordaje terapéutico: corregir el exceso hormonal (con antagonistas como espironolactona) y reponer el déficit de potasio, en lugar de infundir soluciones salinas.

Análisis Clínicos – Andalucía (2021) – Pregunta 96 | ID3226

En un paciente con discordancia TSH-FT4 (elevación de TSH y FT4), que presenta clínica de hipertiroidismo, sin síntomas o signos de tumor hipofisario ni afectación familiar, con silla turca normal, sin elevación de cadenas alfa-TSH y respuesta a TRH normal, ¿qué diagnóstico sería el más probable?

- A) Resistencia periférica a hormonas tiroideas
- B) Hipertiroidismo facticio
- C) Resistencia selectiva hipofisaria a hormonas tiroideas
- D) Tumor hipofisario secretor de TSH

Justificación

El cuadro descrito (TSH elevada con FT4 elevada y clínica de hipertiroidismo) apunta directamente a una resistencia selectiva hipofisaria a hormonas tiroideas. En esta condición, la glándula hipofisaria es menos sensible a la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas, manteniendo una secreción inapropiadamente alta de TSH a pesar de los niveles elevados de FT4. Esto estimula continuamente el tiroides, generando exceso hormonal y síntomas de hipertiroidismo. Las otras opciones se descartan: la resistencia periférica generalizada (A) causaría hipotiroidismo clínico; el hipertiroidismo facticio (B) suprimiría la TSH; y el tumor hipofisario (D) se excluye por la silla turca normal, ausencia de elevación de cadenas alfa y respuesta normal a TRH.

Explicación

La resistencia a las hormonas tiroideas (RTH) es un síndrome fascinante donde los tejidos diana muestran una sensibilidad reducida a la acción de las hormonas tiroideas T3 y T4. Este fenómeno puede manifestarse de dos formas principales con implicaciones clínicas y bioquímicas diametralmente opuestas: la resistencia generalizada y la resistencia selectiva hipofisaria.

En la resistencia generalizada, tanto la hipófisis como los tejidos periféricos presentan una respuesta disminuida a las hormonas tiroideas. Bioquímicamente, observamos niveles elevados de T4 y T3 libres, pero paradójicamente, la TSH no se suprime y puede estar normal o incluso elevada.

Clínicamente, estos pacientes son eutiroideos o muestran signos de hipotiroidismo, ya que sus órganos diana no responden adecuadamente al exceso hormonal. Esta forma suele asociarse a mutaciones en el gen del receptor beta de hormona tiroidea (TR β).

La resistencia selectiva hipofisaria, en cambio, presenta un perfil distintivo. Aquí, la hipófisis es insensible a la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas, mientras que los tejidos periféricos mantienen una sensibilidad normal. Esto genera un círculo vicioso: la TSH se secreta inapropiadamente a pesar de las concentraciones elevadas de FT4 y FT3. La TSH persistentemente alta sobrestimula la glándula tiroides, produciendo un exceso de hormonas tiroideas que sí pueden actuar en los tejidos periféricos, resultando en hipertiroidismo clínico. Los pacientes desarrollan taquicardia, pérdida de peso,

temblores e intolerancia al calor, como en cualquier hipertiroidismo clásico.

El diagnóstico diferencial es crucial. Debe distinguirse principalmente de los adenomas hipofisarios secretores de TSH, que también muestran TSH elevada con hormonas tiroideas altas. Sin embargo, los tumores suelen presentar alteraciones radiológicas (como agrandamiento de la silla turca), elevación de la subunidad alfa de la TSH, y una respuesta anormal a la prueba de estimulación con TRH (generalmente ausente o plana). En contraste, la resistencia hipofisaria mantiene una respuesta normal a TRH y no muestra marcadores tumorales. El hipertiroidismo facticio se descarta inmediatamente porque la administración exógena de hormonas suprime la TSH. La resistencia periférica generalizada se excluye por la clínica hipertiroides, ya que en esos casos los tejidos no responderían al exceso hormonal.

Fisiológicamente, este trastorno refleja un fallo en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Normalmente, el aumento de T3/T4 inhibe la liberación de TRH y TSH mediante retroalimentación negativa. En la resistencia hipofisaria, este mecanismo de supresión requiere concentraciones mucho más altas de hormonas tiroideas para activarse, permitiendo que la TSH siga estimulando el tiroides. La ausencia de afectación familiar en el caso descrito no descarta el diagnóstico, pues existen formas esporádicas.

El manejo terapéutico es complejo. No se indica tratamiento supresor estándar con antitiroideos, ya que agravaría la hiperestimulación tiroidea por TSH. El enfoque puede incluir

agentes que reduzcan la sensibilidad tiroidea a la TSH (como yodo o perclorato) o moduladores de la respuesta hormonal periférica (como el ácido triyodotiroacético). El pronóstico depende del control de los síntomas de hipertiroidismo y la vigilancia de complicaciones cardiovasculares.

Esta entidad subraya un principio endocrinológico fundamental: la discordancia entre niveles hormonales y respuesta tisular siempre indica una alteración en los mecanismos de acción o regulación hormonal. Comprender estos matices permite evitar errores catastróficos, como tratar un hipertiroidismo aparente con medidas que exacerben la hiperproducción de TSH.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 97 | ID3227

Los Criterios diagnósticos de Menopausia incluyen los descritos a continuación, excepto (señale la respuesta falsa):

- A) El diagnóstico de perimenopausia se basa en la presencia de alteraciones menstruales con o sin síntomas climatéricos (sofocos, alteraciones del sueño, depresión, sequedad vaginal o disfunción sexual).
- B) Se diagnostica menopausia cuando transcurren 12 meses de amenorrea en ausencia de otros factores biológicos o fisiológicos y no se utiliza contracepción hormonal.
- C) En mujeres con más de 45 años con síntomas, alteraciones menstruales y/o climatéricas, debemos

investigar los valores plasmáticos de FSH (mínimo en 2 muestras separadas entre 4-6 semanas) y los niveles de estradiol para realizar el diagnóstico definitivo de perimenopausia.

D) En mujeres entre 40 y 45 años, además de FSH y estradiol, deben descartarse otras causas de disfunción del ciclo menstrual, incluyendo hCG, Prolactina y TSH.

Justificación

La opción C es incorrecta porque, según la evidencia médica, en mujeres mayores de 45 años el diagnóstico de perimenopausia se basa principalmente en la historia clínica (alteraciones menstruales y síntomas climatéricos) y la edad, sin requerir confirmación hormonal obligatoria. La medición de FSH y estradiol en dos muestras separadas no es un criterio diagnóstico definitivo en este grupo etario, ya que las guías establecen que las pruebas de laboratorio son innecesarias cuando la presentación clínica es típica. Por el contrario, las opciones A, B y D reflejan adecuadamente los principios diagnósticos: A describe la base clínica de la perimenopausia; B define el criterio temporal de la menopausia establecida; y D justifica la necesidad de diagnóstico diferencial en mujeres más jóvenes.

Explicación

Comprendamos profundamente los criterios diagnósticos de la transición menopáusica, un proceso fisiológico que marca el fin de la vida reproductiva femenina. La perimenopausia (o transición menopáusica) se define como la fase de cambios endocrinológicos y clínicos que

preceden al cese definitivo de la menstruación. Su sello distintivo son las irregularidades menstruales, que pueden manifestarse como oligomenorrea (ciclos superiores a 35 días) o patrones hemorrágicos atípicos. Estos cambios se originan por la disminución progresiva de la reserva ovárica, donde el agotamiento de los folículos primordiales conduce a una reducción en la producción de estradiol e inhibina B. Como mecanismo compensatorio, la hipófisis aumenta la secreción de FSH, que puede superar 25 UI/L en fases avanzadas.

En mujeres mayores de 45 años, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. La tríada diagnóstica esencial incluye: 1) edad característica, 2) alteraciones del ciclo menstrual documentadas en la historia clínica, y 3) presencia de síntomas climatéricos como sofocos, alteraciones del sueño o sequedad vaginal. La medición de FSH y estradiol no se considera necesaria en este grupo etario porque los hallazgos hormonales pueden ser erráticos - durante la transición temprana, el estradiol incluso puede elevarse temporalmente debido a la hiperestimulación folicular por FSH. Más importante aún, los valores aislados de FSH tienen limitaciones: pueden fluctuar entre ciclos y mostrar falsos negativos en presencia de actividad ovárica residual.

La menopausia propiamente dicha se confirma retrospectivamente tras 12 meses consecutivos de amenorrea, siempre que se descarten otras causas patológicas o iatrogénicas. Este criterio temporal es universal y no requiere confirmación bioquímica en mujeres mayores de 45 años. Sin embargo, en mujeres entre 40-45

años, el enfoque debe ser más cauteloso. Aquí, además de evaluar FSH y estradiol, es imperativo descartar patologías que simulan menopausia precoz mediante pruebas como hCG (para excluir embarazo), prolactina (para detectar hiperprolactinemia) y TSH (para identificar disfunción tiroidea). Esta precaución se extiende a mujeres menores de 40 años, donde debe investigarse insuficiencia ovárica prematura.

Un error común es sobrevalorar las pruebas hormonales. La medición seriada de FSH en muestras separadas semanas no está validada como criterio diagnóstico para perimenopausia. La FSH elevada simplemente refleja la disminución de la retroalimentación negativa por inhibina B, pero no determina por sí sola el estadio de transición. El marcador hormonal más predictivo es la hormona antimülleriana (HAM), que disminuye años antes de la menopausia, pero su medición tampoco es requerida para el diagnóstico rutinario.

En síntesis, el diagnóstico de la transición menopáusica se apoya en tres pilares: contexto etario, manifestaciones clínicas y exclusión de patologías alternativas. Las pruebas hormonales tienen un papel limitado y selectivo: útiles en casos atípicos o mujeres jóvenes, pero innecesarias cuando la presentación clínica en mayores de 45 años es característica. Esta aproximación evita medicalización innecesaria y se alinea con el principio de que la perimenopausia es, ante todo, un diagnóstico clínico basado en la observación cuidadosa de los patrones menstruales y la sintomatología acompañante.

Caso Práctico:

Mujer de 19 años con antecedente de carcinoma medular de tiroides, neuromas en mucosa oral y pie cavo bilateral, además de alteraciones de la motilidad gastrointestinal y un hábito marfanoide. No presenta antecedentes familiares de interés. En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 25 pg/mL (1.4-18.9). Los valores séricos de calcio, paratormona (PTH) y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

A la vista de estos datos ¿cual es el diagnóstico más probable?

- A) Neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1
- B) Neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A
- C) Neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2B
- D) Carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC)

Justificación

La opción correcta es C (NEM tipo 2B) porque este síndrome se caracteriza específicamente por la tríada de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitomas y la presencia distintiva de neuromas mucosos, sin afectación paratiroidea. Esto contrasta con la NEM tipo 2A, que incluye hiperparatiroidismo pero no neuromas; el FMTC, que carece de manifestaciones extratiroides; y la NEM tipo 1, que no involucra CMT. Los datos clínicos implícitos en la pregunta

(presencia de CMT asociado a hallazgos neuromusculares) apuntan inequívocamente al fenotipo NEM2B.

Explicación

Profundicemos en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), un grupo de trastornos autosómicos dominantes causados por mutaciones germinales en el protooncogén RET. Estos síndromes ilustran cómo variantes genéticas específicas determinan fenotipos clínicos distintos. La NEM2 se divide en tres entidades: 2A, 2B y carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC), cada una con patrones de afectación orgánica característicos.

La NEM tipo 2B (respuesta correcta) constituye la variante más agresiva. Se manifiesta típicamente en la primera o segunda década de la vida, con carcinoma medular de tiroides (CMT) multicéntrico y bilateral, derivado de células parafoliculares o células C. Este CMT es notablemente precoz y metastásico: hasta el 70% de los pacientes presentan metástasis ganglionares al diagnóstico. El segundo pilar son los feocromocitomas, que causan síntomas adrenérgicos como hipertensión refractaria, palpitaciones y sudoración profusa debido a la sobreproducción de catecolaminas. Pero el sello distintivo – ausente en otras formas – es la presencia de neuromas mucosos: tumores neurales benignos en labios, lengua, conjuntiva y tracto gastrointestinal, que confieren una fisonomía característica (labios gruesos, párpados evertidos). Críticamente, a diferencia de la NEM2A, no hay hiperparatiroidismo. Las mutaciones RET implicadas (ej. Met918Thr) son de alta penetrancia, con riesgo >90% de desarrollar CMT.

Contrastemos con las opciones incorrectas: – **NEM tipo 2A (opción B)**: Comparte con la 2B el CMT y feocromocitomas, pero añade hiperparatiroidismo (adenomas/ hiperplasia paratiroidea). Los neuromas mucosos están ausentes. Sus mutaciones RET (ej. Cys634Arg) son menos agresivas. – **FMTc (opción D)**: Es una variante atenuada donde solo existe CMT hereditario sin afectación adrenal o paratiroidea. La ausencia de feocromocitomas lo excluye como diagnóstico aquí. – **NEM tipo 1 (opción A)**: Involucra tumores paratiroideos, pancreáticos (gastrinomas) e hipofisarios, pero nunca carcinoma medular tiroideo. Su gen causal (MEN1) es un gen supresor, no relacionado con RET.

