

Manual de Preguntas

6.4 Reproducción asistida

Bloque de Bioquímica Clínica

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2023

Bioquímica Clínica – Andalucía (2023) – Pregunta 118 | ID269

Caso Práctico:

Una mujer de 37 años, que desea gestación, presenta mosaicismo germinal con la siguiente fórmula cromosómica en el recuento de metafases ampliado: $\text{mos}45,X(6)/47,XXX(2)/48,XXXX(1)/46,XX(196)$.

A la vista del informe previo, indique la respuesta correcta:

- A) Tiene un mosaicismo de alto grado.
- B) La mayoría de las metafases son normales.
- C) No existe riesgo de que tenga un Turner.
- D) No existe riesgo de que tenga un Klinefelter.

Justificación

La opción B es correcta porque en el contexto del mosaicismo constitucional, la notación citogenética especifica la proporción de células normales versus anormales analizadas. Cuando la mayoría de las metafases (células en división analizadas) muestran un cariotipo normal, esto indica que la línea celular predominante es euploide, aunque coexista con una población menor de células con anomalías cromosómicas. Las otras opciones son incorrectas: A) no se define 'alto grado' en el contexto; C) el mosaicismo no excluye riesgo de Turner (45,X puede

presentarse en mosaico); D) igualmente no elimina riesgo de Klinefelter (47,XXY también puede ser mosaico).

Explicación

El concepto central aquí es el mosaicismo constitucional, un fenómeno crucial en genética médica que explica variabilidad fenotípica y riesgos de recurrencia. Ocurre cuando un error mitótico temprano en el desarrollo embrionario genera dos o más líneas celulares con distinta composición cromosómica en un mismo individuo. Esto contrasta con las anomalías constitucionales uniformes, donde todas las células portan la misma alteración.

En la práctica diagnóstica, la detección de mosaicismo depende críticamente del análisis de metafases. Cada metafase representa una célula en división donde visualizamos los cromosomas. Cuando un informe indica, por ejemplo, 'mos 47,XX,+21[10]/46,XX[20]', revela que de 30 células analizadas, 20 muestran cariotipo normal (46,XX) y solo 10 presentan trisomía 21. La mayoría de metafases normales implica que la línea celular euploide es predominante, aunque coexista con células anómalas.

Este hallazgo tiene implicaciones profundas: 1. **Expresión fenotípica:** La manifestación clínica depende de la proporción y distribución de células anormales en tejidos críticos. Por ejemplo, en síndrome de Down mosaico, pacientes con >70% de células trisómicas suelen presentar características clásicas, mientras que aquellos con <30% pueden mostrar síntomas atenuados o incluso pasar desapercibidos.

2. **Riesgo de recurrencia:** Aquí yace una distinción vital entre mosaicismo somático y germinal. Si las células germinales (óvulos/espermatozoides) contienen la línea anómala, el riesgo de transmitir la anomalía a la descendencia persiste incluso si las células somáticas son mayoritariamente normales. Esto explica por qué padres con cariotipo sanguíneo normal pueden tener múltiples hijos con aneuploidías.
3. **Interpretación de falsos negativos:** En condiciones como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, hasta el 20% de casos clínicamente evidentes muestran resultados moleculares negativos debido al mosaicismo limitado a ciertos tejidos. Esto subraya que un cariotipo mayoritariamente normal no descarta patología si persiste una minoría de células afectadas.

Respecto a las opciones incorrectas: – **Opción A**

(mosaicismo de alto grado): El término ‘alto grado’ no está definido en la literatura estándar. El mosaicismo se cuantifica por porcentajes (leve: <10%; moderado: 10–30%; extenso: >30%), no por grados arbitrarios. – **Opción C y D**

(exclusión de Turner/Klinefelter): Ambos síndromes pueden presentarse como mosaicos. Un Turner típico es 45,X, pero existen mosaicos como 45,X/46,XX donde células normales atenúan el fenotipo. Similarmente, el Klinefelter puede ser mosaico (ej. 47,XXY/46,XY). La presencia de células normales no elimina el riesgo, pues células aneuploides podrían localizarse en gónadas u órganos diana.

Finalmente, la inactivación de X en mujeres añade complejidad: todas son mosaicos funcionales con mezcla de células expresando el X paterno o materno. Esto ilustra que el mosaicismo no es excepción, sino parte de nuestra biología fundamental. Cuando un informe muestra mayoría de metafases normales, confirma mosaicismo con predominio euploide, pero nunca excluye riesgos asociados a la minoría anómala o a su posible localización en tejidos críticos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 119 | ID270

Caso Práctico:

Una mujer de 37 años, que desea gestación, presenta mosaicismo germinal con la siguiente fórmula cromosómica en el recuento de metafases ampliado: $mos45,X(6)/47,XXX(2)/48,XXXX(1)/46,XX(196)$.

En esta paciente, como opciones técnicas disponibles, puede optar por: (señale la FALSA)

- A) Gestación espontánea.
- B) Donación de gametos.
- C) Gestación subrogada.
- D) Técnicas de DGP.

Justificación

La opción falsa es la C (Gestación subrogada) porque no se menciona en ninguna parte del contexto proporcionado como alternativa técnica disponible para la paciente. Las opciones válidas (A, B y D) están explícitamente descritas: la

gestación espontánea aparece implícitamente como opción base; la donación de gametos se detalla extensamente para mitigar riesgos genéticos; y las técnicas de DGP (Diagnóstico Genético Preimplantacional) se documentan como PGT-A/PGT-SR para selección embrionaria. La gestación subrogada, aunque es una práctica reproductiva conocida, no figura entre las soluciones abordadas en el material de referencia para este caso específico.

Explicación

Profundicemos en las opciones reproductivas disponibles para pacientes con riesgo de transmisión de condiciones genéticas, un pilar fundamental de la medicina reproductiva moderna. El abanico de posibilidades técnicas se despliega según la naturaleza de la patología, el perfil genético de los progenitores y los objetivos reproductivos. Comencemos desglosando cada alternativa:

La **gestación espontánea** representa la vía natural de concepción. Se contempla cuando el riesgo genético es bajo o aceptable, o cuando los padres optan por asumir cierta probabilidad de transmisión sin intervención médica. Requiere un asesoramiento genético riguroso que cuantifique los riesgos específicos, especialmente en casos de mosaicismo germinal donde un progenitor clínicamente sano puede transmitir mutaciones presentes solo en sus gametos. Esta opción implica seguimiento mediante diagnóstico prenatal convencional.

La **donación de gametos** (óvulos o espermatozoides) es una estrategia clave para interrumpir la cadena de

herencia genética. Su implementación requiere un protocolo estricto: selección de donantes sanas mediante cribado genético completo, análisis de portadores para enfermedades recesivas relevantes, y evaluación de aneuploidías cuando la edad materna avanzada es factor de riesgo. Para enfermedades mitocondriales, la donación de ovocitos adquiere relevancia especial al reemplazar el citoplasma defectuoso. En trastornos ligados a impronta genómica como los causados por disomía uniparental, esta técnica evita la transmisión de cromosomas con alteraciones epigenéticas.

Las **técnicas de DGP** (Diagnóstico Genético Preimplantacional) engloban metodologías avanzadas como el PGT-A (para aneuploidías) y PGT-SR (para reordenamientos estructurales). Se realizan en el contexto de fecundación in vitro, analizando biopsias de trofoectodermo embrionario. El PGT-A detecta ganancias/pérdidas cromosómicas completas (como trisomías 13,18,21 o monosomía X), mientras el PGT-SR identifica translocaciones desequilibradas. Su eficacia es mayor cuando se conocen las variantes patogénicas específicas, aunque presenta limitaciones en mosaicismo por posible discordancia entre células biopsiadas y el embrión completo. Para disomías uniparentales, el DGP permite descartar embriones con improntas anómalas en cromosomas críticos (7,11,14,15).

Ahora, ¿por qué la **gestación subrogada** no se incluye como opción técnica relevante en este contexto? Esta práctica aborda problemas de gestación (como incompetencia uterina o contraindicaciones médicas del embarazo), pero

no modifica el riesgo de transmisión genética. El material genético proviene íntegramente de los progenitores intencionales o de gametos donados, por lo que no aporta solución a las anomalías cromosómicas o mutaciones germinales subyacentes. Su mención ausente en el marco de referencia es consistente: mientras las opciones válidas actúan sobre la composición genética del embrión (selección, sustitución gamética o concepción natural), la subrogación es un vehículo gestacional neutro genéticamente.

Un matiz crucial es la distinción entre técnicas que modifican el riesgo genético y aquellas que gestionan aspectos gestacionales. En mosaicismo placentario confinado, por ejemplo, la vigilancia ecográfica y el diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis) son esenciales, pero la subrogación no alteraría el riesgo de disomía uniparental asociada al 'rescate trisómico'. Del mismo modo, en enfermedades mitocondriales, la técnica de los 'tres padres' (implícita en donación ovocitaria modificada) sí reduce el riesgo, mientras la subrogación solo transferiría el embrión con ADNmt mutado a un útero ajeno.

La elección entre opciones depende de múltiples factores: tipo de herencia (dominante, recesiva, ligada a X, mitocondrial), porcentaje de mosaicismo germinal, edad materna, y disponibilidad técnica. El PGT-A muestra mayor beneficio en mujeres con edad avanzada o abortos recurrentes por aneuploidías, mientras la donación de gametos es preferible cuando ambos progenitores son portadores de trastornos recesivos graves. La gestación

espontánea con diagnóstico prenatal sigue siendo válida para condiciones detectables por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales.

En síntesis, el arsenal reproductivo moderno opera en tres niveles: prevención primaria (evitar formación de embriones afectados mediante DGP o donación), detección precoz (diagnóstico prenatal con opción de interrupción) y manejo gestacional (vigilancia ecográfica). La gestación subrogada pertenece exclusivamente al tercer nivel, sin impacto en el riesgo genético intrínseco, razón por la cual no constituye una opción técnica para mitigar trastornos hereditarios en el marco analizado.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 120 | ID271

Caso Práctico:

Una mujer de 37 años, que desea gestación, presenta mosaicismo germinal con la siguiente fórmula cromosómica en el recuento de metafases ampliado: $\text{mos}45,X(6)/47,XXX(2)/48,XXXX(1)/46,XX(196)$.

La paciente del caso anterior decide finalmente quedarse embarazada de forma espontánea. Señale la respuesta INCORRECTA:

- A) La probabilidad de que segregue un óvulo normal es superior al 95%.
- B) Puede tener embriones con dotación de cromosomas sexuales X, XXX, XXY, XXXX, XXXY, XXXXX ó XXXXY.

C) Puede tener embriones con dotación de cromosomas sexuales XX ó XY.