El diagnóstico de NEM2B se sospecha clínicamente por los neuromas y se confirma con: 1. **Biomarcadores séricos**: Elevación de calcitonina (marcador sensible de CMT) y metanefrinas (indicadoras de feocromocitoma). 2. **Pruebas genéticas**: Detección de mutaciones en RET, que guían el manejo profiláctico (tiroidectomía en niños antes de los 5 años). 3. **Anatomía patológica**: Hiperplasia de células C (>7 células/acino) como lesión precursora.

El pronóstico depende de la agresividad del CMT. La supervivencia a 10 años oscila del 100% en enfermedad localizada a solo 21% con metástasis distantes. Por ello, el reconocimiento temprano de los neuromas –marcadores fenotípicos visibles– es crucial para intervenir antes de la diseminación tumoral. Esta correlación genotipo-fenotipo subraya la esencia de la medicina de precisión: una mutación específica (RET) genera un perfil clínico único que orienta el diagnóstico diferencial entre síndromes solapados.

Caso Práctico:

Mujer de 19 años con antecedente de carcinoma medular de tiroides, neuromas en mucosa oral y pie cavo bilateral, además de alteraciones de la motilidad gastrointestinal y un hábito marfanoide. No presenta antecedentes familiares de interés. En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 25 pg/mL (1.4-18.9). Los valores séricos de calcio, paratormona (PTH) y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

¿Las mutaciones de que gen son las responsables de esta enfermedad?

- A) Mutaciones en el gen EDNRB
- B) Mutaciones en el gen KRAS
- C) Mutaciones en el gen NRAS
- D) Mutaciones en el gen RET

Justificación

La respuesta correcta es D porque las mutaciones en el gen RET son la causa genética central del carcinoma medular de tiroides (CMT) hereditario, asociado a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2A y MEN2B) y al carcinoma medular de tiroides familiar. Prácticamente todos los casos hereditarios presentan mutaciones germinales activadoras en este gen, con más de 100 variantes patogénicas identificadas. Aunque el CMT

esporádico puede involucrar mutaciones somáticas en otros genes como KRAS o NRAS, la pregunta se refiere a la etiología principal de la enfermedad en su contexto hereditario, donde RET es indiscutiblemente determinante. La alta penetrancia (superior al 60%) y la asociación con marcadores bioquímicos como la calcitonina confirman su papel causal.

Explicación

Comprender la base genética del carcinoma medular de tiroides (CMT) requiere diferenciar dos entidades: la forma esporádica (75–80% de casos) y la hereditaria (20–25%). La pregunta evalúa el origen hereditario, donde el gen RET emerge como protagonista absoluto. Analicemos esto sistemáticamente.

1. El gen RET: Estructura y función

RET es un protooncogén localizado en el cromosoma 10q11.2 que codifica un receptor tirosina quinasa transmembrana. En condiciones normales, se activa tras unirse a ligandos como el GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía), desencadenando señales intracelulares que regulan la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Es crucial para el desarrollo de células derivadas de la cresta neural, incluidas las células C tiroideas (productoras de calcitonina), las células cromafines adrenales y los ganglios entéricos.

2. Mutaciones activadoras en RET y su impacto patogénico

En los síndromes hereditarios MEN2A, MEN2B y CMT familiar, las mutaciones germinales en RET son de tipo *activador*. Estas son mutaciones puntuales (missense) que causan dimerización espontánea del receptor, activación constitutiva de la tirosina quinasa y señalización oncogénica descontrolada. Tres mecanismos explican esta activación: – **Mutaciones en dominios críticos:** Como el codón 634 (MEN2A) o M918T (MEN2B), que alteran la estructura del dominio extracelular o catalítico, facilitando la autofosforilación. – **Cambio conformacional permanente:** Induce proliferación celular independiente de ligandos. – **Activación de vías oncogénicas:** Como RAS/MAPK y PI3K/AKT, que promueven tumorigénesis.

3. Correlación genotipo-fenotipo en síndromes hereditarios

- **MEN2A (Síndrome de Sipple):** Asocia CMT bilateral/multicéntrico (100% penetrancia), feocromocitoma (40-50%) e hiperparatiroidismo. Causado por mutaciones en dominios extracelulares (ej. Cys634Arg), que facilitan dimerización anómala.
- **MEN2B:** Incluye CMT de aparición precoz y agresivo, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide. Relacionado con mutaciones en el dominio catalítico (ej. Met918Thr), con mayor potencia oncogénica.

- **CMT Familiar aislado:** Mutaciones con penetrancia intermedia (ej. Val804Met), causando CMT sin otras manifestaciones endocrinas.

4. Contrastes con otras opciones

- **KRAS/NRAS (Opciones B y C):** Relevantes solo en CMT *esporádico* sin mutación en RET (18–80% de esos casos). Son mutaciones somáticas, no germinales, y no causan síndromes hereditarios.
- **EDNRB (Opción A):** Asociado a enfermedad de Hirschsprung, donde mutaciones *inactivadoras* de RET también participan. No guarda relación con el CMT.

5. Implicaciones diagnósticas y pronósticas

- **Penetrancia y riesgo:** Portadores de mutaciones en RET tienen >60% riesgo de CMT. La calcitonina sérica (marcador sensible) se eleva en >90% de casos.
- **Agresividad:** Mutaciones como M918T confieren peor pronóstico. La American Thyroid Association clasifica el riesgo basado en la mutación específica de RET.
- **Detección precoz:** El cribado genético en familiares permite tiroidectomía profiláctica, reduciendo la mortalidad.

6. RET como diana terapéutica

Inhibidores de tirosina quinasa (vandetanib, cabozantinib) bloquean la señalización oncogénica de RET mutado, validando su papel causal. Su eficacia en CMT metastásico refuerza que RET no es un mero marcador, sino un conductor tumoral.

Conclusión integradora

Las mutaciones germinales activadoras en RET definen la esencia de los síndromes hereditarios de CMT. Su herencia autosómica dominante, penetrancia elevada, correlación genotipo-fenotipo y utilidad en diagnóstico/tratamiento lo distinguen de otros genes. Mientras KRAS/NRAS son actores secundarios en formas esporádicas, RET es el eje causal indiscutible en la enfermedad hereditaria. Esta precisión genética permite estrategias de prevención que salvan vidas.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 100 | ID3230

Caso Práctico:

Mujer de 19 años con antecedente de carcinoma medular de tiroides, neuromas en mucosa oral y pie cavo bilateral, además de alteraciones de la motilidad gastrointestinal y un hábito marfanoide. No presenta antecedentes familiares de interés. En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 25 pg/mL (1.4-18.9). Los valores séricos de calcio, paratormona (PTH) y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

¿Qué tipo de herencia se observa en esta enfermedad?

- A) Herencia ligada al X dominante
- B) Autosómica recesiva
- C) Autosómica dominante
- D) Herencia mitocondrial

Justificación

La respuesta correcta es la opción C (Autosómica dominante) porque la enfermedad en cuestión (carcinoma medular de tiroides hereditario asociado a MEN2) está claramente descrita como causada por mutaciones en el gen RET, con un patrón de transmisión autosómico dominante. Esto significa que basta con heredar una sola copia mutada del gen para desarrollar la enfermedad, característica que se manifiesta en la alta penetrancia (superior al 60%), la aparición multicéntrica y bilateral de los tumores, y la transmisión vertical entre generaciones sin distinción de sexo, todos rasgos típicos de este tipo de herencia.

Explicación

Comprendamos profundamente el concepto de herencia autosómica dominante aplicado a enfermedades oncológicas hereditarias, usando como modelo el carcinoma medular de tiroides (CMT) asociado a síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). En genética médica, la herencia autosómica dominante es un patrón donde una sola copia alterada de un gen localizado en un cromosoma no sexual (autosoma) es suficiente para expresar la enfermedad. Esto contrasta con la herencia recesiva (que requiere dos copias mutadas) o la ligada al cromosoma X (vinculada a genes sexuales).

El eje central aquí es el protooncogén RET, ubicado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q11.2). Este gen codifica un receptor tirosina quinasa esencial para el desarrollo de células neuroendocrinas. Cuando ocurre una mutación activadora germinal (presente desde la concepción en

todas las células del organismo), el receptor se hiperactiva de forma constitutiva, desencadenando señales proliferativas que llevan a neoplasias en tejidos diana como las células C tiroideas, médula adrenal y paratiroides. La transmisión sigue rigurosamente las leyes mendelianas: cada hijo de un progenitor afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación, independientemente de su sexo. Esto explica por qué observamos varios casos en una misma familia, con afectación en línea vertical (abuelos, padres, hijos).

La penetrancia (proporción de portadores que desarrollan la enfermedad) es excepcionalmente alta (>60% para CMT), aunque variable según la mutación específica. Esto no contradice el modelo dominante; refleja fenómenos epigenéticos o ambientales que modulan la expresión génica. La expresividad (gravedad de los síntomas) también varía: algunos desarrollan solo CMT, otros presentan la tríada completa de MEN2A (CMT, feocromocitoma, hiperparatiroidismo). La multicentricidad tumoral (múltiples focos en ambos lóbulos tiroideos) y la hiperplasia de células C precursora son sellos histopatológicos de este trastorno dominante, consecuencia directa de la mutación germinal que afecta todas las células derivadas de la cresta neural.

Descartemos las otras opciones con rigor científico: La herencia ligada al X dominante (A) es improbable pues no hay sesgo de género en la transmisión. La autosómica recesiva (B) requeriría que ambos padres transmitan la mutación, lo que no coincide con la alta frecuencia observada en hijos de un progenitor afectado. La herencia

mitocondrial (D) solo se transmite por vía materna y muestra heteroplasmia (distribución desigual de mitocondrias mutadas), incompatible con la presentación uniforme aquí descrita. Finalmente, el diagnóstico genético de portadores mediante secuenciación de RET permite intervenciones precoces como tiroidectomía profiláctica, ilustrando cómo la comprensión de la herencia dominante salva vidas.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 101 | ID3231

Caso Práctico:

Mujer de 19 años con antecedente de carcinoma medular de tiroides, neuromas en mucosa oral y pie cavo bilateral, además de alteraciones de la motilidad gastrointestinal y un hábito marfanoide. No presenta antecedentes familiares de interés. En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 25 pg/mL (1.4-18.9). Los valores séricos de calcio, paratormona (PTH) y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

¿Qué penetrancia se observa de carcinoma medular de tiroides en estos pacientes?

- A) 1
- B) 0.5
- C) 0.25
- D) 0.1

Justificación

La penetrancia del carcinoma medular de tiroides (CMT) en pacientes con mutaciones en el gen RET es prácticamente del 100% (representado como 1 en la opción A). Esto se fundamenta en que los portadores de variantes patogénicas en RET desarrollan invariablemente alteraciones en las células C tiroideas, evidenciadas por elevaciones de calcitonina sérica en más del 90% de los casos. La progresión desde hiperplasia de células C (lesión precursora presente en todos los portadores) hasta carcinoma es un proceso biológico inevitable sin intervención quirúrgica temprana, justificando la tiroidectomía profiláctica en estos pacientes.

Explicación

El carcinoma medular de tiroides (CMT) constituye un modelo fascinante en oncología genética debido a su comportamiento predecible en síndromes hereditarios. Profundicemos en los conceptos esenciales que explican su penetrancia completa.*1. Fundamentos genéticos y biología molecular:**CMT hereditario está ligado a mutaciones germinales en el protooncogén RET, localizado en el cromosoma 10q11.2. Este gen codifica un receptor tirosina quinasa esencial para la supervivencia y proliferación de las células C tiroideas, derivadas de la cresta neural. Las variantes activadoras (como las mutaciones en los codones 634, 918 y otros) desencadenan una señalización constitutiva que altera los programas de diferenciación celular. A diferencia de otros cánceres donde factores ambientales modulan el riesgo, la expresión fenotípica en portadores de mutaciones RET es inexorable debido a dos

mecanismos clave: la ganancia de función oncogénica es dominante a nivel celular, y las células C carecen de vías redundantes que compensen esta desregulación.*2. Historia

natural: De la hiperplasia al carcinoma:**secuencia**

patogénica sigue un continuum bien definido:– Fase 1:

Hiperplasia de células C (HCC): **Todos los portadores desarrollan esta lesión precursora, caracterizada por proliferación difusa de células C dentro de los folículos tiroideos. Los criterios diagnósticos incluyen: >7 células C por acino o extensión más allá del tercio superior tiroideo (su localización embrionaria). Esta fase es inicialmente asintomática pero bioquímicamente detectable mediante elevaciones de calcitonina (Ctn).**– Fase 2: Carcinoma in situ: **La acumulación de mutaciones secundarias conduce a displasia avanzada.**– Fase 3: Carcinoma invasivo:**

Aparece típicamente de forma multicéntrica y bilateral, con potencial metastásico temprano a ganglios linfáticos.*3.

Evidencias de penetrancia completa:**líneas de evidencia convergen para confirmar la penetrancia del 100%:**–

Bioquímica: **Más del 90% de los portadores muestran elevaciones anómalas de Ctn sérica incluso décadas antes de la manifestación clínica. La Ctn actúa como un sensor ultrasensible de masa de células C, detectando la hiperplasia inicial.**– Anatomopatológica:** Estudios de

tiroidectomías profilácticas revelan HCC en el 100% de los portadores pediátricos asintomáticos. La ausencia de HCC prácticamente descarta una mutación RET patogénica.*4.

Implicaciones clínicas y manejo:**inevitabilidad de la progresión oncogénica fundamenta estrategias**

agresivas:– Estratificación por riesgo genético: **Mutaciones**

como M918T (riesgo ALTO) exigen tiroidectomía antes de los 3 años, mientras variantes como C634R (riesgo MODERADO) permiten cirugía hasta la adolescencia.-

Monitorización bioquímica: **La Ctn sérica es el eje del seguimiento. Niveles >40 pg/mL en portadores indican probable carcinoma invasivo, requiriendo disección ganglionar.-** Paradoja terapéutica:** Aunque la

penetrancia es del 100%, la supervivencia a 10 años alcanza 100% con cirugía temprana, ilustrando el poder de la medicina preventiva en genética oncológica.*5. Contraste

con otras entidades:**penetrancia total contrasta con:-** CMT esporádico (75-80% de casos): **Sin base hereditaria, aparece como nódulo unilateral en mayores de 40 años.-**

Otros síndromes hereditarios:** En MEN1 (gen menina), la penetrancia de tumores tiroideos es <25% y a menudo incidental.*6. Excepciones y matices:**a la regla del 100%,**

existen matices:- Edad de expresión: **La penetrancia es edad-dependiente. Mientras el 95% desarrolla HCC a los 10 años, el carcinoma clínico puede tardar décadas.-**

Penetrancia bioquímica vs. clínica: **Aunque la penetrancia bioquímica (Ctn elevada) es casi universal, la penetrancia clínica (cáncer sintomático) ronda 70-90% a los 70 años.-**

Factores modificadores:** Polimorfismos en genes como GST pueden influir en la velocidad de

progresión.*Conclusión pedagógica:**CMT hereditario

ejemplifica el concepto de 'enfermedad obligada' en

genética oncológica. La penetrancia del 100% refleja la

inexorabilidad de la transformación maligna cuando se

altera el eje RET-célula C. Esta certeza biológica, lejos de ser

fatalista, permite intervenciones curativas mediante cribado

genético neonatal y cirugía profiláctica, transformando un cáncer letal en una condición prevenible. Dominar este principio es crucial para el manejo de familias con MEN2, donde el diagnóstico presintomático salva vidas.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 102 | ID3232

Caso Práctico:

Mujer de 19 años con antecedente de carcinoma medular de tiroides, neuromas en mucosa oral y pie cavo bilateral, además de alteraciones de la motilidad gastrointestinal y un hábito marfanoide. No presenta antecedentes familiares de interés. En la analítica destacaban cifras de calcitonina de 25 pg/mL (1.4-18.9). Los valores séricos de calcio, paratormona (PTH) y catecolaminas se encontraban dentro de los límites de normalidad. La ecografía abdominal y tiroidea, no evidenciaron hallazgos patológicos.

En caso de que la paciente desarrolle un feocromocitoma, ¿qué fenotipo bioquímico se presentaría en esta enfermedad?

- A) Adrenérgico
- B) Noradrenérgico
- C) Dopaminérgico
- D) Silente

Justificación

El feocromocitoma se origina en la médula suprarrenal, donde las células cromafines normales producen predominantemente adrenalina (epinefrina). En condiciones fisiológicas, aproximadamente el 85% de la secreción medular suprarrenal corresponde a adrenalina. Los feocromocitomas mantienen este patrón secretor característico, liberando grandes cantidades de adrenalina que activan los receptores adrenérgicos. Esto explica síntomas como crisis hipertensivas paroxísticas, taquicardia, palpitaciones y sudoración profusa. Aunque pueden secretar otras catecolaminas, el fenotipo bioquímico dominante es adrenérgico, diferenciándose de los paragangliomas extraadrenales que suelen ser noradrenérgicos.

Explicación

Comprendamos en profundidad la fisiopatología bioquímica del feocromocitoma, un tumor neuroendocrino fascinante por sus implicaciones clínicas y diagnósticas. Estos tumores se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal, células especializadas en la síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas. Para entender su fenotipo bioquímico, debemos revisar primero la vía biosintética de estas moléculas: la tirosina se convierte en L-DOPA, luego en dopamina, después en noradrenalina y finalmente en adrenalina mediante la feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT). Esta enzima clave está abundantemente expresada en la médula suprarrenal debido a la exposición a altas concentraciones de cortisol procedente de la corteza suprarrenal adyacente.

La presencia de PNMT es lo que determina el fenotipo bioquímico adrenérgico. En condiciones normales, la médula suprarrenal produce aproximadamente un 85% de adrenalina y solo un 15% de noradrenalina. Los feocromocitomas heredan este perfil biosintético al desarrollarse dentro del microambiente suprarrenal rico en cortisol. Cuando las células tumorales proliferan, conservan la capacidad de producir grandes cantidades de adrenalina, que se almacena en gránulos secretores similares a los de las células normales. Durante episodios de liberación hormonal (espontáneos o inducidos por estrés, presión abdominal o anestesia), la adrenalina inunda la circulación sistémica.

Las manifestaciones clínicas reflejan directamente este exceso adrenérgico. La adrenalina tiene mayor afinidad por los receptores beta-adrenérgicos que la noradrenalina, lo que explica la tríada clásica de palpitaciones (estimulación cardíaca β_1), sudoración profusa (termogénesis a través de β_3) y cefaleas pulsátiles (vasoconstricción α -mediada con rebote). Las crisis hipertensivas paroxísticas son particularmente características: mientras la noradrenalina causa principalmente vasoconstricción sostenida, la adrenalina produce respuestas hemodinámicas bifásicas con picos agudos de presión arterial seguidos de hipotensión refleja.

Es crucial diferenciar este fenotipo de otros tumores productores de catecolaminas. Los paragangliomas, al localizarse fuera de la suprarrenal (en ganglios simpáticos paravertebrales o parasimpáticos), carecen de la exposición al cortisol cortical. Por tanto, no expresan

significativamente PNMT y su secreción es predominantemente noradrenérgica. Esto explica por qué los paragangliomas suelen manifestarse con hipertensión sostenida más que con crisis paroxísticas. Los tumores dopaminérgicos son excepcionalmente raros y se asocian con síntomas atípicos como hipotensión ortostática, mientras que los feocromocitomas silentes (que no secretan catecolaminas activamente) son una minoría.

El diagnóstico bioquímico aprovecha esta fisiopatología. Las metanefrinas (metabolitos de las catecolaminas) son los marcadores ideales: la metanefrina (derivada de la adrenalina) suele estar más elevada que la normetanefrina (derivada de la noradrenalina) en feocromocitomas suprarrenales. En las formas hereditarias asociadas a MEN2, el fenotipo sigue siendo adrenérgico, aunque la expresión hormonal puede ser más intermitente inicialmente. La confirmación requiere pruebas funcionales como el clonidina-suppression test o estudios de imagen, pero el perfil bioquímico guía la sospecha inicial.

Terapéuticamente, este conocimiento es vital. La preparación preoperatoria con bloqueadores alfa-adrenérgicos (como fenoxibenzamina) debe iniciarse antes de añadir beta-bloqueadores para evitar crisis hipertensivas por bloqueo beta no antagonizado. Incluso en tumores asintomáticos detectados mediante cribado genético, el fenotipo adrenérgico subyacente justifica la monitorización periódica de metanefrinas.

En resumen, el fenotipo bioquímico adrenérgico no es una mera curiosidad académica, sino la esencia fisiopatológica

que explica la presentación clínica, guía el diagnóstico y determina el manejo de estos tumores. Comprender esta relación íntima entre la bioquímica tumoral y las manifestaciones sistémicas permite intervenciones más seguras y efectivas para los pacientes.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 129 | ID3259

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH: 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato: 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases - 6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y el abdominal fueron normales. Con estos datos clínicos de la paciente,

¿Cuál le parece el diagnóstico más probable?

- A) Glomerulonefritis aguda
- B) Acidosis tubular renal (ATR) proximal tipo II

C) Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I

D) Hipoaldosteronismo/pseudoaldosteronismo

Justificación

La respuesta correcta es el hipoaldosteronismo/pseudoaldosteronismo porque el contexto describe una presentación clínica caracterizada por deshidratación severa, hipotensión que progresa a shock hipovolémico refractario, alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipoglucemia) y síntomas gastrointestinales como vómitos y dolor abdominal agudo. Este cuadro coincide con una crisis suprarrenal aguda, donde la deficiencia de aldosterona provoca pérdida renal de sodio e incapacidad para mantener el volumen intravascular. Además, la mención específica del 'síndrome de pérdida salina' en neonatos con deshidratación grave y colapso cardiovascular refuerza este diagnóstico, diferenciándolo de las acidosis tubulares renales que presentan patrones acidobásicos distintos y de la glomerulonefritis aguda que cursa con hallazgos urinarios diferentes.

Explicación

El hipoaldosteronismo y sus variantes representan un trastorno endocrino crítico originado por la producción insuficiente de aldosterona, hormona mineralocorticoide sintetizada en la corteza suprarrenal. Para comprender su relevancia clínica, debemos analizar su fisiopatología: la aldosterona actúa principalmente en el túbulo contorneado distal y el conducto colector renal, donde estimula la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e iones hidrógeno. Cuando esta función falla, se desencadena una

cascada de eventos: pérdida renal masiva de sodio cloruro, depleción de volumen intravascular, hipotensión arterial e hipoperfusión tisular. Simultáneamente, se produce retención de potasio (hiperpotasemia) y acidosis metabólica hiperclorémica debido a la incapacidad para excretar protones.

La presentación aguda, conocida como crisis suprarrenal, constituye una emergencia médica con elevada mortalidad si no se reconoce precozmente. Como se describe en la literatura especializada, los síntomas cardinales incluyen deshidratación severa, hipotensión progresiva a shock refractario, astenia profunda, náuseas, vómitos incoercibles y dolor abdominal que puede simular un abdomen agudo quirúrgico. En el plano neurológico, la hiponatremia dilucional (por incremento compensatorio de ADH) y la hipoglucemia (por déficit concurrente de cortisol) generan alteraciones del sensorio que oscilan desde obnubilación hasta coma. Particularmente en neonatos, el 'síndrome de pérdida salina' se manifiesta con anorexia, vómitos biliosos, diarrea acuosa y colapso cardiovascular en las primeras semanas de vida.

Dos aspectos fisiopatológicos merecen énfasis: primero, la hiperpotasemia resultante puede inducir arritmias cardíacas potencialmente fatales, especialmente en presencia de acidosis metabólica coexistentes. Segundo, la respuesta compensatoria del sistema renina-angiotensina genera elevaciones marcadas de renina plasmática, dato clave para diferenciar el hipoaldosteronismo primario (renina elevada) de formas secundarias. En contraste con las acidosis tubulares renales (opciones B y C), donde

predomina la acidosis hiperclorémica con anión gap normal y alteraciones específicas del pH urinario, el hipoaldosteronismo presenta acidosis con hiperpotasemia y natriuresis inadecuada. Tampoco coincide con la glomerulonefritis aguda (opción A), que cursa con síndrome nefrítico (hematuria, hipertensión, edemas) y deterioro de la filtración glomerular.

El diagnóstico se fundamenta en la tríada bioquímica: hiponatremia (<130 mEq/L), hiperpotasemia (>5.5 mEq/L) e hipocortisolemia en contexto clínico sugestivo. La determinación de renina plasmática (elevada) y aldosterona (suprimida) confirma el origen suprarrenal. El tratamiento agudo exige reposición hidroelectrolítica agresiva con soluciones salinas isotónicas (0.9% a 10–20 ml/kg en bolos), corrección de hipoglucemia con dextrosa y reemplazo hormonal inmediato con hidrocortisona intravenosa (actúa como glucocorticoide y mineralocorticoide). En mantenimiento, la fludrocortisona (análogo mineralocorticoide) y educación para aumentar dosis durante estrés fisiológico previenen recurrencias.

Esta entidad ilustra magistralmente la interconexión entre sistemas endocrino y renal: la aldosterona funciona como el regulador final de la homeostasis electrolítica, y su deficiencia expone la fragilidad del equilibrio hidrosalino. Su reconocimiento temprano salva vidas, pues el retraso terapéutico conduce inevitablemente a fallo multiorgánico por shock irreversible. En la práctica clínica, debe sospecharse ante cualquier paciente con deshidratación inexplicada, hipotensión resistente a fluidos o alteraciones electrolíticas combinadas, especialmente si existen

antecedentes de enfermedad autoinmune, hemorragia suprarrenal o uso prolongado de glucocorticoides exógenos que suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 130 | ID2562

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a Neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases - 6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y abdominal fue normal.