D) Es altamente improbable que se quede embarazada, en estas condiciones y por esta causa.

Justificación

La opción D es incorrecta porque el mosaicismo germinal no imposibilita el embarazo espontáneo, aunque sí aumenta el riesgo de anomalías cromosómicas en la descendencia. El contexto indica que mujeres con alteraciones en el cromosoma X (como 45,X o 47,XXX) pueden experimentar insuficiencia ovárica prematura, pero esto no se traduce en 'altamente improbable' para lograr un embarazo, especialmente en casos de mosaicismo donde la función ovárica puede estar preservada parcialmente. Por el contrario, las opciones A, B y C son coherentes con los principios de segregación meiótica y aneuploidías descritas: la mayoría de óvulos serán normales (A), y la no disyunción puede generar múltiples combinaciones cromosómicas (B y C).

Explicación

Para comprender en profundidad esta cuestión, debemos analizar tres conceptos interrelacionados: el mosaicismo funcional en mujeres, la dinámica de la gametogénesis femenina con alteraciones cromosómicas, y las implicaciones clínicas en la fertilidad y herencia.

Primero, el mosaicismo celular en mujeres es consecuencia directa de la inactivación aleatoria del cromosoma X durante el desarrollo embrionario temprano. Este proceso, conocido como lionización, genera dos poblaciones

celulares clonales: una que expresa los genes del cromosoma X materno y otra los del paterno. En mujeres sanas, la proporción suele ser equilibrada (50:50), aunque existe variabilidad natural (entre 25:75 y 75:25 en el 90% de los casos). Este equilibrio es crucial porque convierte a todas las mujeres en mosaicos funcionales, donde la expresión de genes ligados al X depende de qué cromosoma permanece activo en cada linaje celular.

Segundo, cuando existen anomalías en los cromosomas sexuales –como en el síndrome de Turner (45,X) o trisomía X (47,XXX)– la gametogénesis se ve comprometida. Durante la ovogénesis fetal, los ovocitos atraviesan la profase meiótica I, pero el proceso se detiene hasta la pubertad. Si hay desequilibrios cromosómicos, se produce una apoptosis acelerada de ovocitos, llevando a una reserva ovárica reducida o insuficiencia ovárica prematura. Sin embargo, este fenómeno no es absoluto: en mosaicismos (p.ej., 45,X/46,XX), la presencia de una línea celular normal puede permitir cierta función ovárica residual. Así, aunque la fertilidad esté disminuida, la concepción espontánea sigue siendo posible.

Tercero, la segregación meiótica en mujeres con alteraciones del cromosoma X es intrínsecamente inestable. Durante la formación de ovocitos, los cromosomas sexuales pueden sufrir no disyunción, generando gametos con distintas dotaciones: desde haploides normales (23,X) hasta gametos con cromosomas X adicionales (24,XX o 24,XXX). Tras la fecundación, esto explica la amplia variedad de aneuploidías posibles en embriones: – Óvulo 23,X + espermatozoide 23,X → 46,XX (normal) – Óvulo 23,X +

espermatozoide 23,Y → 46,XY (normal) - Óvulo 24,XX +
espermatozoide 23,Y → 47,XXY (síndrome de Klinefelter) -
Óvulo 24,XXX + espermatozoide 23,Y → 48,XXXY - Óvulo 22,0
+ espermatozoide 23,X → 45,X (Turner)

La probabilidad de óvulos normales depende de la proporción de células germinales con cariotipo equilibrado. En mosaicismos leves, más del 95% de los ovocitos pueden ser euploides (opción A correcta), mientras que en casos severos esta cifra disminuye. No obstante, incluso con alta tasa de aneuploidía, el embarazo no es 'altamente improbable' (opción D incorrecta), pues la concepción requiere solo un ovocito viable. De hecho, el contexto subraya que el mosaicismo germinal explica recurrencias de aneuploidías en hijos posteriores, lo que presupone que los embarazos ocurren.

Finalmente, la viabilidad de los embriones anómalos está determinada por la dosis génica. Las monosomías autosómicas son letales, pero aneuploidías de cromosomas sexuales pueden ser viables (45,X; 47,XXY; etc.), aunque con riesgo aumentado de aborto espontáneo. Esto fundamenta las opciones B y C como correctas: la diversidad de combinaciones cromosómicas sexuales es posible, incluyendo embriones normales (XX/XY) y aquellos con múltiples X (XXX, XXXX) o combinaciones con Y (XXY, XXXY).

En síntesis, el error de la opción D radica en confundir 'mayor riesgo de anomalías en descendencia' con 'improbabilidad de embarazo'. La evidencia muestra que mujeres con alteraciones en cromosoma X, especialmente en mosaicismo, pueden lograr gestaciones espontáneas,

aunque requieran asesoramiento genético por los riesgos descritos.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2023) - Pregunta 121 | ID272

Caso Práctico:

Una mujer de 37 años, que desea gestación, presenta mosaicismo germinal con la siguiente fórmula cromosómica en el recuento de metafases ampliado: $\text{mos}45,X(6)/47,XXX(2)/48,XXXX(1)/46,XX(196)$.

Si esta paciente optara por realizar una técnica de DGP, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?

- A) Se dará prioridad a transferir embriones euploides.
- B) De no haber embriones euploides, se pueden transferir embriones en mosaico, de preferencia los que tenga mosaicos de más bajo grado y simples, ya que se pueden conseguir en torno a un 30% de embarazos con niño sano.
- C) Llegados al punto de tener que transferir embriones en mosaico, los embriones con mosaicos de alto grado y complejos tienen las mismas probabilidades de implantar que los de bajo grado y simples.
- D) La técnica de DGP será, habitualmente, basada en secuenciación masiva, y los resultados dependen mucho de la calidad de la biopsia embrionaria y del nivel de experiencia del embriólogo responsable.

Justificación

La afirmación falsa es la C porque contradice la evidencia sobre el potencial de implantación de los embriones mosaico. Los embriones con mosaicos de alto grado y complejos presentan menor probabilidad de implantación y mayor riesgo de complicaciones en comparación con los de bajo grado y simples. Esto se debe a que el grado y complejidad del mosaicismo reflejan una mayor inestabilidad cromosómica, asociada a fallos de implantación, abortos espontáneos o anomalías fetales. Por el contrario, los mosaicos de bajo grado tienen un perfil de riesgo más favorable, lo que justifica priorizarlos en la transferencia cuando no hay embriones euploides disponibles.

Explicación

Profundicemos en el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), también conocido como PGT (Pruebas Genéticas Preimplantacionales), una técnica revolucionaria en medicina reproductiva que permite analizar embriones antes de su transferencia al útero. Su objetivo primordial es identificar alteraciones genéticas que puedan comprometer la viabilidad del embarazo o la salud de la descendencia, ofreciendo así una alternativa preconcepcional a parejas con alto riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias o fallos reproductivos recurrentes. Esta técnica se aplica en embriones generados mediante fecundación in vitro (FIV), donde se biopsian una o varias células para su análisis genético.

El DGP se clasifica en tres modalidades principales: PGT-A (para aneuploidías), PGT-M (para enfermedades

monogénicas) y PGT-SR (para reordenamientos estructurales). La PGT-A, relevante para esta discusión, evalúa anomalías numéricas completas en los cromosomas (aneuploidías), responsables de más del 50% de los abortos del primer trimestre. Mediante tecnologías avanzadas como la secuenciación masiva (NGS), se analizan cromosomas clave asociados a fallos de implantación y pérdidas gestacionales (como 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y). La elección de la NGS no es arbitraria: permite detectar no solo aneuploidías completas, sino también mosaicismos, donde coexisten líneas celulares con dotaciones cromosómicas diferentes en un mismo embrión.

Aquí radica un punto crítico: el mosaicismo embrionario. Se define como la presencia de dos o más poblaciones celulares con distinta constitución cromosómica en un embrión. Su origen suele ser postcigótico, derivado de errores en la segregación cromosómica durante las divisiones celulares tempranas. La interpretación del mosaicismo es compleja y depende de tres factores clave: 1) El porcentaje de células aneuploides (grado), 2) El número de cromosomas afectados (simples vs. complejos), y 3) El tipo de alteración (pérdidas o ganancias). Los embriones mosaico se clasifican así en: - **Bajo grado**: Menos del 40% de células aneuploides, afectando a un solo cromosoma (simple). - **Alto grado**: Más del 40% de células aneuploides, frecuentemente con múltiples cromosomas afectados (complejo).

La transferencia de embriones mosaico no es la opción primaria, sino una alternativa cuando no existen embriones euploides disponibles. Priorizar mosaicos de bajo grado y

simples se fundamenta en su mejor pronóstico reproductivo. Estos embriones pueden autorregularse durante el desarrollo (fenómeno de 'corrección natural'), donde las células aneuploides son eliminadas selectivamente, dando lugar a fetos sanos. Estudios reportan tasas de hasta 30% de recién nacidos sanos con esta estrategia. En cambio, los mosaicos de alto grado y complejos presentan mayores riesgos: menor tasa de implantación, mayor probabilidad de aborto, y riesgo de mosaicismo fetal con consecuencias clínicas. Esto ocurre porque una alta carga de células aneuploides compromete la viabilidad del embrión y su capacidad de autorregulación. Además, los mosaicos complejos indican inestabilidad genómica global, asociada a fallos del desarrollo.

Un fenómeno vinculado es el mosaicismo confinado a la placenta, donde células aneuploides persisten en el tejido placentario pero no en el feto. Este puede originarse por 'rescate de trisomía': un embrión inicialmente trisómico pierde una copia cromosómica en algunas células, generando linajes diploides. Aunque este mecanismo puede producir fetos sanos, conlleva el riesgo de disomía uniparental (DUP), donde ambas copias de un cromosoma provienen del mismo progenitor. La DUP es crítica en cromosomas con impronta genética (como 7, 11, 14, 15), pudiendo causar síndromes como Prader-Willi o Angelman.

La precisión del DGP depende en gran medida de dos factores técnicos: la calidad de la biopsia embrionaria y la experiencia del embriólogo. Una biopsia inadecuada puede subrepresentar el mosaicismo real o dañar el embrión. Por

ello, se recomienda biopsiar en estadio de blastocisto (día 5-6), donde se extraen células del trofoectodermo (futura placenta), minimizando riesgos para el embrión. La NGS permite detectar mosaicismos desde un 20%, pero su interpretación requiere rigor: resultados ambiguos exigen asesoramiento genético para explicar riesgos residuales y opciones de seguimiento como amniocentesis.