Los genitales son femeninos, con moderada hipertrofia de clítoris. Sufre un nuevo episodio de deshidratación hiponatémica que, añadido a su virilización, requiere una ampliación del estudio etiológico. ¿Qué prueba diagnóstica realizaría en primer lugar?

A) Cariotipo.

- B) Actividad de renina plasmática.
- C) Determinación de androstendiona y dehidroepiandrosterona-sulfato.
- D) Determinación de 17-hidroxiprogesterona.

Justificación

La combinación de genitales femeninos con hipertrofia clitorídea y deshidratación hiponatémica sugiere fuertemente una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) perdedora de sal por deficiencia de 21-hidroxilasa. Esta entidad se caracteriza por acumulación de precursores esteroideos previos al bloqueo enzimático, siendo la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) el marcador más específico y tempranamente elevado. Su determinación es la prueba inicial clave según protocolos internacionales, ya que permite confirmar el diagnóstico con alta sensibilidad antes de evaluar otros andrógenos o la actividad renina-angiotensina.

Explicación

Analicemos este caso clínico con precisión científica. Tenemos un cuadro de virilización genital (hipertrofia clitorídea en fenotipo femenino) asociado a deshidratación hiponatémica recurrente. Esta combinación es altamente sugestiva de un error congénito del metabolismo esteroideo suprarrenal, específicamente la forma clásica perdedora de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa. Esta enzima es fundamental en la ruta de síntesis de cortisol y aldosterona.

La fisiopatología explica la presentación clínica: el bloqueo enzimático provoca acumulación de precursores antes del

defecto metabólico. La 17-hidroxiprogesterona (17OHP) se acumula masivamente porque no puede convertirse en 11-desoxicortisol. Esta acumulación tiene dos consecuencias críticas: primero, deriva hacia la producción excesiva de andrógenos suprarrenales (causando virilización); segundo, provoca deficiencia de aldosterona (explicando la pérdida de sal, hiponatremia y deshidratación recurrente).

Entre las opciones diagnósticas presentadas:

- La determinación de 17OHP (opción D) es el gold standard inicial porque su elevación es temprana, masiva (>100 veces lo normal) y específica para deficiencia de 21-hidroxilasa. Es la prueba más sensible y rápida para confirmar el diagnóstico en contexto agudo.
- La determinación de androstendiona y DHEA-S (opción C) muestra elevaciones secundarias pero son menos específicas, ya que pueden aumentar en otras formas de HSC o tumores virilizantes. Su medición es complementaria pero no de primera línea.
- La actividad de renina plasmática (opción B) se elevará secundariamente por la deficiencia de aldosterona, pero es un marcador indirecto que no identifica la causa primaria. Se usa para monitorizar el tratamiento, no para diagnóstico inicial.
- El cariotipo (opción A) es irrelevante aquí porque el fenotipo es claramente femenino con virilización adquirida, no ambiguo. No ayuda a diagnosticar la alteración metabólica subyacente.

El protocolo diagnóstico está bien establecido: ante sospecha de HSC clásica, la 17OHP sérica es el marcador inicial. Si es diagnóstica (valores muy elevados), confirma la deficiencia de 21-hidroxilasa. Solo en casos dudosos se procede a prueba de estimulación con ACTH o genotipado. La rapidez diagnóstica es crucial: permite iniciar glucocorticoides (corrigiendo el déficit de cortisol) y mineralocorticoides (controlando la pérdida de sal), previniendo crisis suprarrenales mortales y progresión de la virilización. Esta prueba debe realizarse incluso antes de estudios de imagen suprarrenales.

Es fundamental comprender que la deshidratación hiponatémica recurrente en este contexto no es un problema hidroelectrolítico aislado, sino la expresión de una insuficiencia mineralocorticoide subyacente. La medición temprana de 17OHP no solo confirma el diagnóstico, sino que guía el manejo terapéutico inmediato: reposición hormonal adecuada puede salvar la vida del paciente y prevenir complicaciones neurológicas por desequilibrios electrolíticos graves. En neonatología, esta determinación debe priorizarse sobre otras pruebas hormonales cuando la tríada virilización-pérdida de sal-crecimiento anómalo está presente.

Finalmente, recordemos que aunque otras deficiencias enzimáticas (como la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) pueden causar virilización, presentan patrones bioquímicos distintos: elevación de 17-hidroxipregnenolona más que de 17OHP. La especificidad de la 17OHP para deficiencia de 21-hidroxilasa la convierte en la piedra angular diagnóstica en este escenario clínico característico.

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH: 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato: 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases -6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y el abdominal fueron normales. Con estos datos clínicos de la paciente,

Para el estudio seleccionado en la pregunta previa, se obtienen resultados patológicos. ¿Qué pruebas utilizaría en un neonato para confirmar la sospecha diagnóstica?

- A) 11-desoxicortisol y cortisol
- B) 17-hidroxiprogesterona basal y cortisol
- C) Prueba de estímulo con ACTH para 17-hidroxiprogesterona y cortisol.
- D) ACTH, cortisol y 17-hidroxipregnenolona.

Justificación

La respuesta correcta es B porque, en neonatos con sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa tras un cribado positivo, la medición basal de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) es el estándar inicial para confirmación diagnóstica. El cortisol se incluye para evaluar la posible deficiencia glucocorticoide asociada. Las pruebas de estimulación (opción C) se reservan para casos no concluyentes o posteriores a las primeras 48 horas de vida, mientras que las otras opciones (A y D) miden metabolitos no prioritarios para esta forma específica de HSC o incorporan parámetros innecesarios en la evaluación inicial.

Explicación

Vamos a profundizar en el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en neonatos, centrándonos en el déficit de 21-hidroxilasa, que representa la mayoría de los casos. Esta condición se caracteriza por un bloqueo en la síntesis de cortisol, lo que desvía los precursores esteroideos hacia vías alternativas, resultando en una sobreproducción de andrógenos. En recién nacidos, la presentación típica incluye deshidratación, vómitos, pérdida de peso e, en mujeres, ambigüedad genital. Tras un cribado neonatal positivo, la confirmación bioquímica es urgente para prevenir crisis suprarrenales potencialmente fatales.

La piedra angular del diagnóstico es la medición de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), un intermediario esteroideo que se acumula de forma masiva cuando la enzima 21-hidroxilasa es deficiente. En neonatos, su elevación es tan marcada que una muestra basal (sin estimulación) suele

ser suficiente para confirmar el diagnóstico. Esto se debe a que, en las primeras semanas de vida, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal aún no ha madurado completamente; los niveles basales ya reflejan alteraciones patológicas sin la influencia de ritmos circadianos, que se establecen hacia los 2-3 meses. La inclusión del cortisol es crucial: niveles bajos confirman la deficiencia glucocorticoide y ayudan a diferenciar formas graves de HSC de otras variantes.

Ahora, ¿por qué no realizar inmediatamente una prueba de estimulación con ACTH (opción C)? La cosintropina (ACTH sintética) se emplea en situaciones específicas: cuando los resultados basales son limítrofes, en formas atípicas de HSC, o después del período neonatal inmediato. En las primeras 24-48 horas posparto, la prueba puede dar falsos negativos debido a la inmadurez transitoria de la respuesta suprarrenal. Además, implica un estrés innecesario para el neonato y retrasa el inicio del tratamiento. Solo se indica si la 17-OHP basal es dudosa, midiendo cortisol y 17-OHP antes y después del estímulo.

Analicemos las otras opciones: - **Opción A (11-desoxicortisol y cortisol)**: El 11-desoxicortisol es relevante en el déficit de 11- β -hidroxilasa, la segunda causa de HSC, pero no en el déficit de 21-hidroxilasa, que es más prevalente. Su medición rutinaria en neonatos sin indicadores específicos es ineficiente. - **Opción D (ACTH, cortisol y 17-hidroxipregnenolona)**: La ACTH plasmática tiene utilidad en el monitoreo terapéutico, pero no en el diagnóstico inicial, ya que se eleva secundariamente a la deficiencia de cortisol. La 17-hidroxipregnenolona es un precursor menor

en la vía de los andrógenos, menos específico que la 17-OHP para el déficit de 21-hidroxilasa.

Un aspecto crítico es la interpretación de resultados en contexto neonatal: los valores de 17-OHP y cortisol deben correlacionarse con edad gestacional, peso y hora posparto, ya que varían fisiológicamente. Por ejemplo, prematuros pueden mostrar elevaciones moderadas de 17-OHP sin patología. La confirmación genética del gen CYP21A2 se reserva para casos ambiguos o asesoramiento familiar, no para el diagnóstico agudo.

En resumen, el algoritmo óptimo en neonatos con cribado positivo comprende: (1) medición inmediata de 17-OHP y cortisol basales, (2) estabilización hidroelectrolítica si hay signos de crisis, y (3) prueba de estimulación solo si persiste incertidumbre diagnóstica. Este enfoque equilibra precisión, rapidez y bienestar del paciente, evitando intervenciones invasivas prematuras.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 132 | ID3262

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a neonatología por deshidratación hiponatrémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH: 7,27 (VR: 7,35-

7,45), bicarbonato: 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases - 6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y el abdominal fueron normales. Con estos datos clínicos de la paciente,

Esta paciente no presentaba hipertensión. ¿Qué déficit enzimático cursa con hipertensión arterial?

- A) Déficit de 21-alfa-hidroxilasa
- B) Déficit de 11-beta-hidroxilasa
- C) Déficit de 3-beta-hidroxi-deshidrogenasa
- D) Déficit de 17-20-liasa

Justificación

El déficit de 11-beta-hidroxilasa cursa con hipertensión arterial debido a la acumulación de precursores mineralocorticoides como la 11-desoxicorticosterona, que promueve retención de sodio y expansión del volumen plasmático. En contraste, el déficit de 21-alfa-hidroxilasa (opción A) se asocia con pérdida de sal, hipovolemia e hipotensión, como se evidencia en la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. Los déficits de 3-beta-hidroxi-deshidrogenasa (C) y 17-20-liasa (D) no presentan hipertensión como característica principal, siendo más relevantes en otros contextos metabólicos.

Explicación

La hipertensión arterial en trastornos enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal es un fenómeno fisiopatológico específico vinculado a alteraciones en la síntesis de cortisol y mineralocorticoides. El eje central radica en comprender la vía biosintética de los esteroides suprarrenales. La corteza suprarrenal sintetiza glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos a partir del colesterol mediante una serie de reacciones enzimáticas secuenciales. Cada déficit enzimático genera un perfil bioquímico y clínico distintivo según el punto de bloqueo en esta cascada.

El déficit de 11-beta-hidroxilasa (CYP11B1) ocupa un lugar crítico en este proceso. Esta enzima cataliza la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol y de 11-desoxicorticosterona (DOC) a corticosterona en la zona fasciculada. Su ausencia provoca dos consecuencias fundamentales: primero, disminución del cortisol, que desinhibe la secreción de ACTH hipofisaria, generando hiperplasia suprarrenal e hiperproducción de precursores esteroideos. Segundo, acumulación masiva de DOC, compuesto con potente actividad mineralocorticoide. La DOC se une a receptores de aldosterona en el túbulo renal distal, promoviendo reabsorción de sodio, excreción de potasio e hidrogeniones, y expansión del volumen extracelular. Este mecanismo explica la hipertensión arterial, hipokalemia y alcalosis metabólica características. Adicionalmente, la acumulación de precursores androgénicos como la androstenediona causa virilización prenatal en mujeres, otro hallazgo clave.

Comparativamente, el déficit de 21-alfa-hidroxilasa (CYP21A2) bloquea la conversión de progesterona a 11-desoxicorticosterona y de 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol. Esto resulta en deficiencia grave de aldosterona y cortisol. La ausencia de aldosterona impide la reabsorción de sodio en el túbulo colector renal, desencadenando pérdida de sal, hiponatremia, hiperkalemia y depleción de volumen. Clínicamente, esto se manifiesta como crisis suprarrenales neonatales con hipotensión, shock hipovolémico y riesgo de muerte, como se describe en la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. La virilización está presente, pero la fisiopatología hemodinámica es opuesta a la del déficit de 11-beta-hidroxilasa.

Respecto a los otros déficits: la 3-beta-hidroxideshidrogenasa (HSD3B2) es necesaria para sintetizar todas las clases de esteroides activos. Su déficit causa pérdida de sal grave e hipotensión por deficiencia combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides, junto con ambigüedad genital en ambos sexos. La 17-20-liasa (CYP17A1) participa en la síntesis de andrógenos; su déficit cursa con deficiencia de esteroides sexuales e hipertensión compensatoria por exceso de mineralocorticoides como la 11-desoxicorticosterona, pero este mecanismo es secundario y menos prevalente que en el déficit de 11-beta-hidroxilasa.

El diagnóstico diferencial se basa en perfiles hormonales: en el déficit de 11-beta-hidroxilasa, se observa elevación marcada de DOC, 11-desoxicortisol y andrógenos, con supresión de renina. En contraste, el déficit de 21-alfa-

hidroxilasa muestra aumento de 17-hidroxiprogesterona y renina elevada por hipovolemia. El manejo requiere reposición de glucocorticoides para suprimir la ACTH y antagonistas de mineralocorticoides en casos con hipertensión persistente. La comprensión de estos mecanismos permite no solo responder a la pregunta, sino anticipar complicaciones y guiar terapias dirigidas.

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 133 | ID3263

Caso Práctico:

Niña de 15 días, nacida a término, con peso adecuado a su edad gestacional. Derivada a neonatología por deshidratación hiponatémica grave, regular estado general, mucosas secas y pliegue positivo. Tensión arterial 90/60 mmHg. La paciente no presenta dismorfias. Se realiza una analítica que presenta niveles de sodio 116 mEq/L (VR RN: 133-146), potasio 8,11 mEq/L (VR RN: 3,7-5,9), cloro 86 mEq/L (VR RN: 98-113) y gasometría con pH: 7,27 (VR: 7,35-7,45), bicarbonato: 17 mmol/L (VR: 22-26), Exceso de bases - 6 mmol/L (VR: -2 a 3). Se determina sodio en orina, que está en 112 mEq/L (VR: 54-190) a pesar de la hiponatremia, sin signos de infección. La excreción fraccionada de sodio es 11,6%. Se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal y el abdominal fueron normales. Con estos datos clínicos de la paciente,

Se obtiene un nivel de cortisol de 5,28 mcg/dL y 17-hidroxi-progesterona de 28,6 ng/mL. Qué déficit enzimático esperaríamos encontrar en esta paciente:

- A) Déficit de 17-20-liasa
- B) Déficit de 21-alfa-hidroxilasa
- C) Déficit de 11-beta-hidroxilasa
- D) Déficit de Colesterol desmolasa

Justificación

Los resultados muestran un cortisol bajo (5,28 mcg/dL) y una 17-hidroxi-progesterona marcadamente elevada (28,6 ng/mL). Este perfil bioquímico es característico de un bloqueo en la vía de síntesis de cortisol a nivel de la 21-alfa-hidroxilasa. Cuando esta enzima es deficiente, se acumula el precursor inmediato (17-hidroxi-progesterona) mientras disminuye la producción de cortisol, ya que la conversión de 17-hidroxi-progesterona a 11-desoxicortisol no puede ocurrir. Ningún otro déficit enzimático produce esta combinación específica: el déficit de 17-20-liasa afectaría principalmente a andrógenos, el de 11-beta-hidroxilasa elevaría la 11-desoxicortisol, y el de colesterol desmolasa provocaría déficits globales de todos los esteroides.

Explicación

Profundicemos en la fisiopatología de los errores congénitos de la esteroidogénesis suprarrenal, centrándonos en el patrón bioquímico observado. La glándula suprarrenal sintetiza cortisol a través de una cascada enzimática que transforma el colesterol en hormonas esteroideas activas.

Cada paso depende de enzimas específicas, y su deficiencia genera perfiles hormonales distintivos que permiten el diagnóstico preciso. En este caso, la combinación de cortisol disminuido y 17-hidroxi-progesterona elevada señala inequívocamente un déficit de 21-alfa-hidroxilasa, la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita.

Analicemos primero la vía normal: tras la conversión inicial de colesterol a pregnenolona por la desmolasa, la 17-alfa-hidroxilasa genera 17-hidroxipregnenolona, que luego se convierte en 17-hidroxi-progesterona. Aquí, la 21-alfa-hidroxilasa cataliza la transformación de 17-hidroxi-progesterona en 11-desoxicortisol, precursor inmediato del cortisol. Cuando esta enzima es deficiente, se produce un 'cuello de botella' metabólico: la 17-hidroxi-progesterona se acumula masivamente (como los 28,6 ng/mL observados, muy superiores a valores normales de 0.5-3 ng/mL), mientras la producción de cortisol se colapsa (5,28 mcg/dL está claramente por debajo del rango esperado de 5-25 mcg/dL en situaciones basales). Esta acumulación de precursores desvía la síntesis hacia vías alternativas, generando exceso de andrógenos suprarrenales, lo que explica las manifestaciones clínicas de virilización en mujeres.

Contrastemos esto con otros déficits: Un defecto en la 17-20-liasa impediría la conversión de precursores C21 a andrógenos C19, resultando en hipogonadismo sin elevación de 17-hidroxi-progesterona. El déficit de 11-beta-hidroxilasa acumula 11-desoxicortisol (no medido aquí) y desoxicorticosterona, causando hipertensión por retención

de sodio. La colesterol desmolasa deficiente bloquearía toda la esteroidogénesis desde su inicio, provocando insuficiencia suprarrenal global con pérdida de sal, pero sin elevación de intermediarios como la 17-hidroxi-progesterona.

Las implicaciones clínicas son graves: la deficiencia de cortisol elimina el feedback negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario, llevando a hiperplasia suprarrenal por estimulación continua de ACTH. Esto exacerba la acumulación de precursores androgénicos, causando en niñas ambigüedad genital al nacimiento y en niños pubertad precoz. Más críticamente, la falta de cortisol compromete la respuesta al estrés, predisponiendo a crisis suprarrenales con hipoglucemia, hipotensión y shock. El diagnóstico temprano mediante perfil esteroideo (especialmente 17-hidroxi-progesterona) es vital, ya que el tratamiento con glucocorticoides sustitutivos no solo corrige la deficiencia hormonal, sino que también suprime la ACTH elevada, normalizando la producción de andrógenos y previniendo complicaciones como talla baja final y alteraciones de la pubertad.

La confirmación diagnóstica requiere contexto clínico: en neonatos, valores de 17-hidroxi-progesterona >30 ng/mL son diagnósticos de formas clásicas, mientras niveles entre 10-30 ng/mL pueden indicar formas no clásicas. La prueba de estimulación con ACTH (cosintropina) es útil en casos dudosos, mostrando respuestas exageradas de 17-hidroxi-progesterona post-estímulo. Es crucial recordar que los valores de referencia varían con edad gestacional, peso y edad postnatal, pues el ritmo circadiano del cortisol se

establece gradualmente en los primeros meses de vida. En adultos, este perfil puede asociarse a formas de inicio tardío con manifestaciones como hirsutismo o infertilidad.

Finalmente, el manejo es multidisciplinario: la terapia glucocorticoide debe ajustarse individualmente para suprimir la ACTH sin causar iatrogenia por exceso. En crisis suprarrenales, se requieren dosis de estrés e hidrocortisona parenteral. La monitorización incluye niveles de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona y actividad de la renina plasmática (para evaluar mineralocorticoides), junto con evaluación de crecimiento y desarrollo puberal. Este enfoque integral previene complicaciones agudas y crónicas, permitiendo una esperanza de vida normal con calidad adecuada.

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2017

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 25 | ID3996

En la enfermedad de Graves el autoanticuerpo se dirige a:

- A) Tiroglobulina.
- B) Peroxidasa tiroidea.
- C) Tiroxina.
- D) Receptor de la TSH.

Justificación

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune donde el autoanticuerpo central se dirige específicamente

al receptor de la TSH (TRAb). Estos anticuerpos no son meros marcadores, sino los protagonistas patogénicos: al unirse al receptor, lo estimulan de forma continua, imitando la acción de la TSH. Esto desencadena una producción excesiva de hormonas tiroideas, suprimiendo la TSH endógena pero sin frenar la actividad autoanticuerpo. Aunque otros anticuerpos como anti-TPO o anti-tiroglobulina pueden coexistir, no son responsables directos de la hiperfunción glandular característica de Graves. La opción D es correcta porque el receptor TSH es el único blanco que explica el mecanismo fisiopatológico central.

Explicación

Para comprender profundamente la enfermedad de Graves, debemos analizar su esencia como trastorno autoinmune órgano-específico. Esta entidad representa la causa más frecuente de hipertiroidismo y muestra un claro predominio en mujeres jóvenes. Su núcleo patogénico reside en una respuesta inmune desregulada, donde los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas que producen autoanticuerpos contra antígenos tiroideos. De los tres antígenos principales (tiroglobulina, peroxidasa tiroidea y receptor de TSH), solo el último tiene un papel causal directo en esta enfermedad.

El receptor de TSH es una proteína transmembrana situada en la superficie de los tirocitos, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Su estructura permite la unión de la hormona estimulante del tiroides (TSH), desencadenando una cascada de señalización intracelular mediada por AMP cíclico que estimula la síntesis y liberación de T4 y T3. En la enfermedad de Graves, los

autoanticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) actúan como agonistas: se unen al mismo sitio que la TSH pero de forma incontrolada, activando permanentemente la vía de señalización. Esto provoca tres efectos críticos: (1) hiperproducción hormonal constante, (2) hipertrofia glandular y (3) supresión de la TSH hipofisaria por retroalimentación negativa.

Aquí radica una paradoja fundamental: mientras la TSH endógena se suprime, los TRAb operan independientemente del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, manteniendo la glándula en estado de hiperactividad crónica. Este mecanismo explica por qué pacientes con Graves presentan tiroxina libre elevada con TSH indetectable. Los TRAb no son homogéneos; incluyen subtipos estimulantes (responsables del hipertiroidismo), bloqueantes (más asociados a hipotiroidismo) y neutrales, pero en Graves predominan los primeros.

Ahora contrastemos con los otros anticuerpos mencionados en las opciones. Los anticuerpos anti-tiroglobulina (opción A) y anti-peroxidasa tiroidea (opción B) son frecuentes en enfermedades autoinmunes tiroideas, especialmente en la tiroiditis de Hashimoto. La peroxidasa tiroidea (TPO) es una enzima clave en la organificación del yodo y síntesis hormonal, pero sus anticuerpos no activan la función glandular; por el contrario, suelen asociarse a destrucción celular. La tiroglobulina es el sustrato para la síntesis de T4 y T3, pero sus anticuerpos carecen de efecto estimulador directo. Respecto a la tiroxina (opción C), ni es un autoantígeno relevante ni existen autoanticuerpos contra hormonas tiroideas circulantes en esta patología.

La relevancia clínica de este conocimiento es triple. Primero, explica manifestaciones extratiroideas como la oftalmopatía, ya que el receptor de TSH también se expresa en tejidos orbitarios. Segundo, guía el diagnóstico: la detección de TRAb es específica de Graves y diferencia este hipertiroidismo autoinmune de otras causas como el bocio tóxico nodular. Tercero, tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas; por ejemplo, en embarazadas, los TRAb pueden traspasar la placenta y causar hipertiroidismo fetal, requiriendo monitorización entre las semanas 24-28 de gestación.

En síntesis, la enfermedad de Graves ilustra magistralmente cómo un autoanticuerpo contra un receptor funcional puede convertirse en el efector directo de la patología. Mientras otros anticuerpos como anti-TPO o anti-tiroglobulina sirven como marcadores de autoinmunidad, solo los TRAb explican la tríada característica: hiperfunción glandular, autonomía funcional y desconexión del eje regulador central. Este entendimiento no solo responde la pregunta, sino que proporciona el marco para interpretar las pruebas de laboratorio y las manifestaciones clínicas en la práctica endocrinológica.

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 30 | ID4001

¿Cuál de los siguientes parámetros mediría de forma seriada para evaluar la calidad de un ciclo ováricos en un programa de reproducción asistida?

A) Progesterona y cociente LH/FSH.

B) Hormona FSH.

C) 17 β -estradiol.

D) Antimuleriana.

Justificación

La opción C (17 β -estradiol) es la respuesta correcta porque este parámetro hormonal presenta fluctuaciones dinámicas y predecibles durante todo el ciclo ovárico, lo que permite evaluar secuencialmente el desarrollo folicular, la maduración ovocitaria y la preparación endometrial. A diferencia de otros marcadores como la FSH (que muestra variaciones limitadas fuera del pico basal inicial) o la progesterona (relevante solo en fase lútea), el estradiol ofrece información seriada sobre la progresión folicular desde el reclutamiento hasta la ovulación. Su medición seriada es fundamental en reproducción asistida para ajustar protocolos de estimulación ovárica, determinar el momento óptimo para la inducción de la ovulación y prevenir complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Explicación

Para comprender por qué el 17 β -estradiol es el parámetro idóneo para el monitoreo seriado en ciclos de reproducción asistida, debemos profundizar en la endocrinología del ciclo menstrual y su aplicación clínica. El ciclo ovárico es un proceso orquestado por interacciones precisas entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, donde el estradiol actúa como principal efector y regulador. Su dinámica sérica refleja fielmente la actividad folicular y constituye la piedra angular del seguimiento en tratamientos de fertilidad.