En síntesis, la estrategia óptima en DGP prioriza embriones euploides. Ante su ausencia, los mosaicos de bajo grado ofrecen un perfil riesgo-beneficio aceptable, mientras que los de alto grado/complejos conllevan riesgos sustancialmente mayores. Esta jerarquía refleja principios de medicina reproductiva basada en evidencia: maximizar posibilidades de embarazo a término con niño sano, minimizando complicaciones gestacionales. La afirmación de que todos los mosaicos tienen igual potencial de implantación ignora la heterogeneidad biológica del mosaicismo y sus implicaciones clínicas, constituyendo un error conceptual con consecuencias prácticas en la selección embrionaria.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2021

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 55 | ID55

En el análisis bioquímico de semen de pacientes con azoospermia por agenesia de los conductos deferentes y vesículas seminales, es característico encontrar:

- A) Niveles bajos de fructosa y pH bajo.
- B) Niveles altos de fructosa y pH elevado.

C) Niveles altos de fructosa y pH bajo.

D) Niveles bajos de fructosa y pH elevado.

Justificación

La respuesta correcta es A porque la agenesia de conductos deferentes y vesículas seminales elimina la contribución alcalina de estas estructuras al eyaculado. Las vesículas seminales son responsables de secretar fructosa y un líquido alcalino que neutraliza la acidez prostática. Su ausencia conduce inevitablemente a niveles bajos de fructosa (al no producirse esta sustancia) y a un pH bajo (por predominio de la secreción ácida prostática sin contrapeso alcalino). Este patrón bioquímico es un marcador específico de esta condición, como demuestra la correlación clínica entre $\text{pH} < 7.2$ con volumen reducido y estas anomalías anatómicas.

Explicación

Para comprender por qué la agenesia de conductos deferentes y vesículas seminales produce niveles bajos de fructosa y pH bajo, debemos explorar la fisiología de la eyaculación y el papel de las glándulas accesorias. El semen es una mezcla compleja de secreciones procedentes de tres componentes principales: los testículos/epidídimo (que aportan espermatozoides), la próstata y las vesículas seminales. Cada una contribuye con características bioquímicas específicas que se reflejan en el análisis seminal.

La próstata secreta un líquido lechoso rico en iones (citrato, calcio, fosfato), enzimas de coagulación y profibrinolisisina. Esta secreción es inherentemente ácida debido a su

contenido en ácido cítrico y metabolitos ácidos. Por otro lado, las vesículas seminales producen un líquido viscoso y alcalino que contiene fructosa (principal fuente energética para los espermatozoides), prostaglandinas y proteínas coagulantes. La fructosa es sintetizada específicamente en las vesículas seminales bajo regulación androgénica, siendo un marcador bioquímico exclusivo de su función.

Durante la eyaculación normal, estas secreciones se mezclan en proporciones equilibradas. La alcalinidad de las vesículas seminales (pH ~7.8-8.0) neutraliza la acidez prostática (pH ~6.5-6.8), logrando un pH seminal final de aproximadamente 7.5. Este equilibrio es crucial para la función espermática: un pH adecuado permite la activación de la motilidad espermática y neutraliza la acidez vaginal (pH 3.5-4.0), creando un ambiente favorable para la supervivencia de los gametos.

En la agenesia de conductos deferentes y vesículas seminales, ocurre un cambio dramático en esta composición. Al faltar completamente las vesículas seminales, se pierden dos componentes esenciales: la fructosa (que simplemente no se produce) y el fluido alcalino neutralizador. El eyaculado resultante contiene predominantemente secreción prostática, que es ácida y carece de fructosa. Esto explica bioquímicamente los hallazgos característicos:

1. **Niveles bajos de fructosa:** La ausencia total del órgano productor (vesículas seminales) conduce a concentraciones indetectables o mínimas de fructosa en el semen. Esto tiene implicaciones funcionales

graves, pues los espermatozoides (si estuvieran presentes) carecerían de su principal sustrato energético.

2. **pH bajo:** Sin la contribución alcalina de las vesículas seminales, el pH del semen refleja únicamente la acidez del líquido prostático. Valores inferiores a 7.2 son típicos, llegando incluso a pH 6.5–6.8 en casos severos. Este ambiente ácido es hostil para la supervivencia espermática y altera procesos clave como la licuefacción del coágulo seminal.

Adicionalmente, esta condición suele asociarse con un volumen eyaculatorio muy reducido (<1 mL), ya que las vesículas seminales contribuyen aproximadamente el 60–70% del volumen total del semen. La combinación de volumen bajo, ausencia de fructosa y pH ácido constituye la tríada diagnóstica para la agenesia obstructiva. Es importante diferenciarla de otras causas de azoospermia: en las formas secretoras (por fallo testicular), aunque puede haber alteraciones en la concentración espermática, la bioquímica seminal suele preservarse ya que las glándulas accesorias están intactas.

Desde la perspectiva clínica, este perfil bioquímico tiene utilidad práctica inmediata. Cuando un seminograma muestra azoospermia (ausencia de espermatozoides) junto con pH bajo y fructosa ausente, se activa la sospecha de obstrucción distal o agenesia de las vías seminales. Esto orienta hacia estudios complementarios como ecografía transrectal para evaluar la anatomía de las vesículas seminales y conductos eyaculadores. Además, tiene

implicaciones genéticas relevantes, pues muchos casos de agenesia de conductos deferentes están asociados a mutaciones en el gen CFTR (fibrosis quística), requiriendo consejo genético para la pareja.

En resumen, la respuesta bioquímica anómala no es aleatoria sino una consecuencia directa de la anatomía alterada: al extirparse quirúrgicamente o no desarrollarse embrionariamente las estructuras productoras de sustancias alcalinas y fructosa, el eyaculado se convierte en un reflejo puro de la secreción prostática ácida y carente de carbohidratos. Este principio fisiopatológico ilustra cómo el análisis bioquímico del semen trasciende lo meramente analítico para convertirse en una herramienta de diagnóstico topográfico de las alteraciones del tracto reproductivo masculino.

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.

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 μ g/dL sugieren neoplasia suprarrenal, mientras elevaciones moderadas (200-700 μ 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.

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 dissociado 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.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 108 | ID108

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 androstenodiona. 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.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta III | IDIII

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 estas 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,

llevarlo 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.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 114 | ID114

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 epítomos antigénicos específicos mediante anticuerpos. Diferentes fabricantes emplean distintos pares de anticuerpos dirigidos contra epítomos 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.

Caso Práctico:

Pareja que acude a la consulta de reproducción asistida por esterilidad de 4 años de evolución. En el estudio básico de esterilidad del varón se observan los siguientes resultados: Antecedentes familiares y personales: sin interés clínico. Exploración genital: dentro de la normalidad con presencia de ambos conductos deferentes. Seminograma: color, viscosidad y licuefacción de la muestra dentro de los valores normales, volumen 2,5 ml, pH 7.4, Recuento: 3.5 millones/ml, 20% de espermatozoides móviles progresivos con un 2% de formas normales. Además nos informan de la presencia de 5 millones de células redondas.

En vista de los resultados anteriores, ¿cuál es la causa de esterilidad de esta pareja?

- A) Factor desconocido.
- B) Factor mixto.
- C) Es evidente la existencia de un factor masculino pero es necesario estudiar a los dos miembros de la pareja simultáneamente.
- D) Es evidente la existencia de un factor masculino no siendo necesario estudiar a los dos miembros de la pareja simultáneamente.

Justificación

La respuesta correcta es C porque, aunque se evidencia un factor masculino en la esterilidad, la evaluación simultánea de ambos miembros de la pareja es esencial según los principios fundamentales de la medicina reproductiva. La

fertilidad es un fenómeno de pareja donde múltiples factores (femeninos, masculinos o combinados) pueden coexistir o interactuar. Estudiar solo al varón ignoraría posibles alteraciones femeninas concurrentes (como disfunción ovulatoria o factor tubárico), lo que retrasaría el diagnóstico integral y aumentaría costes. Además, parámetros como la movilidad espermática presentan alta variabilidad, requiriendo confirmación con múltiples muestras antes de atribuir exclusivamente la causa al factor masculino.

Explicación

La evaluación de la esterilidad en una pareja representa un paradigma clínico donde la integralidad y simultaneidad diagnóstica son pilares irrenunciables. Cuando nos enfrentamos a resultados que sugieren un factor masculino –como alteraciones en la concentración, movilidad o morfología espermática–, la tentación de focalizar el estudio en el varón es comprensible pero peligrosamente reductiva. La razón radica en que la capacidad reproductiva emerge de la interacción dinámica entre dos sistemas biológicos: cualquier disfunción en uno puede potenciar o enmascarar alteraciones en el otro. Por ejemplo, una oligoastenozoospermia moderada (recuento de espermatozoides móviles entre 3-6 millones/mL) podría ser suficiente para lograr gestación espontánea si la reserva ovárica y permeabilidad tubárica de la mujer son óptimas; sin embargo, si coexiste con una endometriosis no diagnosticada, la esterilidad se manifestará como consecuencia sinérgica de ambos factores.

Profundicemos en tres ejes críticos que justifican la simultaneidad diagnóstica:

1. **Variabilidad intrínseca de los parámetros**

masculinos: El seminograma, aunque esencial, presenta limitaciones inherentes. Parámetros como la movilidad espermática fluctúan significativamente por factores exógenos (periodo de abstinencia, estrés durante la recogida, transporte inadecuado) o endógenos (infecciones subclínicas por Ureaplasma). Esta variabilidad intraindividual obliga a analizar al menos dos muestras con intervalo de cuatro semanas antes de confirmar una patología permanente. Mientras se realiza esta validación, iniciar el estudio femenino (evaluación ovulatoria mediante dosaje de pregnandiol o curva de temperatura basal, y descarte de factor tuboperitoneal mediante histerosalpingografía) optimiza el tiempo sin asumir unilateralmente la etiología.

2. **Interdependencia fisiopatológica:** La esterilidad raramente obedece a un único mecanismo aislado. Consideremos la fragmentación del ADN espermático: frecuentemente asociada a teratozoospermia severa, reduce la capacidad fecundante pero su impacto clínico se magnifica si la mujer presenta disminución de la reserva ovárica relacionada con la edad (especialmente >35 años, donde la calidad ovocitaria declina). Solo una evaluación paralela detecta estas interacciones. Además, condiciones como la eyaculación retrógrada o hipospadias severo –causas mecánicas de esterilidad masculina– podrían coexistir

con anovulación por hiposecreción de gonadotropinas, requiriendo abordajes combinados.

3. **Estrategia terapéutica basada en evidencia:** La elección de técnicas de reproducción asistida (IAC, FIV convencional o ICSI) depende de un diagnóstico completo. Un recuento de espermatozoides móviles <1 millón/mL indica ICSI como primera opción, pero si adicionalmente se identifica obstrucción tubárica bilateral en la mujer, se descartaría la IAC incluso con parámetros seminales aceptables. Asimismo, la detección de endometriosis estadio III-IV modificaría el protocolo de estimulación ovárica previo a la FIV. Omitir el estudio femenino ante un factor masculino evidente conlleva riesgos: desde ciclos de inseminación artificial inútilmente costosos (si hay obliteración tubárica no diagnosticada) hasta retrasos críticos en mujeres >40 años donde la reserva ovárica es tiempo-dependiente.

Un error frecuente es subestimar el peso del factor femenino cuando el seminograma es patológico. Datos epidemiológicos muestran que el 30-40% de las esterilidades tienen origen mixto. La anovulación (causa más común en mujeres) puede coexistir con alteraciones seminales leves, y solo el estudio hormonal femenino (FSH, LH, AMH) discriminará su contribución. Igualmente, la salpingitis crónica –responsable del 15-35% de los casos femeninos– podría pasar desapercibida sin pruebas de imagen específicas, perpetuando un círculo de infertilidad aunque el varón reciba tratamiento.

En síntesis, el enfoque simultáneo no es una mera recomendación logística: es un imperativo científico basado en la complejidad de la reproducción humana. Permite: -

Jerarquizar intervenciones: Identificar factores corregibles (inducción de ovulación con hCG en anovulación hipogonadotrópica) antes de recurrir a técnicas complejas.

- **Precisar pronóstico:** La combinación de baja respuesta ovárica + teratozoospermia severa tiene peor pronóstico que cada factor aislado, orientando hacia donación gamética temprana. - **Optimizar recursos:** Evita repetición innecesaria de seminogramas cuando la causa principal es femenina (ej. obstrucción tubárica absoluta).

La conclusión es categórica: incluso con evidencia abrumadora de factor masculino (azoospermia, grave astenozoospermia), el estudio inmediato y paralelo de la mujer es no solo prudente, sino éticamente obligatorio. La esterilidad es un diálogo biológico entre dos sistemas, y solo escuchando ambos podemos restaurar su armonía.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 122 | ID122

Caso Práctico:

Pareja que acude a la consulta de reproducción asistida por esterilidad de 4 años de evolución. En el estudio básico de esterilidad del varón se observan los siguientes resultados:

Antecedentes familiares y personales: sin interés clínico.

Exploración genital: dentro de la normalidad con presencia de ambos conductos deferentes. Seminograma: color, viscosidad y licuefacción de la muestra dentro de los valores normales, volumen 2,5 ml, pH 7.4, Recuento: 3.5

millones/ml, 20% de espermatozoides móviles progresivos con un 2% de formas normales. Además nos informan de la presencia de 5 millones de células redondas.

Con respecto al seminograma, nos encontramos con:

- A) Hipospermia.
- B) Espermiograma dentro de la normalidad.
- C) Oligo-terato-astenozoospermia (OTA).
- D) Solo astenozoospermia.

Justificación

La respuesta correcta es oligo-terato-astenozoospermia (OTA) porque este diagnóstico integra las tres alteraciones seminales fundamentales evaluadas en el seminograma: concentración espermática reducida (oligozoospermia), morfología anormal (teratozoospermia) y disminución de la movilidad (astenozoospermia). Estas alteraciones combinadas indican una afectación multifactorial de la fertilidad masculina que requiere técnicas de reproducción asistida avanzada como la FIV-ICSI, según se describe en los criterios de interpretación clínica. Las otras opciones son incorrectas: la hipospermia se refiere exclusivamente a bajo volumen seminal; un espermiograma normal no aplicaría en este escenario; y la astenozoospermia aislada no abarcaría las deficiencias en concentración y morfología.

Explicación

El seminograma es la piedra angular en la evaluación de la fertilidad masculina, diseñado para analizar tres parámetros seminales críticos: la concentración espermática (número de espermatozoides por mililitro), la

movilidad (capacidad de desplazamiento) y la morfología (forma estructural). Estos indicadores reflejan el funcionamiento integrado de los túbulos seminíferos, el epidídimo y las glándulas sexuales accesorias. Cuando interpretamos un seminograma, no evaluamos parámetros aislados sino su interacción, pues cada uno aporta información distinta sobre el potencial fecundante.

La oligozoospermia (concentración inferior a 15 millones/mL según OMS) sugiere alteración en la producción espermática testicular, frecuentemente asociada a disfunción hormonal o daño tubular. La astenozoospermia (menos del 32% de espermatozoides con movilidad progresiva) indica problemas en la maduración epididimaria o alteraciones del flagelo que comprometen la capacidad de los espermatozoides para alcanzar el óvulo. La teratozoospermia (menos del 4% de formas normales) revela defectos en la espermiogénesis que afectan la capacidad de penetración del ovocito, además de correlacionarse con mayor fragmentación del ADN espermático.

La oligo-terato-astenozoospermia (OTA) representa la confluencia de estas tres alteraciones, señalando una disfunción reproductiva multifocal. Esta tríada tiene profundas implicaciones clínicas: primero, reduce drásticamente la probabilidad de concepción natural al afectar simultáneamente la cantidad, la motilidad y la capacidad de interacción gamética; segundo, exige técnicas de reproducción asistida avanzadas, siendo la FIV-ICSI el tratamiento de elección pues permite seleccionar espermatozoides morfológicamente competentes e

inyectarlos directamente en el ovocito, superando así las barreras de movilidad y concentración.

Es crucial entender que los parámetros seminales presentan alta variabilidad intraindividual, por lo que un diagnóstico de OTA requiere confirmación con al menos dos muestras obtenidas con intervalo de 4 semanas. La valoración morfológica sigue criterios estrictos: se considera normal solo el espermatozoide sin defectos en cabeza, cuello o cola, evaluado en extensiones teñidas con contraste cromático. El cálculo del número total de espermatozoides normales (porcentaje morfológico normal multiplicado por concentración total) ofrece información pronóstica adicional, pues valores inferiores a 1 millón suelen indicar necesidad de ICSI inmediata.

Ante un diagnóstico de OTA, se derivan estudios complementarios: evaluación endocrina (FSH, testosterona) para descartar hipogonadismo, ecografía testicular para identificar varicoceles o alteraciones estructurales, y análisis genéticos (cariotipo, microdeleciones Y) dada la asociación con anomalías cromosómicas. El test de fragmentación del ADN espermático cobra especial relevancia, pues la OTA se asocia frecuentemente con tasas superiores al 30% de daño genético, lo que impacta en las tasas de implantación y aborto.

En el manejo terapéutico, la OTA clasifica como factor masculino severo. Cuando el recuento de espermatozoides móviles (REM) es inferior a 1 millón/mL o coexiste con teratozoospermia severa, se desaconseja la inseminación artificial debido a sus bajas tasas de éxito. En estos casos, la

FIV-ICSI no solo mejora las tasas de fecundación al superar las barreras funcionales del semen, sino que permite el diagnóstico genético preimplantacional cuando se detectan anomalías hereditarias. Este enfoque integral – que combina diagnóstico seminal preciso, estudios complementarios y tratamiento personalizado – ejemplifica cómo el seminograma trasciende su rol analítico para convertirse en herramienta fundamental en la toma de decisiones reproductivas.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 123 | ID123

Caso Práctico:

Pareja que acude a la consulta de reproducción asistida por esterilidad de 4 años de evolución. En el estudio básico de esterilidad del varón se observan los siguientes resultados: Antecedentes familiares y personales: sin interés clínico. Exploración genital: dentro de la normalidad con presencia de ambos conductos deferentes. Seminograma: color, viscosidad y licuefacción de la muestra dentro de los valores normales, volumen 2,5 ml, pH 7.4, Recuento: 3.5 millones/ml, 20% de espermatozoides móviles progresivos con un 2% de formas normales. Además nos informan de la presencia de 5 millones de células redondas.

El análisis básico del semen:

- A) Tiene valor diagnóstico en la predicción de los embarazos en reproducción asistida, pudiendo predecir con alta fiabilidad el éxito de las técnicas empleadas.

- B) Es útil para la evaluación del potencial fértil del varón, la recomendación de pruebas adicionales y para decidir las técnicas de reproducción asistida más convenientes en cada caso.
- C) Es útil para la evaluación del potencial fértil del varón, pero sus resultados no indican un riesgo alto de otros problemas médicos ni sirven para determinar la técnica asistida más adecuada.
- D) Incluye, según el último manual de la OMS (2021), la concentración, movilidad, morfología y valoración de los leucocitos en el semen.

Justificación

La opción B es correcta porque el análisis seminal cumple tres funciones esenciales: primero, evalúa el potencial fértil masculino mediante parámetros como concentración, movilidad y morfología; segundo, sus resultados anormales indican la necesidad de pruebas complementarias (estudios endocrinos, genéticos o ecográficos) para identificar patologías subyacentes; y tercero, guía la selección de técnicas de reproducción asistida mediante umbrales específicos (como requerir >5 millones de espermatozoides móviles para inseminación intrauterina o indicar FIV-ICSI ante teratozoospermia severa). Las otras opciones son incorrectas: la A sobreestima su valor predictivo para embarazos, la C niega su utilidad para detectar problemas médicos o elegir técnicas, y la D incluye erróneamente leucocitos como componente básico según normas no actualizadas.

Explicación

El análisis básico de semen, conocido como seminograma, es la piedra angular en la evaluación de la fertilidad masculina. Su diseño responde a una premisa fundamental: la infertilidad es un problema de pareja que requiere un abordaje simultáneo y eficiente para evitar demoras diagnósticas. Aunque popularmente se asocia solo con 'contar espermatozoides', su alcance es mucho más profundo y estratégico por su estructura técnica. Un seminograma completo analiza tres pilares interconectados: la cantidad (concentración espermática y volumen eyaculado), la calidad dinámica (movilidad progresiva) y la integridad estructural (morfología normal). La concentración, expresada en millones por mililitro, refleja la función de los túbulos seminíferos testiculares. Un valor disminuido sugiere alteraciones en la espermatogénesis, mientras que la ausencia total de espermatozoides (azoospermia) orienta hacia obstrucciones o fallos testiculares severos. El volumen del eyaculado, por su parte, informa sobre la funcionalidad de las glándulas accesorias como la próstata y vesículas seminales. La movilidad espermática se clasifica en categorías según su patrón de desplazamiento. Solo los espermatozoides con movimiento progresivo rápido (tipo A) y lento (tipo B) tienen capacidad real para fecundar. Esta evaluación no es meramente descriptiva: tiene implicaciones terapéuticas directas. Por ejemplo, en reproducción asistida, la inseminación artificial intrauterina exige un mínimo de 5-6 millones de espermatozoides móviles tras la capacitación, mientras que la fecundación in vitro convencional requiere 2-3 millones.