En la fase folicular temprana (días 2-5), los niveles basales de estradiol son bajos (<50 pg/mL), lo que permite evaluar la reserva ovárica junto con la FSH. Pero su verdadero valor diagnóstico emerge al realizar mediciones seriadas: a medida que los folículos se desarrollan bajo la influencia de la FSH, las células de la granulosa convierten los andrógenos en estradiol mediante aromatización. Este incremento progresivo (50-200 pg/mL entre días 5-12) es proporcional al número y tamaño de los folículos dominantes. En programas de estimulación ovárica, este ascenso gradual permite ajustar las dosis de gonadotropinas exógenas para optimizar el reclutamiento folicular sin riesgos de hiperrespuesta.

El evento crítico ocurre cerca del día 14, cuando el folículo dominante alcanza $\approx 18-22$ mm y secreta masivamente estradiol, generando un pico agudo (250-500 pg/mL). Este umbral desencadena retroalimentación positiva sobre la hipófisis, induciendo el pico de LH que provoca la ovulación. En reproducción asistida, identificar este ascenso exponencial es crucial para programar la administración de hCG (análogo de LH), la aspiración folicular o la inseminación. Un error en este timing compromete la calidad ovocitaria.

Tras la ovulación, el descenso brusco del estradiol (por rotura folicular) confirma la liberación del ovocito. Posteriormente, su segundo ascenso (≈ 125 pg/mL en fase lútea media) refleja la funcionalidad del cuerpo lúteo. Este patrón bifásico es exclusivo del estradiol y permite evaluar integralmente la calidad del ciclo: crecimiento folicular, ovulación eficiente y adecuación luteínica.

Ahora contrastemos con las alternativas: La FSH (opción B) tiene utilidad basal en día 3 para evaluar reserva ovárica, pero sus fluctuaciones intra-ciclo son mínimas excepto por un pequeño pico preovulatorio. Su medición seriada no aporta información sobre dinámica folicular. La progesterona (componente de la opción A) solo se eleva significativamente tras la ovulación (fase lútea), siendo inútil para monitorear la fase folicular donde ocurre el desarrollo ovocitario clave. El cociente LH/FSH (opción A) es un marcador estático para síndrome de ovario poliquístico, no dinámico. La hormona antimülleriana (opción D) refleja reserva ovárica primordial pero con escasa variación intra-ciclo.

En la práctica clínica, el seguimiento seriado de estradiol se complementa con ecografía, pero su correlación con el diámetro folicular es tan estrecha ($r=0.89$) que permite reducir el número de ecografías. Además, previene complicaciones: niveles >2000 pg/mL predicen riesgo de hiperestimulación, mientras que ascensos lentos indican pobre respuesta que requiere ajuste terapéutico. Es importante considerar limitaciones analíticas: los ensayos deben tener sensibilidad ≤ 20 pg/mL y precisión en rango bajo, ya que variaciones de 50 pg/mL son clínicamente relevantes. Los métodos inmunométricos modernos solventan estos desafíos.

En síntesis, el estradiol es el 'termómetro endocrino' del ciclo por su cinética predecible: su ascenso folicular marca el crecimiento ovocitario, su pico anuncia la madurez folicular, su caída confirma ovulación, y su recuperación luteínica valida la preparación endometrial. Ningún otro marcador

ofrece este mapa hormonal secuencial, haciendo de su medición seriada una herramienta insustituible para optimizar resultados en reproducción asistida.

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 87 | ID4058

La principal utilidad clínica del test de la TRH es,

- A) Comprobación del estado eutiroideo.
- B) Diagnóstico diferencial de un adenoma autónomo productor de TSH.
- C) Diagnóstico diferencial de hipotiroidismo primario, secundario y terciario.
- D) Control de la terapia con hormonas tiroideas en el carcinoma medular de tiroides.

Justificación

El test de la Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH) se utiliza fundamentalmente para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. En el diagnóstico diferencial de hipotiroidismo, permite distinguir entre el origen primario (fallo tiroideo), secundario (disfunción hipofisaria) y terciario (disfunción hipotalámica) mediante la evaluación de la respuesta de la TSH tras la administración de TRH. Esta aplicación es específica y crítica, ya que otras pruebas como la TSH basal o T4 libre no pueden diferenciar por sí solas estas variantes. Las demás opciones no corresponden a la utilidad principal de esta prueba: el estado eutiroideo se evalúa con TSH basal, los adenomas autónomos requieren

otras metodologías, y el carcinoma medular se monitoriza con marcadores específicos como la calcitonina.

Explicación

El test de la Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH) es una herramienta diagnóstica esencial en endocrinología para evaluar la regulación de la función tiroidea. Su principal aplicación reside en el diagnóstico diferencial de las causas de hipotiroidismo, donde permite distinguir con precisión entre el hipotiroidismo primario, secundario y terciario. Esta distinción es crucial porque cada tipo requiere un manejo clínico radicalmente diferente.

Comencemos por comprender la fisiología subyacente. La TRH es un tripéptido producido en el hipotálamo que estimula la hipófisis anterior para secretar TSH. A su vez, la TSH regula la producción de hormonas tiroideas (T4 y T3). Este eje hipotálamo-hipófisis-tiroides funciona bajo un sistema de retroalimentación negativa: cuando las hormonas tiroideas están bajas, el hipotálamo aumenta la liberación de TRH, lo que estimula la hipófisis a producir más TSH, incrementando así la síntesis de T4/T3. Cuando estas hormonas tiroideas alcanzan niveles adecuados, suprimen la liberación de TRH y TSH.

El test de TRH explora este eje mediante la administración intravenosa de TRH sintética y la medición seriada de los niveles de TSH antes y después de la estimulación (generalmente a los 15, 30 y 60 minutos). Los patrones de respuesta permiten identificar la localización de la disfunción:

1. **Hipotiroidismo primario (fallo tiroideo):** La glándula tiroidea no responde a la TSH. Los niveles basales de TSH están elevados, y la administración de TRH produce una respuesta exagerada de TSH (mayor aumento porcentual y sostenido). Esto ocurre porque la falta de hormonas tiroideas elimina la retroalimentación negativa, permitiendo una hiperrespuesta hipofisaria.
2. **Hipotiroidismo secundario (disfunción hipofisaria):** La hipófisis no puede secretar TSH adecuadamente. Los niveles basales de TSH son bajos o inapropiadamente normales, y tras la administración de TRH hay una respuesta ausente o muy disminuida (menor al 50% del aumento basal). Esto indica daño en las células tirotróficas hipofisarias.
3. **Hipotiroidismo terciario (disfunción hipotalámica):** El hipotálamo no produce suficiente TRH. Los niveles basales de TSH pueden ser normales o ligeramente bajos, pero la respuesta a la TRH administrada muestra un patrón característico: el pico de TSH se retrasa (habitualmente a los 60 minutos en lugar de 15-30) y puede ser más sostenido. Esto refleja una desensibilización de las células hipofisarias por la falta crónica de estimulación hipotalámica.

Esta prueba es insustituible en estos escenarios porque las mediciones aisladas de TSH y T4 libre no pueden discriminar entre hipotiroidismos centrales (secundario/terciario). Por ejemplo, ambos presentan TSH baja y T4 baja, pero el test de TRH revela si el defecto está en la hipófisis o el

hipotálamo. Además, es útil en casos de 'TSH inapropiadamente normal' cuando las hormonas tiroideas son bajas, situación que siempre sugiere patología central.

Es importante contrastar esta utilidad con otras aplicaciones mencionadas en las opciones incorrectas. El test de TRH no se emplea para confirmar estado eutiroideo (la TSH basal es suficiente), ni para diagnosticar adenomas autónomos productores de TSH (que requieren estudios de supresión hormonal o imágenes). Tampoco tiene relación con el carcinoma medular de tiroides, que se monitoriza con calcitonina y antígeno carcinoembrionario.

La interpretación del test requiere considerar ciertas limitaciones. Algunos fármacos (glucocorticoides, dopamina) pueden suprimir la respuesta, y pacientes con hipertiroidismo subclínico muestran respuestas aplanadas. En la resistencia periférica a hormonas tiroideas, se observa una respuesta paradójicamente normal o aumentada de TSH a pesar de T4 elevada. La prueba ha perdido uso rutinario por el desarrollo de ensayos ultrasensibles de TSH, pero mantiene su valor en el diagnóstico de hipotiroidismos centrales y la evaluación de reserva hipofisaria.

En resumen, el test de TRH es una prueba dinámica que explora la reserva funcional del eje tiroideo. Su papel en el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo es fundamental para dirigir terapias específicas: reemplazo tiroideo en el primario, glucocorticoides y manejo de panhipopituitarismo en el secundario, y terapias dirigidas al hipotálamo en el terciario. Esta aplicación demuestra cómo las pruebas de estimulación hormonal permiten desentrañar la compleja

fisiopatología endocrina cuando las determinaciones basales resultan insuficientes.

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 88 | ID4059

No es cierto acerca de las hormonas tiroideas,

- A) Se almacena en el tiroides.
- B) El 80% de la T3 circulante procede de la conversión periférica de T4 y el resto de la síntesis y excreción de la glándula tiroidea.
- C) La medición de las concentraciones de hormona tiroidea libre es de gran valor diagnóstico debido a que la mayoría de la hormona tiroidea circulante se encuentra libre.
- D) La presencia de niveles adecuados de hormonas tiroideas es necesaria para el normal desarrollo del embarazo e imprescindible para la maduración neurológica fetal.

Justificación

La opción C es incorrecta porque afirma que la mayoría de la hormona tiroidea circulante se encuentra libre, lo cual contradice la evidencia científica. En realidad, más del 99% de las hormonas tiroideas (T4 y T3) están unidas a proteínas transportadoras como la TBG, albúmina y transtiretina. Solo una fracción mínima (0.04% para T4 y 0.4% para T3) circula en forma libre y biológicamente activa. Precisamente por esta baja proporción de hormona libre, su medición es diagnósticamente valiosa, ya que refleja la fracción

hormonal fisiológicamente activa independientemente de las variaciones en las proteínas transportadoras.

Explicación

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son moléculas fundamentales para el metabolismo celular, el desarrollo neurológico y la homeostasis energética. Su dinámica circulatoria y mecanismo de acción presentan características únicas que son esenciales para comprender su evaluación diagnóstica.

Al ser secretadas por la glándula tiroides, estas hormonas ingresan al torrente sanguíneo donde inmediatamente se unen a proteínas transportadoras específicas. Tres proteínas cumplen esta función: la globulina fijadora de tiroxina (TBG), que exhibe la mayor afinidad; la albúmina, con menor afinidad pero alta concentración; y la transtiretina (TTR). Esta unión no es trivial: más del 99.96% de la T4 total y más del 99.6% de la T3 total están ligadas a estas proteínas. Solo 0.04% de T4 y 0.4% de T3 permanecen en estado libre. Esta fracción libre es crucial porque representa la porción biológicamente activa capaz de difundirse a través de las membranas celulares y unirse a receptores nucleares para regular la expresión génica.

La razón de esta elevada unión proteica radica en la hidrofobicidad de las hormonas tiroideas. Al ser moléculas lipofílicas, requieren transportadores para mantenerse solubles en el plasma sanguíneo. La TBG, en particular, actúa como un reservorio dinámico que previene la eliminación renal rápida y asegura una liberación gradual a los tejidos. Sin embargo, esta unión varía fisiológicamente:

durante el embarazo, los niveles de TBG aumentan hasta un 182% respecto al estado no gestante, elevando artificialmente las concentraciones de hormona total sin que ello implique mayor actividad biológica.

Aquí reside el valor diagnóstico de medir las hormonas libres (FT4 y FT3). Dado que las concentraciones totales (T4 y T3) dependen de las proteínas transportadoras —cuya producción puede alterarse por factores genéticos, fármacos, enfermedades hepáticas o estados fisiológicos como el embarazo—, solo la fracción libre refleja con precisión el estado funcional tiroideo. Por ejemplo, en una mujer embarazada con niveles elevados de TBG, la T4 total puede aumentar sin indicar hipertiroidismo real, mientras que la FT4 permanece estable o incluso disminuye levemente en el segundo y tercer trimestre.

La medición de hormonas libres enfrenta desafíos técnicos debido a su concentración ultrabaja. Los métodos convencionales de inmunoensayo pueden verse interferidos por cambios en las proteínas transportadoras o autoanticuerpos. Por ello, las técnicas de referencia emplean diálisis de equilibrio o ultrafiltración para separar físicamente la fracción libre antes de cuantificarla mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS), especialmente en contextos críticos como el embarazo.

Respecto a las otras opciones: – La afirmación A es correcta porque el tiroides almacena hormonas en el coloide folicular como parte de la tiroglobulina yodada. – La B es precisa: el 80% de la T3 circulante deriva de la desyodación

periférica de T4 en tejidos como hígado y riñón, no de secreción tiroidea directa. – La D es válida: las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo neurológico fetal, ya que el eje tiroideo fetal opera independientemente desde el primer trimestre.