En casos de movilidad crítica, la microinyección espermática (ICSI) emerge como alternativa, aunque incluso aquí la velocidad rectilínea influye en las tasas de fecundación. La morfología espermática es quizás el parámetro más subestimado. Un espermatozoide normal debe presentar cabeza ovalada sin vacuolas, pieza media robusta y cola única sin enrollamientos. Cuando menos del 4% de los espermatozoides cumplen estos criterios (según estándares internacionales), hablamos de teratozoospermia. Esta alteración no solo reduce la capacidad fecundante, sino que actúa como marcador de alarma: se correlaciona con mayor fragmentación del ADN espermático y riesgo de anomalías cromosómicas. Por ello, un predominio de formas anómalas específicas (como colas dobles o cabezas microcefálicas) debe detallarse en el informe, ya que puede justificar pruebas genéticas complementarias. Profundicemos en su valor clínico estratégico. El seminograma opera en tres niveles diagnósticos: como detector primario de infertilidad, como guía para estudios avanzados y como selector de técnicas de reproducción. Cuando los resultados se desvían de la normalidad, no solo estamos ante un problema reproductivo, sino potencialmente ante un indicador de patologías sistémicas. Una concentración persistentemente baja obliga a descartar causas endocrinas (déficit de FSH/testosterona), genéticas (síndrome de Klinefelter, microdeleciones del cromosoma Y) o anatómicas (varicoceles, obstrucciones) mediante ecografía testicular o análisis cromosómico. Esta función de 'triage' es insustituible: evita que los pacientes se sometan a pruebas

invasivas innecesarias cuando el seminograma es normal. reproducción asistida, su papel es decisivo. Los parámetros seminales determinan la escalada terapéutica: desde la inseminación artificial para alteraciones leves (REM >5 millones) hasta la FIV-ICSI en casos severos (REM <1 millón, teratozoospermia extrema). Aquí surge un concepto clave: el Recuento de Espermatozoides Móviles (REM) post-capacitación. Esta valoración, realizada tras procesar la muestra para eliminar plasma seminal y seleccionar espermatozoides funcionales, tiene mayor valor predictivo que el seminograma crudo. Un REM bajo tras capacitación, incluso con parámetros basales aceptables, puede indicar fallos en la maduración epididimaria o alteraciones bioquímicas. crucial comprender dos limitaciones inherentes. Primero, la alta variabilidad intraindividual: factores como días de abstinencia, estrés o procesos febriles alteran resultados. Por eso se exigen al menos dos muestras con intervalo de 4 semanas antes de diagnosticar una anomalía persistente. Segundo, su valor predictivo es probabilístico, no determinista. Un seminograma normal no garantiza fertilidad, ni uno anormal la descarta; por ejemplo, varones con oligozoospermia leve pueden lograr gestación natural. Esta es la razón por la que nunca se interpreta aisladamente, sino junto con estudios de la pareja (reserva ovárica, permeabilidad tubárica)., abordemos su dimensión pronóstica. En casos de criopreservación seminal (por riesgo de pérdida de fertilidad o para tratamientos programados), el seminograma se complementa con el test de fragmentación de ADN espermático. Valores superiores al 30% indican mayor riesgo de fallos de

implantación o abortos recurrentes, lo que puede modificar la estrategia reproductiva. Del mismo modo, la presencia significativa de células redondas (leucocitos, células germinales) sugiere procesos inflamatorios o daño testicular que requieren manejo específico antes de iniciar tratamientos. síntesis, el análisis seminal es un dispositivo diagnóstico dinámico que trasciende la mera cuantificación. Integra fisiología reproductiva, patología médica y estrategia terapéutica, constituyendo el primer escalón racional en el complejo camino de la infertilidad masculina.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 124 | ID124

Caso Práctico:

Pareja que acude a la consulta de reproducción asistida por esterilidad de 4 años de evolución. En el estudio básico de esterilidad del varón se observan los siguientes resultados: Antecedentes familiares y personales: sin interés clínico. Exploración genital: dentro de la normalidad con presencia de ambos conductos deferentes. Seminograma: color, viscosidad y licuefacción de la muestra dentro de los valores normales, volumen 2,5 ml, pH 7.4, Recuento: 3.5 millones/ml, 20% de espermatozoides móviles progresivos con un 2% de formas normales. Además nos informan de la presencia de 5 millones de células redondas.

La espermatogénesis tiene lugar en:

- A) Túbulos seminíferos.
- B) Túbulos seminíferos y epidídimo.

C) Citoplasma de las células de Sertoli.

D) Conducto de Wolf.

Justificación

La respuesta correcta es A porque la espermatogénesis ocurre exclusivamente en los túbulos seminíferos de los testículos. El contexto proporcionado establece claramente que los testículos producen espermatozoides y que los túbulos seminíferos son evaluados mediante el seminograma para valorar la función testicular. Aunque el epidídimo participa en la maduración y almacenamiento de espermatozoides, no es el sitio de su producción. Las células de Sertoli, ubicadas dentro de los túbulos, brindan soporte nutricional pero no albergan la espermatogénesis en su citoplasma. El conducto de Wolf es una estructura embrionaria que no interviene en este proceso en el adulto.

Explicación

Para comprender profundamente la espermatogénesis, debemos analizar su ubicación anatómica y las fases implicadas. La espermatogénesis es el proceso de formación de espermatozoides funcionales a partir de células germinales primordiales. Este mecanismo ocurre íntegramente dentro de los túbulos seminíferos, estructuras tubulares enrolladas que constituyen la unidad funcional de los testículos. Los túbulos están revestidos por un epitelio germinal estratificado donde residen las células madre espermatogoniales. A medida que estas células proliferan y se diferencian, avanzan desde la periferia tubular hacia la luz, pasando por etapas de espermátocitos, espermátidas y finalmente espermatozoides maduros.

Las células de Sertoli, ancladas en la base del epitelio, desempeñan un papel crucial de soporte: forman la barrera hematotesticular que aísla el microambiente tubular, secretan fluidos nutritivos y regulan hormonalmente el proceso. Sin embargo, la espermatogénesis no ocurre *dentro* de su citoplasma, sino en los compartimentos intersticiales entre estas células. La afirmación de que los testículos producen diariamente millones de espermatozillos corrobora que los túbulos seminíferos son la fábrica biológica exclusiva.

El epidídimo, mencionado en la opción B, cumple funciones posteriores: aquí los espermatozoides adquieren motilidad y capacidad fecundante durante su tránsito por este conducto. Las secreciones del epitelio epididimario, ricas en testosterona y nutrientes, facilitan esta maduración, pero no generan nuevos gametos. La distinción es crucial: producción versus maduración.

Respecto al conducto de Wolf (opción D), corresponde a una estructura embrionaria que deriva en el epidídimo y conducto deferente en el varón adulto. Carece de cualquier rol en la espermatogénesis postnatal.

Clínicamente, esta localización explica por qué el seminograma evalúa parámetros como la concentración espermática y morfología para valorar la salud tubular. Alteraciones en estos indicadores sugieren daño testicular, requiriendo estudios complementarios (hormonales, genéticos o ecográficos). La producción diaria de espermatozoides, que supera los 100 millones, evidencia la alta eficiencia tubular. Cuando falla, se manifiesta como

oligozoospermia o azoospermia, condiciones donde técnicas como la FIV-ICSI pueden recuperar espermatozoides directamente de los túbulos mediante biopsia testicular.

En síntesis, la espermatogénesis es un proceso secuencial y topográficamente restringido a los túbulos seminíferos. Su comprensión es fundamental para diagnosticar y tratar la infertilidad masculina, ya que terapias como la estimulación hormonal o la recuperación quirúrgica de espermatozoides se dirigen específicamente a este nicho anatómico.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2021) - Pregunta 125 | ID125

Caso Práctico:

Pareja que acude a la consulta de reproducción asistida por esterilidad de 4 años de evolución. En el estudio básico de esterilidad del varón se observan los siguientes resultados: Antecedentes familiares y personales: sin interés clínico. Exploración genital: dentro de la normalidad con presencia de ambos conductos deferentes. Seminograma: color, viscosidad y licuefacción de la muestra dentro de los valores normales, volumen 2,5 ml, pH 7.4, Recuento: 3.5 millones/ml, 20% de espermatozoides móviles progresivos con un 2% de formas normales. Además nos informan de la presencia de 5 millones de células redondas.

¿Cuánto tiempo debemos esperar para hacer una valoración de cambios en un espermiograma?

- A) Unos 3–6 días.
- B) Alrededor de 15 días.

C) Alrededor de 60 días.

D) Alrededor de 72 días.

Justificación

El tiempo necesario para valorar cambios significativos en un espermiograma es de aproximadamente 72 días debido a la duración del ciclo completo de espermatogénesis. Este proceso, desde la formación de las células germinales hasta la liberación de espermatozoides maduros, requiere este periodo para reflejar alteraciones reales tras intervenciones o variaciones fisiológicas. Opciones como 3-6 días o 15 días son insuficientes para observar cambios estructurales, mientras que 60 días no cubre la totalidad del ciclo, haciendo de 72 días el intervalo óptimo para una evaluación confiable.

Explicación

La evaluación de cambios en un espermiograma es un aspecto crítico en el estudio de la fertilidad masculina, y comprender por qué se requiere un intervalo específico implica adentrarse en la biología reproductiva. El espermiograma, como herramienta diagnóstica fundamental, analiza parámetros como la concentración, movilidad, vitalidad y morfología espermática, los cuales están sujetos a una alta variabilidad intraindividual. Factores como el estrés, la abstinencia eyaculatoria o condiciones de salud transitorias pueden alterar los resultados en muestras consecutivas, pero estos cambios no siempre reflejan modificaciones reales en la función testicular. Por ello, para distinguir fluctuaciones aleatorias de alteraciones persistentes, es esencial esperar un periodo

que abarque el ciclo completo de producción y maduración de los espermatozoides.

Este ciclo, conocido como espermatogénesis, dura aproximadamente 72 días en el ser humano. Inicia con la división de las células germinales en los túbulos seminíferos, donde las espermatogonias se transforman en espermatocitos primarios y secundarios, luego en espermátides y finalmente en espermatozoides maduros. Estos últimos migran al epidídimo para adquirir movilidad y capacidad fecundante. Evaluar cambios antes de completar este proceso sería prematuro, ya que no captaría alteraciones en etapas iniciales. Por ejemplo, si un paciente inicia un tratamiento hormonal o modifica su estilo de vida, los espermatozoides analizados en los primeros 60 días reflejarían células que ya estaban en fases avanzadas de desarrollo antes de la intervención. Solo tras 72 días se observarán espermatozoides generados íntegramente bajo las nuevas condiciones, permitiendo una valoración precisa de la eficacia terapéutica o la evolución de patologías.

Además, la alta variabilidad intraindividual exige cautela en la interpretación de resultados aislados. Parámetros como la concentración espermática pueden variar hasta un 30% entre muestras tomadas con días o semanas de diferencia debido a factores coyunturales, como infecciones leves o estrés agudo. Por ello, cuando se detecta una anomalía inicial, se recomienda repetir el análisis tras un intervalo mínimo para confirmar su persistencia. Sin embargo, para valorar cambios sustanciales —como mejorías tras corregir un factor causal (ej., exposición a tóxicos) o el impacto de terapias—, el periodo debe alinearse con la renovación

celular completa. Opciones como 3-6 días (asociados a variaciones en la eyaculación reciente) o 15 días (relativos a maduración epididimaria parcial) son inadecuadas, ya que no garantizan que toda la población espermática haya sido renovada. Incluso 60 días, aunque cercano, es insuficiente, pues etapas clave de la espermiogénesis (diferenciación de espermátides) pueden aún no manifestarse plenamente.

En la práctica clínica, este principio evita diagnósticos erróneos. Por ejemplo, un resultado inicial con oligozoospermia (baja concentración) podría mejorar artificialmente a las 4 semanas por una abstinencia más prolongada, pero sin reflejar un cambio real en la producción testicular. Si tras 72 días persiste la alteración, se justifica investigar causas subyacentes, como disfunciones endocrinas (mediante FSH o testosterona), anomalías genéticas o daños estructurales (ecografía testicular). Así, el intervalo de 72 días no solo optimiza la fiabilidad del seguimiento, sino que también guía decisiones clínicas: resultados persistentemente anormales tras este periodo indican la necesidad de técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina (que requiere un mínimo de 5-6 millones de espermatozoides móviles) o la FIV-ICSI para casos severos.

En resumen, los 72 días representan un estándar fisiológico basado en la espermatogénesis, asegurando que la valoración de cambios en el espermiograma sea biológicamente relevante y clínicamente robusta.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía 2017

Bioquímica Clínica - Andalucía (2017) - Pregunta 47 | ID349

¿Cuánto tiempo tiene que transcurrir para observar los pronúcleos después de una ICSI?

- A) De 5-7 horas.
- B) De 8-10 horas.
- C) De 10-15 horas.
- D) De 15-20 horas.

Justificación

La respuesta correcta es D (15-20 horas) porque la formación completa de los pronúcleos requiere un período de incubación específico tras la microinyección. En el procedimiento de ICSI, los ovocitos microinyectados se cultivan en condiciones controladas durante 14-16 horas para permitir la finalización del proceso de fecundación. Posteriormente, la evaluación de la fecundación se realiza en una ventana de tiempo específica de 16-19 horas post-ICSI, cuando los pronúcleos son claramente visibles. Este marco temporal de 15-20 horas cubre el rango necesario para la formación completa de estas estructuras nucleares distintivas.

Explicación

Para comprender por qué el momento de observación de los pronúcleos es crucial en la ICSI, debemos analizar la secuencia cronobiológica de los eventos de fecundación. Tras la microinyección de un espermatozoide en el citoplasma del ovocito maduro (MII), se desencadena una

serie de eventos bioquímicos y morfogenéticos sincronizados. Inicialmente, el ovocito completa su segunda división meiótica, extruyendo el segundo corpúsculo polar. Paralelamente, el núcleo espermático experimenta una descondensación controlada de su cromatina altamente compactada, proceso mediado por factores citoplasmáticos del ovocito como la glutatona y las nucleoplasminas.

La formación de los pronúcleos representa la culminación de este proceso. El pronúcleo masculino deriva de la transformación del núcleo espermático, mientras que el femenino se organiza a partir del material genético del ovocito. Ambos requieren tiempo para: 1) La desfosforilación de proteínas nucleares, 2) La síntesis de nueva membrana nuclear, 3) La importación de factores de transcripción, y 4) La replicación inicial del ADN. Estos procesos no son instantáneos sino que siguen una secuencia temporal precisa regulada por ciclos de calcio intracelular y vías de señalización dependientes de fosfatasas.

El rango de 15-20 horas post-ICSI es fisiológicamente óptimo porque:

1. **Corresponde a la fase de transición cigótica:** Durante este período, el embrión unicelular (cigoto) adquiere su identidad genómica biparental completa. Los pronúcleos alcanzan su tamaño máximo y desarrollan nucleolos claramente visibles, signo de actividad transcripcional temprana.
2. **Permite la migración centrípeta:** Los pronúcleos se forman inicialmente en posiciones opuestas del

citoplasma y migran gradualmente hacia el centro, un proceso que requiere 4-6 horas adicionales tras su formación inicial. La observación en 16-19 horas captura este posicionamiento central previo a la singamia.

3. **Evita falsos negativos:** Evaluaciones prematuras (antes de 14 horas) podrían mostrar pronúcleos inmaduros o incompletamente formados, mientras que observaciones tardías (más de 20 horas) arriesgan la desaparición de los pronúcleos por inicio de la primera división mitótica.

Clínicamente, este timing es crítico porque: - Permite distinguir entre fecundación normal (2 pronúcleos), anormal (1, 3 o más pronúcleos) o fallida. - Determina el momento de transferencia embrionaria en programas de FIV. - Proporciona el primer indicador de calidad embrionaria mediante la simetría y disposición nucleolar.

La sincronización exacta se mantiene mediante protocolos estandarizados: tras la microinyección, los ovocitos se lavan para eliminar restos de PVP y se incuban en medios específicos con balance optimizado de aminoácidos, a 37°C con atmósfera de 5-6% CO₂. El control riguroso de estas condiciones asegura que la cinética de formación pronuclear sea reproducible.

Es instructivo contrastar este proceso con la FIV convencional, donde la exposición prolongada a espermatozoides (17-20 horas) podría alterar los tiempos de aparición pronuclear. En ICSI, la inseminación es instantánea (microinyección), por lo que el reloj de

desarrollo se inicia con precisión en el momento de la inyección citoplasmática. Esta precisión temporal es una ventaja clave de la técnica ICSI para estudios de desarrollo temprano.

Finalmente, la evaluación morfológica en este estadio incluye no solo el conteo de pronúcleos sino también la posición de los corpúsculos polares y la distribución de nucleolos, parámetros que correlacionan con la competencia de desarrollo embrionario. Así, este momento específico representa la primera ventana de evaluación del potencial reproductivo tras la fecundación asistida.

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 hipogonadotropo 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 hipergonadotropo, 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 hipogonadotropo. 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.

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 luteínización 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 hipergonadotrofo), 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 espermioograma completo.
- B) Si el espermioograma 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 (espermioograma) 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 espermioograma. 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.

Examen Bioquímica Clínica Andalucía

2007

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.

Bioquímica Clínica - Andalucía (2007) - Pregunta 100 | ID1292

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 49 | ID2484

En lo referente a la fragmentación del ADN espermático (sDF), es cierto que:

- A) Es una alteración poco frecuente que puede afectar al material genético en forma de rotura de cadena simple o doble, y se asocia a estrés oxidativo.
- B) Puede afectar a la capacidad de fertilización espermática, pero no produce efectos posteriores una vez lograda esta.
- C) Se ha propuesto su utilización para valorar la fertilidad en pacientes normozoospermicos con valores anormales en el eyaculado.
- D) Aunque hay distintos métodos de determinación, todos se basan en el aumento de la sensibilidad al tratamiento ácido cuando hay roturas en el ADN espermático.

Justificación

La opción C es correcta porque el test de fragmentación del ADN espermático (sDF) se presenta como una herramienta complementaria al seminograma básico, particularmente relevante en casos donde los parámetros seminales convencionales parecen normales (normozoospermia) pero persisten problemas de fertilidad. El contexto establece que este test evalúa la integridad del material genético, cuyo deterioro reduce las probabilidades de embarazo a término.

Además, se destaca su utilidad en parejas con esterilidad de origen desconocido (15-20% de los casos) y como parte de evaluaciones complementarias cuando el seminograma inicial es anormal, lo que incluye situaciones donde la morfología espermática normal podría enmascarar daños en el ADN no detectables mediante análisis convencional.

Explicación

La fragmentación del ADN espermático (sDF) representa una alteración crítica en la integridad del material genético de los gametos masculinos, con implicaciones profundas en la capacidad reproductiva. A diferencia de anomalías visibles como alteraciones en la concentración, movilidad o morfología espermática, la sDF constituye un defecto molecular que compromete la información genética transportada por el espermatozoide. Su relevancia clínica radica en que, incluso en muestras seminales aparentemente normales según los parámetros del seminograma básico (normozoospermia), un elevado índice de fragmentación puede ser el factor subyacente en casos de esterilidad inexplicada o fallos recurrentes en técnicas de reproducción asistida.

Biológicamente, el ADN espermático es particularmente vulnerable debido a los numerosos ciclos de replicación que experimenta durante la espermatogénesis. Cada ciclo replicativo incrementa la probabilidad de errores, y esta susceptibilidad se agrava con la edad paterna avanzada, ya que el número de divisiones celulares previas a la meiosis aumenta con los años. El resultado es una mayor incidencia de daños genéticos, incluyendo roturas en las cadenas de ADN que, si no son reparadas adecuadamente,

persisten en los espermatozoides maduros. Estas lesiones no solo disminuyen la capacidad fecundante del espermatozoide, sino que, de lograrse la fecundación, pueden provocar fallos en el desarrollo embrionario temprano o abortos espontáneos, ya que el embrión requiere material genético intacto para su división celular coordinada.

Desde la perspectiva diagnóstica, la evaluación de la sDF adquiere especial valor en dos escenarios clínicos principales: primero, en varones normozoospermicos que presentan infertilidad sin causa aparente, donde el seminograma convencional no detecta anomalías; y segundo, como seguimiento a hallazgos seminales alterados que sugieren daño genético subyacente, como una morfología espermática anormal (teratozoospermia) que el contexto vincula directamente con mayores tasas de fragmentación. En ambos casos, el test de sDF – siendo el método Halotech® un ejemplo citado – proporciona información pronóstica crucial al cuantificar el porcentaje de espermatozoides con ADN fragmentado, estableciéndose como valor de corte normal menos del 30%.

La interpretación de los resultados debe considerar la notable variabilidad intraindividual de los parámetros seminales. Por ello, cuando se detecta sDF elevada, se recomienda repetir el análisis en al menos dos muestras obtenidas con intervalo de cuatro semanas para confirmar el hallazgo. Esta precaución es esencial para distinguir fluctuaciones transitorias (asociadas a factores como estrés térmico, infecciones o exposición a toxinas) de

alteraciones persistentes que requieran intervención clínica. Además, un resultado anormal debe impulsar la búsqueda de causas subyacentes mediante estudios complementarios, como evaluaciones endocrinas (FSH, testosterona), ecografía testicular o análisis genéticos específicos.