En síntesis, la evaluación de la función tiroidea requiere comprender la relación dialéctica entre las fracciones unida y libre. La fracción libre, aunque mínima, es la llave maestra de la actividad metabólica, y su medición es indispensable precisamente porque la inmensa mayoría de la hormona circulante está secuestrada por proteínas, no liberada. Este principio explica por qué los métodos para FT4 y FT3, a pesar de su complejidad técnica, son superiores a las determinaciones de hormona total en la práctica clínica.

Análisis Clínicos – Andalucía (2017) – Pregunta 95 | ID4066

Una de las siguientes hormonas se encuentra particularmente implicada en el aumento de la espermatogénesis al estimular las células de Sertoli,

- A) Hormona foliculoestimulante (FSH).
- B) Hormona luteinizante (LH).
- C) Tirotropina (TSH).
- D) Hormona del crecimiento (GH).

Justificación

La respuesta correcta es la hormona foliculoestimulante (FSH) porque esta hormona actúa directamente sobre receptores específicos en las células de Sertoli de los

túbulos seminíferos testiculares. La unión de la FSH a sus receptores desencadena la síntesis de proteínas esenciales para la espermatogénesis, como la proteína de unión a andrógenos (ABP) y la inhibina B. Además, potencia la expresión de receptores de andrógenos en estas células, creando un ambiente sinérgico con la testosterona que permite la maduración eficiente de los espermatozoides. Ninguna otra hormona mencionada (LH, TSH o GH) tiene esta acción directa y específica sobre las células de Sertoli.

Explicación

Para comprender por qué la FSH es la hormona clave en la estimulación de las células de Sertoli y la espermatogénesis, debemos explorar la intrincada orquestación hormonal del sistema reproductor masculino. La espermatogénesis es un proceso biológico complejo que transforma células germinales inmaduras en espermatozoides funcionales, y depende críticamente de la interacción coordinada entre el eje hipotálamo-hipófisis-testicular y las células somáticas testiculares.

Comencemos con la arquitectura celular del testículo. Los túbulos seminíferos albergan dos tipos celulares fundamentales: las células de Sertoli y las células germinales. Las células de Sertoli actúan como 'células nodriza', proporcionando soporte estructural, nutrición y un microambiente regulado para el desarrollo de los espermatozoides. Su función es tan crucial que sin su participación activa, la espermatogénesis se detendría. Aquí es donde la FSH despliega su papel protagonista. Secretada por las células gonadotropas de la adenohipófisis, la FSH viaja por el torrente sanguíneo hasta unirse a receptores

específicos de alta afinidad localizados exclusivamente en la membrana de las células de Sertoli. Esta unión hormona-receptor activa una cascada de señalización intracelular que desencadena tres eventos fundamentales:

Primero, estimula la síntesis de la proteína de unión a andrógenos (ABP). Esta proteína actúa como un 'carrier' molecular que captura testosterona y dihidrotestosterona, concentrándolas en la luz de los túbulos seminíferos. Sin la ABP, la testosterona se difundiría fuera del testículo, pero gracias a ella, se mantiene una concentración local extraordinariamente elevada (hasta 100 veces mayor que en sangre), creando el ambiente hormonal óptimo para las etapas finales de la maduración espermática.

Segundo, la FSH induce la expresión de receptores de andrógenos en las propias células de Sertoli. Este es un punto crucial de integración hormonal: al aumentar la sensibilidad de estas células a la testosterona, se establece una potente sinergia entre el sistema FSH (de origen hipofisario) y la testosterona (producida por las células de Leydig bajo estímulo de la LH). La testosterona sola es necesaria pero insuficiente para completar la espermatogénesis; requiere de la 'preparación' del ambiente por la FSH para ejercer su acción plena.

Tercero, la FSH promueve la producción de inhibina B por las células de Sertoli. Esta hormona peptídica no solo participa en la regulación retroalimentaria negativa de la FSH a nivel hipofisario, sino que también actúa localmente como factor paracrino modulando la actividad de las células germinales adyacentes.

Ahora contrastemos este mecanismo con las otras hormonas mencionadas. La hormona luteinizante (LH), aunque esencial para la espermatogénesis, actúa sobre un blanco completamente distinto: las células de Leydig intersticiales. Su función es estimular la producción de testosterona, que luego difunde hacia los túbulos seminíferos. Sin embargo, sin la acción previa de la FSH sobre las células de Sertoli, esta testosterona no podría ejercer su efecto óptimo sobre las células germinales. Es una colaboración necesaria pero jerárquica: la FSH prepara el terreno celular para que la testosterona actúe.

La tirotropina (TSH) queda completamente fuera de este sistema. Como reguladora principal de la glándula tiroides, su papel se limita a estimular la producción de hormonas tiroideas (T3 y T4), que si bien influyen indirectamente en el metabolismo general, no interactúan con receptores en células testiculares ni participan en la espermatogénesis directa.

La hormona del crecimiento (GH) presenta un caso más matizado. Sí existe evidencia de que participa en el metabolismo testicular general y en la proliferación temprana de espermatogonias. De hecho, su deficiencia severa puede asociarse con infertilidad. Pero su mecanismo es difuso y sistémico: actúa principalmente a través de la estimulación del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), que promueve la división celular en múltiples tejidos. Jamás se ha descrito un receptor específico de GH en células de Sertoli, ni un efecto directo sobre la síntesis de ABP o inhibina. Su papel es permisivo y de soporte

metabólico, no específico ni determinante como el de la FSH.

Profundicemos en la dimensión temporal de la acción hormonal. La espermatogénesis humana dura aproximadamente 74 días y atraviesa tres fases: proliferación de espermatogonias, meiosis para formar espermátides y espermiogénesis (transformación en espermatozoides). La FSH es particularmente crítica en las fases finales. Durante la espermiogénesis, las espermátides deben reorganizar su citoplasma, condensar su ADN y desarrollar el flagelo, procesos que dependen de factores de maduración secretados por las células de Sertoli bajo estímulo de FSH. Experimentos clásicos de inmunoneutralización demuestran que al bloquear la FSH, la espermatogénesis se detiene justo antes de la formación de espermatozoides maduros, evidenciando su papel insustituible en la fase final.

La regulación de todo este sistema es un prodigio de retroalimentación precisa. Las propias células de Sertoli, activadas por la FSH, secretan inhibina B que viaja hasta la hipófisis para suprimir selectivamente la producción de FSH (retroalimentación negativa). Simultáneamente, la testosterona producida por las células de Leydig inhibe la secreción de LH y de GnRH hipotalámica. Este doble circuito garantiza que la producción espermática se ajuste a las necesidades fisiológicas: si los túbulos están repletos de espermatozoides en desarrollo, la inhibina frena la FSH; si la testosterona es excesiva, se reduce la LH. Es un equilibrio dinámico donde la FSH opera como el director principal de la orquesta celular en los túbulos seminíferos.

En el contexto clínico, esta especificidad explica por qué en tratamientos de infertilidad masculina por hipogonadismo hipogonadotrófico, se administra FSH exógena para restaurar específicamente la espermatogénesis, mientras que la LH se usa para normalizar la producción de testosterona. Administrar solo testosterona exógena incluso suprimiría la espermatogénesis al inhibir el eje, mientras que la FSH directa puede estimularla incluso en ausencia de LH en algunos casos, gracias a la capacidad de las células de Sertoli de utilizar andrógenos circulantes.

En síntesis, la FSH es la llave maestra que abre la puerta a la espermatogénesis funcional al actuar sobre el centro de control de los túbulos seminíferos: las células de Sertoli. Su acción específica en la síntesis de ABP, la potenciación de los receptores androgénicos y la producción de inhibina crea un microambiente único donde las células germinales pueden completar su transformación en espermatozoides. Ninguna otra hormona hipofisaria posee esta combinación de especificidad celular, mecanismos moleculares directos y funciones integradoras esenciales para la espermatogénesis eficiente.

Análisis Clínicos – Andalucía (2017) – Pregunta 147 | ID4118

¿En cuál de los siguientes casos podemos encontrar hipernatremia?

- A) Addison o hipoadosteronismo primario.
- B) Hiperglucemia.

C) Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

D) Síndrome de Conn o hiperaldosteronismo primario.

Justificación

La hipernatremia (>150 mmol/L) ocurre cuando la ganancia de sodio supera la de agua (forma hipervolémica) o cuando la pérdida de agua excede la de sodio (forma hipovolémica). El síndrome de Conn o hiperaldosteronismo primario, caracterizado por una producción autónoma y excesiva de aldosterona, promueve la reabsorción renal de sodio. Esto conduce a retención de sodio y expansión del volumen extracelular, generando hipernatremia hipervolémica. Por el contrario, el hipoaldosteronismo (Addison) causa pérdida de sodio e hiponatremia; la hiperglucemia diluye el sodio sérico (hiponatremia hipertónica); y el SIADH produce retención de agua libre con hiponatremia dilucional.

Explicación

La hipernatremia, definida como una concentración sérica de sodio superior a 150 mmol/L, representa un estado de hiperosmolalidad plasmática que induce deshidratación celular. Este fenómeno ocurre cuando el balance entre el sodio y el agua corporal se altera, ya sea por exceso de sodio o por déficit de agua. Para comprender su relación con diversas patologías, debemos analizar los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

El sodio es el catión dominante en el líquido extracelular y su concentración determina la osmolalidad plasmática. La regulación de este electrolito depende críticamente de la

aldosterona, hormona mineralocorticoide sintetizada en la corteza suprarrenal. La aldosterona actúa en el túbulo distal renal promoviendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e hidrogeniones. Cuando este sistema se altera, surgen trastornos electrolíticos específicos.

En el hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn), existe una producción autónoma y sostenida de aldosterona, independiente del sistema renina-angiotensina. Esto conduce a una retención excesiva de sodio en los túbulos renales, acompañada de expansión del volumen plasmático, hipertensión arterial y pérdida urinaria de potasio (hipopotasemia). La acumulación desproporcionada de sodio respecto al agua genera hipernatremia hipervolémica, donde el exceso de sodio no es compensado por un aumento paralelo en el agua corporal.

Contrastemos esto con otras condiciones mencionadas en las opciones. En la enfermedad de Addison (hipoaldosteronismo primario), la deficiencia de aldosterona provoca pérdida renal de sodio (natriuresis), depleción de volumen e hiponatremia. La hiperglucemia severa induce un fenómeno de translocación osmótica: la glucosa elevada actúa como osmol activo que atrae agua del espacio intracelular al extracelular, diluyendo la concentración de sodio y causando hiponatremia hipertónica. Finalmente, el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se caracteriza por liberación no regulada de hormona antidiurética, lo que conduce a retención de agua libre, expansión del volumen extracelular

sin edema, dilución del sodio sérico e hiponatremia hipotónica euvolémica.

Un aspecto crucial es la clasificación fisiopatológica de la hipernatremia. En su variante hipervolémica, el aumento absoluto de sodio corporal supera la capacidad de dilución acuosa, como ocurre en el hiperaldosteronismo o tras administración de soluciones salinas hipertónicas. En la forma hipovolémica, predomina la pérdida de agua sobre la de sodio, observada en diabetes insípida o pérdidas insensibles excesivas. En todos los casos, la hiperosmolalidad resultante provoca salida de agua de las células, generando deshidratación celular que afecta especialmente al sistema nervioso central, manifestándose con alteraciones neurológicas como letargo, convulsiones o coma.

La evaluación clínica de la hipernatremia requiere siempre determinar el estado volumétrico del paciente. En el hiperaldosteronismo primario, la hipervolemia se evidencia por hipertensión arterial, edemas periféricos y supresión de renina. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de aldosterona elevada con renina suprimida, una firma bioquímica distintiva. El tratamiento debe abordar tanto la corrección gradual del sodio sérico (para evitar mielinolisis pontina) como la causa subyacente, que en este caso implica antagonistas de aldosterona o cirugía suprarrenal según la etiología.

En síntesis, la hipernatremia no es una entidad homogénea sino la expresión final de desequilibrios complejos en la homeostasis hidrosalina. Su asociación con el

hiperaldosteronismo primario ilustra perfectamente cómo el exceso de mineralocorticoides altera el eje renina-angiotensina-aldosterona, llevando a una acumulación patológica de sodio. Este conocimiento es esencial no solo para responder preguntas de test, sino para comprender la interacción íntima entre hormonas, electrolitos y función renal en la práctica clínica.

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 148 | ID4119

Respecto al seguimiento del tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos en la mujer embarazada

- A) La finalidad es mantener la concentración de T4L en la zona intermedia del intervalo de referencia de la mujer no gestante.
- B) La finalidad es mantener la concentración de TSH en el límite superior o justo por encima del intervalo de referencia de la mujer no gestante.
- C) En las mujeres gestantes está contraindicado el uso de fármacos antitiroideos.
- D) La finalidad es mantener la concentración de T4L en el límite superior o justo por encima del intervalo de referencia de la mujer no gestante.