En el manejo terapéutico, la identificación de sDF elevada en pacientes normozoospermicos orienta las opciones reproductivas. Por ejemplo, puede justificar el salto temprano a técnicas de reproducción asistida como ICSI (inyección intracitoplasmática), donde la selección espermática individual minimiza el riesgo de usar gametos con ADN dañado. Asimismo, en casos de fragmentación asociada a factores reversibles (como infecciones genitales o estrés oxidativo), el diagnóstico permite implementar tratamientos específicos antes de nuevos intentos reproductivos.

Finalmente, la sDF ejemplifica cómo la medicina reproductiva moderna trasciende la mera valoración cuantitativa y morfológica de los espermatozoides. Al integrar el análisis de la integridad molecular del ADN en la evaluación de la fertilidad masculina, especialmente en aquellos casos donde los parámetros tradicionales son normales, se ofrece a las parejas un diagnóstico más completo y una orientación terapéutica personalizada, cerrando brechas en el complejo puzzle de la esterilidad inexplicada.

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2021

Análisis Clínicos - Andalucía (2021) - Pregunta 72 | ID3202

¿Qué técnica de Reproducción Humana Asistida sería recomendable en una pareja en la cual el varón presenta en su Estudio Básico de Esterilidad un seminograma con un REM > 5 millones y un 6% de formas normales?

- A) Fecundación in Vitro (FIV) / Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI)
- B) Inseminación Artificial con semen de la pareja (antes conyugal) (IAC)
- C) Inseminación Artificial con semen de donante anónimo (IAD)
- D) Donación de ovocitos

Justificación

La respuesta correcta es la Inseminación Artificial Conyugal (IAC) porque el parámetro clave es el Recuento de Espermatozoides Móviles (REM) superior a 5 millones, muy por encima del umbral mínimo de 1.5 millones requerido para esta técnica. Aunque la morfología espermática muestra un 6% de formas normales (indicando cierta teratozoospermia), este valor no alcanza el umbral de severidad que justificaría técnicas más complejas como FIV-ICSI. No existen indicadores de problemas femeninos, preservación de gametos o fracaso previo de ciclos que requieran otras opciones. La IAC es la técnica de primera línea en casos de factor masculino leve-moderado con parámetros seminales suficientes, maximizando la eficacia con mínima invasividad.

Explicación

Para comprender por qué la Inseminación Artificial Conyugal (IAC) es la elección óptima en este escenario, debemos analizar tres pilares fundamentales: los parámetros seminales, la jerarquía de técnicas de reproducción asistida, y los principios de medicina basada en evidencia.

Empecemos por los parámetros del seminograma. El Recuento de Espermatozoides Móviles (REM) es el indicador más crítico para seleccionar técnicas de baja complejidad. Un REM >5 millones no solo supera holgadamente el mínimo de 1.5 millones establecido como requisito para IAC, sino que se sitúa en un rango favorable donde esta técnica ofrece tasas de gestación acumuladas del 70-80% tras 4 ciclos. La morfología espermática, aunque relevante, opera en una escala distinta: un 6% de formas normales indica teratozoospermia moderada, pero no severa. La literatura especializada demuestra que valores por encima del 4% no contraindican la IAC cuando el REM es adecuado, ya que el proceso de capacitación espermática durante la preparación del semen para inseminación selecciona las células más competentes.

Profundicemos ahora en el algoritmo de toma de decisiones. Las técnicas de reproducción asistida siguen un principio escalonado: comenzar con el método menos invasivo y avanzar progresivamente solo si es necesario. La IAC representa el primer escalón terapéutico para parejas con infertilidad masculina leve-moderada, ya que simula fisiológicamente el transporte espermático hacia las trompas, con costes y riesgos significativamente menores

que la FIV o ICSI. Estas últimas están reservadas para situaciones específicas: REM <1 millón, teratozoospermia severa (<3% formas normales), obstrucciones tubáricas, o fracaso de ciclos previos de IAC. En nuestro caso, ninguno de estos criterios se cumple. Es crucial destacar que saltar directamente a FIV/ICSI sin justificación expone a la pareja a riesgos innecesarios como el síndrome de hiperestimulación ovárica o embarazos múltiples, además de multiplicar los costes económicos y emocionales.

Analicemos por descarte las otras opciones. La FIV/ICSI (Opción A) sería inadecuada aquí, pues requiere indicadores como REM <3 millones, necesidad de diagnóstico genético preimplantacional, o uso de gametos criopreservados, ausentes en este caso. La Inseminación con Donante (Opción C) queda descartada al existir espermatozoides viables de la pareja con REM suficiente. La Donación de Ovocitos (Opción D) carece completamente de base, pues no hay evidencia de factor femenino.

Un aspecto clave es comprender cómo interactúan los parámetros seminales. El REM alto (>5 millones) compensa la moderada alteración morfológica (6%), ya que proporciona un reservorio suficiente de espermatozoides funcionales. Durante la preparación seminal para IAC, técnicas como el swim-up o gradientes de densidad seleccionan la subpoblación más competente, concentrando espermatozoides con mejor movilidad y morfología. Estudios prospectivos muestran que con REM >5 millones, las tasas de gestación por ciclo de IAC oscilan entre 15-20%, acumulándose al 70-80% en cuatro ciclos, resultados comparables a FIV en este perfil de pacientes.

Finalmente, consideremos factores coadyuvantes. La decisión debe integrar la edad femenina (ideal <38 años para IAC), permeabilidad tubárica, y tiempo de esterilidad. En ausencia de datos contradictorios, asumimos que estos parámetros son favorables. La IAC ofrece además ventajas psicológicas al utilizar gametos de ambos progenitores, preservando el vínculo genético sin recurrir a donantes. En conclusión, este caso ejemplifica perfectamente la aplicación de medicina de precisión en reproducción: seleccionar la técnica mínimamente suficiente basada en evidencia sólida, optimizando resultados mientras se minimizan riesgos y cargas para la pareja.

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.

Examen Análisis Clínicos Andalucía 2017

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 28 | ID3999

Atendiendo al manual de la OMS 5ª edición para considerar un semen humano normal, deberá tener una movilidad a 37°C de:

- A) 30% de los espermatozoides con movilidad progresiva.
- B) 50% de los espermatozoides con movilidad total.
- C) 32% de los espermatozoides con movilidad progresiva.
- D) 45% de los espermatozoides con movilidad total.

Justificación

La respuesta correcta es la opción C porque el manual de la OMS, 5ª edición, establece específicamente que el límite inferior de referencia para considerar un semen humano normal es más del 32% de espermatozoides con movilidad progresiva cuando se evalúa a 37°C. Este valor se fundamenta en estudios poblacionales de hombres fértiles y representa el percentil 5º, por debajo del cual se considera que existe alteración. Las otras opciones son incorrectas: la A propone un umbral más bajo (30%), mientras que la B y D se refieren a movilidad total con valores no acordes al estándar OMS.

Explicación

La movilidad espermática es uno de los parámetros más críticos en la evaluación de la fertilidad masculina, ya que refleja la capacidad funcional de los espermatozoides para desplazarse eficientemente a través del tracto reproductivo femenino y alcanzar el óvulo. Se clasifica en cuatro

categorías: 1) Movilidad progresiva rápida (tipo a): espermatozoides que se desplazan en línea recta a alta velocidad ($>25 \mu\text{m/s}$); 2) Movilidad progresiva lenta (tipo b): movimiento lineal a velocidad reducida; 3) Movilidad no progresiva (tipo c): movimientos in situ sin desplazamiento efectivo; y 4) Inmóviles (tipo d). La suma de las categorías a y b constituye la 'movilidad progresiva', mientras que la 'movilidad total' incluye $a + b + c$.

La evaluación debe realizarse estrictamente a 37°C para simular las condiciones fisiológicas del cuerpo humano. Esto es crucial porque la temperatura influye directamente en la actividad metabólica y la funcionalidad de los espermatozoides. Un descenso de solo $2-3^{\circ}\text{C}$ puede reducir significativamente la motilidad, lo que subraya la importancia de mantener el portaobjetos precalentado y estabilizar la muestra antes de la observación. La preparación técnica es determinante: se requiere una capa de semen con profundidad aproximada de $20 \mu\text{m}$, obtenida con volúmenes de $5-10 \mu\text{L}$ ajustados a la concentración espermática. Si persiste el movimiento de deriva del líquido tras un minuto, la preparación se considera inválida y debe repetirse, ya que este artefacto técnico distorsionaría la valoración real de la motilidad.

El recuento se realiza mediante microscopía óptica con objetivos de 20x o 40x, analizando un mínimo de 200 espermatozoides por duplicado para asegurar una precisión con error inferior al 5%. Solo se contabilizan espermatozoides intactos; las colas sueltas o cabezas aisladas se excluyen. La presencia de aglutinaciones espermáticas puede enmascarar la movilidad real,

requiriendo una homogenización meticulosa previa. Actualmente, los sistemas computerizados (CASA) ofrecen ventajas al cuantificar parámetros cinéticos como la velocidad rectilínea (VSL), donde valores $>25 \mu\text{m/s}$ se correlacionan con mayor potencial fecundante.

El valor del 32% como límite inferior para movilidad progresiva no es arbitrario. Se deriva de estudios multicéntricos que analizaron muestras de hombres con fertilidad comprobada, estableciendo que el 95% de esta población supera este umbral. Biológicamente, menos del 32% de espermatozoides con movimiento progresivo reduce drásticamente la probabilidad de que suficientes células alcancen el óvulo, especialmente considerando que solo 200–300 espermatozoides llegan a la ampolla tubárica tras la eyaculación. Clínicamente, valores inferiores (asthenozoospermia) se asocian a alteraciones del flagelo, estrés oxidativo o disfunción epididimaria.

En reproducción asistida, este parámetro guía las estrategias terapéuticas: para inseminación artificial intrauterina se requieren $\geq 5\text{--}6$ millones de espermatozoides móviles progresivos por mL tras capacitación; en FIV convencional, 2–3 millones; mientras que en ICSI, aunque la movilidad no es determinante, una VSL elevada mejora las tasas de fertilización. Tras criopreservación, un factor de criosupervivencia $\geq 50\%$ con movilidad progresiva post-descongelación $\geq 25\%$ se considera óptimo, reflejando que el umbral para muestras procesadas es inferior al de semen fresco normal.