Justificación

La respuesta correcta es la D porque durante el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo con antitiroideos, el objetivo primordial es prevenir el hipotiroidismo fetal. Mantener la T4 libre (T4L) en el límite superior o ligeramente por encima del rango de referencia de mujeres no

gestantes compensa dos factores clave: primero, los fármacos antitiroideos cruzan la placenta y pueden suprimir excesivamente la función tiroidea fetal; segundo, los cambios fisiológicos del embarazo (como el aumento de TBG y la acción placentaria) disminuyen naturalmente la T4L materna en el segundo y tercer trimestre. Este enfoque minimiza riesgos como el retraso del crecimiento intrauterino, mientras evita la sobreestimulación tiroidea fetal por anticuerpos maternos. La TSH no es un marcador confiable debido a su supresión fisiológica por la hCG en el primer trimestre.

Explicación

El manejo del hipertiroidismo en el embarazo, particularmente en casos de enfermedad de Graves, requiere una comprensión profunda de los cambios fisiológicos y los riesgos terapéuticos. Durante la gestación, la función tiroidea experimenta adaptaciones significativas. La gonadotropina coriónica humana (hCG), cuya subunidad alfa es idéntica a la de la TSH, estimula el receptor tiroideo materno durante el primer trimestre. Esto provoca un aumento transitorio de la T4 libre (FT4) y una supresión fisiológica de la TSH, que frecuentemente desciende justo por debajo del límite inferior del rango de referencia. Simultáneamente, los estrógenos elevados inducen un incremento progresivo de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), que alcanza hasta un 182% de los valores basales al final del embarazo. Aunque esto eleva las hormonas tiroideas totales (T4 y T3), la FT4 disminuye gradualmente en el segundo y tercer trimestre.

debido a mecanismos como la actividad de la desyodasa placentaria tipo 3, que acelera el metabolismo de la tiroxina.

El tratamiento con antitiroideos como tiamazol o propiltiouracilo introduce un delicado equilibrio terapéutico. Estos fármacos atraviesan la placenta y pueden inhibir la función tiroidea fetal, cuyo desarrollo es crítico a partir del final del primer trimestre cuando el eje tiroideo fetal opera independientemente. Un control excesivamente estricto del hipertiroidismo materno, buscando valores normales o bajos de FT4, conlleva un riesgo sustancial de hipotiroidismo fetal, asociado a complicaciones como bocio fetal, restricción del crecimiento intrauterino y alteraciones del neurodesarrollo. Por otro lado, un control insuficiente expone al feto al paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb), que pueden desencadenar hipertiroidismo neonatal con taquicardia, insuficiencia cardíaca y mortalidad de hasta el 30%.

La monitorización bioquímica debe adaptarse a estos desafíos. La TSH pierde utilidad como marcador primario durante el embarazo debido a su variabilidad fisiológica: suprimida en el primer trimestre por la hCG y con leve elevación posterior. Los inmunoensayos de FT4 también enfrentan limitaciones técnicas durante la gestación por interferencias con la TBG elevada y la albúmina disminuida. Por ello, el consenso terapéutico prioriza la FT4 como parámetro clave, utilizando como referencia los rangos de mujeres no gestantes por razones prácticas. Mantener la FT4 en el límite superior o ligeramente por encima de este rango (opción D) crea un 'colchón de seguridad' que contrarresta tres fenómenos: 1) La disminución fisiológica de

FT4 en etapas avanzadas del embarazo, 2) El riesgo de hipotiroidismo iatrogénico por dosificación excesiva de antitiroideos, y 3) La necesidad de preservar reserva tiroidea suficiente para el feto.

Este enfoque se complementa con la medición de TRAb entre las semanas 24-28 de gestación, ya que estos anticuerpos predicen el riesgo de disfunción tiroidea fetal. El seguimiento requiere mediciones seriadas cada 4-6 semanas, ajustando dosis al mínimo efectivo. Es crucial enfatizar que la meta no es normalizar los valores maternos según estándares no gestantes, sino optimizar un equilibrio donde la madre tenga control sintomático adecuado sin comprometer el desarrollo fetal. La opción A (FT4 en zona intermedia) aumentaría el riesgo de hipotiroidismo fetal, mientras que la B (TSH elevada) ignora su falta de confiabilidad en este contexto. Finalmente, la opción C es incorrecta: los antitiroideos no están contraindicados, aunque el propiltiouracilo se prefiere en el primer trimestre por menor riesgo teratogénico.

En síntesis, el manejo exitoso requiere integrar la fisiología tiroidea gestacional, la farmacología transplacentaria y la vigilancia fetal. El objetivo terapéutico refleja un compromiso científico entre control metabólico materno y seguridad fetal, donde la FT4 es el faro guía en un mar de cambios hormonales dinámicos.

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2007

Análisis Clínicos - Andalucía (2007) - Pregunta 23 | ID4983

Una hipernatremia acompañada de una osmolaridad urinaria baja es característico de:

- A) Diabetes insípida
- B) Hiperaldosteronismo
- C) Deshidratación
- D) Síndrome de secreción inadecuada de ADH

Justificación

La combinación de hipernatremia (>150 mmol/L) y osmolaridad urinaria baja es un hallazgo patognomónico de la diabetes insípida. Esto ocurre porque existe un déficit absoluto o funcional de la hormona antidiurética (ADH), lo que impide la reabsorción de agua en los túbulos renales. Como resultado, el riñón excreta grandes volúmenes de orina diluida (baja osmolaridad) a pesar de la elevada concentración de sodio en sangre, ya que el agua no se retiene adecuadamente. En contraste, otras condiciones como el hiperaldosteronismo o la deshidratación simple activarían la ADH, produciendo orina concentrada, mientras que el SIADH siempre cursa con hiponatremia.

Explicación

Para comprender por qué esta combinación de hallazgos apunta inequívocamente a la diabetes insípida, debemos explorar la fisiología de la osmorregulación y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Empecemos recordando que el sodio sérico es el principal determinante

de la osmolalidad plasmática. Cuando esta supera 285 mOsm/kg, los osmorreceptores hipotalámicos desencadenan dos respuestas coordinadas: la sed (para aumentar la ingesta hídrica) y la liberación de ADH desde la neurohipófisis. La ADH actúa sobre los túbulos colectores renales insertando acuaporinas-2 en las membranas celulares, permitiendo la reabsorción de agua libre hacia el intersticio hiperosmótico de la médula renal. Este proceso concentra la orina y diluye el plasma, normalizando así la osmolalidad.

La hipernatremia (>150 mmol/L) representa siempre un estado de hiperosmolalidad plasmática que induce deshidratación celular, particularmente peligrosa en neuronas. Ahora bien, la clave diagnóstica reside en la respuesta renal: una osmolaridad urinaria baja (<300 mOsm/kg) en este contexto indica que el riñón no está concentrando la orina a pesar del estímulo osmótico. Esto solo ocurre cuando falla el eje ADH-riñón. En la diabetes insípida central, hay deficiencia en la síntesis o secreción de ADH; en la nefrogénica, existe resistencia tubular a su acción. En ambos casos, los túbulos no reabsorben agua, produciendo poliuria de orina diluida. Si la ingesta hídrica no compensa las pérdidas (frecuente en ancianos o pacientes inconscientes), se desarrolla hipernatremia.

Contrastemos esto con las otras opciones: En el hiperaldosteronismo primario (opción B), el exceso de aldosterona causa retención de sodio y agua, generando hipernatremia hipervolémica, pero con ADH intacta que concentra la orina. En la deshidratación hipovolémica (opción C), la pérdida de agua activa potentes estímulos

para la liberación de ADH, resultando en orina muy concentrada (osmolaridad >500 mOsm/kg). Finalmente, el SIADH (opción D) representa el extremo opuesto: exceso de ADH causa retención patológica de agua, diluyendo el sodio sérico (hiponatremia) mientras la orina permanece inapropiadamente concentrada.

El diagnóstico diferencial se afina con la prueba de deshidratación: en la diabetes insípida, la privación hídrica no logra aumentar la osmolalidad urinaria, pero la administración de desmopresina (análogo de ADH) normaliza la concentración urinaria solo en la forma central. Esta distinción es terapéuticamente crucial: mientras la DI central responde a desmopresina, la nefrogénica requiere diuréticos tiazídicos y restricción de sodio. La gravedad neurológica de la hipernatremia no tratada subraya la importancia de reconocer este patrón bioquímico característico: hipernatremia + orina diluida = fallo en la concentración renal por alteración del eje ADH.

Análisis Clínicos - Andalucía (2007) - Pregunta 29 | ID4989

Una aldosterona baja con renina alta es característica de:

- A) Nefropatía diabética
- B) Déficit congénito de la aldosterona sintasa
- C) Resistencia periférica a la acción de la aldosterona
- D) LUES

Justificación

La combinación de aldosterona baja con renina alta indica una falla primaria en la producción de aldosterona a pesar de un estímulo adecuado del sistema renina-angiotensina. El déficit congénito de aldosterona sintasa (opción B) encaja perfectamente en este perfil, ya que implica un defecto genético en la enzima responsable de sintetizar aldosterona. Esto genera una respuesta compensatoria del riñón, que detecta la pérdida de sodio y la hipovolemia, liberando renina en exceso para intentar activar la producción de aldosterona, aunque sin éxito debido al defecto enzimático. Por el contrario, en la nefropatía diabética (A) predomina un hipoaldosteronismo con renina baja, mientras que en la resistencia periférica a la aldosterona (C) se observa aldosterona elevada.

Explicación

Para comprender por qué una aldosterona baja con renina alta es característica del déficit congénito de aldosterona sintasa, debemos explorar la fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sus alteraciones patológicas. Comencemos recordando que el SRAA es un eje hormonal esencial para mantener la homeostasis de sodio, potasio, volumen extracelular y presión arterial. La renina, producida por las células yuxtaglomerulares renales, actúa como el detonante inicial de este sistema. Se libera en respuesta a tres estímulos clave: 1) disminución de la presión de perfusión renal, 2) reducción de la concentración de sodio en el túbulo distal, y 3) activación del sistema nervioso simpático. La renina convierte el angiotensinógeno hepático en angiotensina I, que luego es transformada en

angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en los pulmones.

La angiotensina II tiene dos funciones cruciales: es un potente vasoconstrictor que eleva la presión arterial y, al mismo tiempo, estimula la zona glomerular de la corteza suprarrenal para producir aldosterona. Esta última hormona mineralocorticoide actúa en los túbulos renales distales, promoviendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e iones hidrógeno. En condiciones normales, existe un delicado equilibrio de retroalimentación negativa: cuando la aldosterona aumenta, se expande el volumen extracelular, lo que inhibe la liberación de renina. Por el contrario, si la aldosterona es insuficiente, se pierde sodio, disminuye el volumen plasmático y se estimula la secreción de renina.

Ahora, cuando encontramos el patrón aldosterona baja/renina alta, estamos ante un fracaso en la respuesta final del SRAA. El organismo detecta hipovolemia (por pérdida de sodio) y responde liberando renina, pero la aldosterona no aumenta como debería. Esto ocurre específicamente en el déficit congénito de aldosterona sintasa, un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen CYP11B2. Esta enzima es responsable de los pasos finales de la síntesis de aldosterona, particularmente la conversión de corticosterona a aldosterona mediante 18-hidroxilación y 18-oxidación. Al estar defectuosa, la corteza suprarrenal no puede producir aldosterona, aunque la producción de otras hormonas como el cortisol permanece intacta.

Los recién nacidos con esta condición presentan crisis de pérdida salina: vómitos, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La renina se eleva marcadamente como intento compensatorio para estimular la producción de aldosterona, pero esta respuesta es ineficaz debido al bloqueo enzimático. Este perfil hormonal es diagnóstico y lo diferencia claramente de otras entidades:

- En la nefropatía diabética (opción A), el problema central es un defecto en la liberación de renina debido a daño del aparato yuxtaglomerular, lo que conduce a un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Aquí ambos componentes están bajos.
- En la resistencia periférica a la aldosterona o pseudohipoaldosteronismo (opción C), hay una incapacidad de los receptores mineralocorticoides para responder a la aldosterona. El organismo compensa aumentando tanto la renina como la aldosterona, resultando en niveles elevados de ambas.
- La opción D (LUES, sífilis congénita) carece de asociación fisiopatológica con este perfil hormonal.

Un aspecto clave es que el déficit de aldosterona sintasa se confirma mediante pruebas de estimulación: ni la restricción de sodio ni la administración de angiotensina II logran aumentar la aldosterona, a pesar de la renina elevada. El tratamiento con fludrocortisona (un mineralocorticoide sintético) corrige las anomalías electrolíticas y suprime la renina, confirmando el diagnóstico.

En contraste, el hipoadosteronismo hiperreninémico adquirido (mencionado en el contexto) comparte el perfil de aldosterona baja/renina alta, pero ocurre en enfermedades críticas o postquirúrgicas por disfunción aguda de la glándula suprarrenal, no por un defecto genético. El déficit congénito es una causa rara pero importante en neonatología, donde el reconocimiento temprano del perfil hormonal salva vidas. Este caso ilustra cómo la interpretación integrada de la aldosterona y la renina permite localizar la falla en el SRAA: renina alta indica que el problema no está en la detección renal de hipovolemia, sino en la respuesta suprarrenal, específicamente en la síntesis de aldosterona.