La evaluación rigurosa de la movilidad exige controlar múltiples variables preanalíticas: abstinencia sexual de 2-5 días, recogida en recipientes estériles, y licuefacción completa a 37°C antes del análisis (30 minutos). Errores en estas fases, como exposición a temperaturas inadecuadas, pueden causar falsas necrozoospermias. Además, la correlación entre movilidad reducida y aumento de fragmentación del ADN espermático enfatiza su papel como biomarcador integral de salud espermática. Dominar estos principios técnicos y biológicos es esencial para emitir diagnósticos precisos que impacten en el manejo clínico de la infertilidad.

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) Antimülleriana.

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 17β -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 31 | ID4002

¿Qué patología relacionada con la infertilidad masculina no suele cursar con la presencia de un pH seminal ácido (inferior a 6,9)?

- A) Agenesia de conductos deferentes.
- B) Obstrucción bilateral de los conductos eyaculadores.
- C) Enfermedades crónicas inflamatorias de la vesícula seminal.
- D) Alteraciones inflamatorias o infecciones de la próstata.

Justificación

La respuesta correcta es D porque las alteraciones inflamatorias o infecciosas de la próstata afectan principalmente a la glándula que aporta el componente ácido al semen. La próstata secreta un líquido con carácter ácido que, en condiciones normales, es neutralizado por las secreciones alcalinas de las vesículas seminales (responsables del 70% del volumen seminal). Cuando la próstata está comprometida, su secreción ácida disminuye, lo que reduce la acidez global del semen y tiende a elevar el pH. Por el contrario, las opciones A, B y C implican ausencia o disfunción de las vesículas seminales (fuente principal de alcalinidad), lo que elimina el componente neutralizante y resulta en un pH persistentemente ácido (<6.9), especialmente cuando se acompaña de bajo volumen seminal (<1 mL).

Explicación

Para comprender en profundidad esta cuestión, debemos analizar la fisiología de la producción seminal y cómo las distintas glándulas contribuyen a las características bioquímicas del eyaculado. El semen es un fluido complejo formado por secreciones coordinadas de múltiples glándulas: las vesículas seminales aportan aproximadamente el 70% del volumen, la próstata

contribuye con un 20%, y el resto procede del epidídimo y glándulas bulbouretrales. Cada componente tiene un papel específico en la regulación del pH, parámetro crítico para la función espermática.

El pH seminal normal oscila alrededor de 7.5, un valor ligeramente alcalino esencial para la supervivencia y movilidad de los espermatozoides. Este equilibrio ácido-base depende de la interacción dinámica entre dos fuerzas opuestas: la secreción alcalina de las vesículas seminales (rica en fructosa y otros compuestos básicos) y la secreción ácida de la próstata (que contiene iones citrato, calcio y enzimas coagulantes). Las vesículas seminales generan un fluido viscoso y alcalino que neutraliza tanto la acidez natural del líquido prostático como el ambiente hostil de la vagina (pH 3.5-4.0). Sin este efecto tampón, los espermatozoides no podrían activar su movilidad ni sobrevivir en el tracto reproductivo femenino.

Cuando evaluamos patologías que alteran este equilibrio, encontramos patrones distintivos:

- **Agenesia de conductos deferentes (Opción A):** Esta malformación congénita impide el transporte de espermatozoides desde el testículo y, crucialmente, suele asociarse a agenesia de las vesículas seminales. Sin la contribución alcalina de estas glándulas, predomina la acidez prostática, resultando en pH consistentemente ácido (<6.9) y volumen reducido.
- **Obstrucción bilateral de conductos eyaculadores (Opción B):** Los conductos eyaculadores transportan las secreciones de vesículas seminales y próstata. Su

obstrucción bloquea específicamente el flujo del fluido alcalino de las vesículas, mientras que la secreción prostática puede seguir llegando parcialmente a la uretra. Este desbalance produce acidez seminal característica.

- **Enfermedades inflamatorias crónicas de vesículas seminales (Opción C):** La inflamación o infección en estas glándulas compromete su función secretora. Al reducirse la producción del componente alcalino, el líquido prostático ácido domina la composición del eyaculado, generando pH bajo.
- **Alteraciones inflamatorias/infecciosas de próstata (Opción D):** Aquí radica la excepción. La próstata es la principal fuente de acidez en el semen gracias a su contenido en ácido cítrico y metabolitos ácidos. En prostatitis crónicas o procesos infecciosos, hay destrucción del tejido glandular y disminución de su secreción ácida. Esto conduce a una pérdida del componente acidificante, permitiendo que las vesículas seminales (si funcionan normalmente) eleven el pH por encima de 6.9. De hecho, en estos casos puede observarse un pH más alcalino de lo habitual.

Este principio tiene implicaciones clínicas cruciales en el diagnóstico de infertilidad. Un pH ácido (<7.2) con volumen bajo (<1 mL) es un hallazgo seminal clave que orienta hacia patología obstructiva o agénica de vesículas seminales/deferentes. Su medición debe realizarse inmediatamente tras la licuefacción, pues el pH aumenta

progresivamente por pérdida de CO₂. Además, la integridad de las vesículas seminales puede confirmarse midiendo marcadores como la fructosa, ausente cuando estas glándulas están afectadas.

En síntesis, la próstata actúa como 'motor de acidez' en el semen, mientras las vesículas seminales son el 'motor de alcalinidad'. Cualquier patología que dañe selectivamente las vesículas seminales o bloquee sus secreciones desequilibra el sistema hacia la acidez. Solo cuando la disfunción afecta principalmente a la próstata —reduciendo su aporte ácido— el pH seminal se aleja de la acidez, explicando por qué la opción D es la correcta. Este conocimiento no solo responde a la pregunta sino que proporciona un marco fisiológico para interpretar el seminograma en el contexto clínico global del paciente.

Análisis Clínicos - Andalucía (2017) - Pregunta 32 | ID4003

Una de las siguientes es una indicación para la realización de inseminación artificial conyugal:

- A) Oligoastenozoospermia.
- B) Hipospermia.
- C) Imposibilidad funcional u orgánica del coito.
- D) Todas las anteriores.

Justificación

La respuesta correcta es D porque todas las opciones representan indicaciones válidas para la inseminación artificial conyugal (IAC) según los criterios establecidos. La

oligoastenozoospermia (opción A) se engloba dentro de la esterilidad masculina leve-moderada, donde la IAC es recomendable siempre que se puedan recuperar espermatozoides móviles. La hipospermia (opción B), aunque no se menciona explícitamente, forma parte de las alteraciones seminales que justifican la IAC al considerarse un factor de esterilidad masculina. Finalmente, la imposibilidad funcional u orgánica del coito (opción C) corresponde directamente a la indicación de 'incapacidad para depositar el semen en la vagina', que incluye disfunciones como la impotencia o anomalías anatómicas.

Explicación

La inseminación artificial conyugal (IAC) es una técnica de reproducción asistida de baja complejidad diseñada para superar obstáculos específicos que impiden la concepción natural. Su aplicación requiere una evaluación integral de la pareja, centrada en identificar alteraciones corregibles que justifiquen esta intervención. Analicemos en profundidad las indicaciones y su relación con las opciones planteadas.

En primer lugar, la IAC está indicada en casos de esterilidad masculina leve-moderada. Aquí se incluyen alteraciones seminales como la oligoastenozoospermia, que combina un recuento bajo de espermatozoides (oligozoospermia) con reducida movilidad (astenozoospermia). Aunque no existe un umbral universalmente aceptado, se considera viable cuando se recuperan entre 0.8 y 5 millones de espermatozoides móviles tras el procesamiento en laboratorio. Esta técnica aprovecha la capacidad de concentrar los espermatozoides más competentes, superando así limitaciones cuantitativas y funcionales. La

movilidad espermática es particularmente crítica, ya que no solo refleja la capacidad de progresión hacia el óvulo, sino que suele correlacionarse con la integridad del ADN espermático. Factores como infecciones subclínicas (p. ej., por *Ureaplasma urealyticum*) o errores en la recogida de la muestra pueden alterar este parámetro, pero cuando la alteración es intrínseca y moderada, la IAC ofrece una solución efectiva.

En segundo lugar, la hipospermia (volumen seminal anormalmente bajo) constituye otra indicación válida. Aunque no se detalla explícitamente en el listado, se engloba dentro del espectro de alteraciones seminales que caracterizan la esterilidad masculina leve. Un volumen reducido puede comprometer la llegada de espermatozoides al tracto reproductor femenino, especialmente si coexiste con otras anomalías como alta viscosidad o aglutinaciones. Estas últimas, definidas como la unión anómala de espermatozoides móviles entre sí, sugieren posibles mecanismos inmunológicos. La IAC solventa este problema al depositar directamente el semen procesado en el útero, evitando barreras naturales como el moco cervical hostil.

La tercera indicación, la imposibilidad funcional u orgánica del coito, es quizás la más intuitiva. Abarca situaciones donde la eyaculación vaginal resulta inviable debido a causas psicológicas (como impotencia psicógena) o físicas (hipospadias severo, eyaculación retrógrada o anomalías vaginales). En estos casos, la IAC actúa como un puente mecánico, utilizando el semen de la pareja procesado en laboratorio para introducirlo en el útero durante el período

ovulatorio. Esta aproximación preserva la contribución genética de ambos progenitores, a diferencia de la inseminación con donante.

Es crucial contextualizar estas indicaciones dentro de un marco más amplio. La IAC también se recomienda en esterilidad de origen desconocido (15-20% de parejas), disfunciones ovulatorias tratables con inductores, endometriosis leve, o factor cervical. Sin embargo, existen límites: alteraciones masculinas severas (como azoospermia o REM <1 millón/mL) o factor tubárico avanzado requieren técnicas de alta complejidad como FIV-ICSI. La preparación seminal es un pilar técnico fundamental: el procesamiento en laboratorio elimina prostaglandinas y otros componentes tóxicos, concentra espermatozoides móviles y selecciona los más competentes. Esto explica por qué, incluso en muestras subóptimas, la IAC puede lograr tasas de gestación aceptables si se cumplen requisitos mínimos como permeabilidad tubárica y edad materna preferiblemente inferior a 38 años.

Finalmente, la elección de la IAC como primera línea terapéutica debe basarse en un estudio simultáneo de ambos miembros de la pareja. Este enfoque integrador evalúa tres pilares: reserva ovárica y ovulación, permeabilidad tubárica, y calidad seminal según criterios de la OMS. La sinergia entre estos elementos determina el éxito: una mujer joven con buena reserva ovárica puede lograr gestación con IAC incluso con alteraciones seminales moderadas, mientras que en mujeres cercanas a los 40 años, el paso a FIV-ICSI debe considerarse más

tempranamente. En esencia, la IAC representa una opción terapéutica equilibrada que, al capitalizar la capacidad reproductiva natural de la pareja, minimiza la invasividad sin comprometer la eficacia en indicaciones bien delimitadas.
