

# Lo esencial en **Metabolismo y nutrición**

**SEGUNDA EDICIÓN**

**Roach, Benyon**

Asesor académico: Marek Dominiczak

Editor de la colección: Dan Horton-Szar



- Nueva edición del método de repaso más vendido en el campo de las ciencias básicas y que incorpora temas clínicos
- Su formato esquemático e ilustrado hace que la información sea más asequible y fácil de recordar
- Sección ampliada de autoevaluación con preguntas de elección múltiple y preguntas cortas



# CURSOS CRASH

SEGUNDA EDICIÓN



## El camino más rápido hacia el éxito en los exámenes

Los *Cursos «Crash»* forman la colección de libros de repaso más vendida, que te conducirá a toda velocidad al éxito en tus exámenes.

Los títulos dedicados a las ciencias básicas constituyen el conjunto de apuntes perfecto, escritos por estudiantes y bajo la supervisión de un profesor universitario titular.

Los títulos clínicos sirven como material de repaso y como sencillos manuales para su uso en la planta hospitalaria.

### TÍTULOS DE CIENCIAS BÁSICAS

- Anatomía
- Sistema cardiovascular
- Célula y genética
- Sistema endocrino y aparato reproductor
- Aparato digestivo
- Farmacología
- Metabolismo y nutrición
- Sistema musculoesquelético y piel
- Aparato respiratorio
- Sistema nervioso

### TÍTULOS CLÍNICOS

- Psiquiatría
- Neurología
- Gastroenterología

### OTROS TÍTULOS DISPONIBLES EN INGLÉS

- Pathology
- Immunology and Haematology
- Renal and Urinary Systems
- History and Examination
- General Medicine
- Paediatrics
- Surgery
- Cardiology
- Imaging
- Obstetrics and Gynaecology



# PROCESOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN

1. Visión de conjunto del metabolismo	3	5. Metabolismo de las proteínas	83
2. Metabolismo energético y de los hidratos de carbono	7	6. Purinas, pirimidinas y hemo	107
3. Producción de NADPH	47	7. Homeostasis de la glucosa	131
4. Metabolismo y transporte de los lípidos	55	8. Nutrición	143







# 1. Visión de conjunto del metabolismo

## Definiciones útiles

### Metabolismo

El metabolismo es un conjunto integrado de reacciones químicas que tienen lugar en el organismo y que nos capacitan para extraer energía del medio y utilizarla para sintetizar bloques de construcción que se emplean para fabricar las proteínas, los carbohidratos y las grasas esenciales. Algunos puntos fundamentales a recordar sobre el metabolismo son:

- Cada reacción no tiene lugar de manera aislada, sino que proporciona un sustrato (la sustancia sobre la cual actúa una enzima) para la siguiente.
- De este modo se crean vías en las que el producto final de cada una de ellas forma un sustrato para otras, produciendo un proceso continuo.
- Mucha gente compara al metabolismo con un mapa en el que las vías son como carreteras con «escalas» (intermedias) a lo largo del trayecto.
- Las carreteras necesitan semáforos y limitadores de velocidad (mecanismos de regulación) para controlar el volumen y la velocidad del tráfico.
- Algunas de las carreteras son de un solo sentido, lo que significa que hay que dar grandes rodeos para formar algunos productos intermedios.
- Recuerda que cuando estás de viaje es importante saber dónde vas, pero no es necesario conocer los nombres de todos los sitios por los que pasas.

Las vías metabólicas se pueden clasificar como catabólicas o anabólicas.

### Catabolismo

El catabolismo es la rotura (degradación) de moléculas complejas ricas en energía, como las proteínas, los carbohidratos y las grasas, dando lugar a otras más simples, por ejemplo  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NH}_3$ . La energía liberada es «capturada» como trifosfato de adenosina (ATP) y almacenada para ser utilizada en reacciones sintéticas, anabólicas.

### Anabolismo

El anabolismo es la síntesis de moléculas complejas a partir de otras más simples, por ejemplo, proteínas a partir de aminoácidos y glucógeno de la glucosa. Las reacciones sintéticas requieren energía que proviene de la hidrólisis de ATP. En la figura 1.1 se muestran

algunos ejemplos de vías catabólicas y anabólicas, y en la figura 1.2 se presenta un resumen del metabolismo en su conjunto.



¡Las vías metabólicas no se han inventado sólo para que te aburras durante el primer año de carrera! No te quedes «empantanado» recordando cada paso y enzima de una vía; no te van a pedir que regurgites este tipo de información en un examen. Es mucho más probable que tengas que comentar las funciones globales de un ciclo y en qué tejidos son especialmente importantes.



La mejor manera de repasar el metabolismo es cogiendo una hoja grande de papel y representando los ciclos simplificados de todas las vías.

Elabora una lista con los seis criterios clave de la figura 1.3 para cada una de ellas: propósito/función, localización, zona, secuencia de reacción, pasos clave y efecto de la inhibición.

## Regulación de vías

Cada vía metabólica contiene, habitualmente, una reacción que es esencialmente irreversible y que limita la velocidad de funcionamiento de dicha vía. Las enzimas que catalizan estas reacciones están sometidas a una estricta regulación para asegurar que:

- La velocidad de la vía esté adaptada a las necesidades de la célula.
- Las vías de síntesis y degradación de cualquier molécula no estén activas al mismo tiempo, ya que ello daría lugar a un «ciclo inútil».

La mayoría de las vías metabólicas tienen lugar en distintos compartimentos de las células, en distintas células y tejidos del organismo al mismo tiempo. Las





Ejemplos de las vías catabólicas y anabólicas	
Vías catabólicas Los nombres terminan en «-lisis», que significa «romper»	Vías anabólicas Los nombres terminan en «-génesis», que significa «crear»
Glucogenólisis: degradación del glucógeno Proteólisis: degradación de las proteínas Lipólisis: degradación de los ácidos grasos Glucólisis: degradación de la glucosa	Glucogénesis: síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas Lipogénesis: síntesis de ácidos grasos Gluconeogénesis: síntesis de glucosa

Fig. 1.1 Ejemplos de las vías catabólicas y anabólicas.

vías deben estar reguladas cuidadosamente para asegurar que no sólo la producción de energía y productos intermedios es suficiente para satisfacer las necesidades de cada célula en particular, sino que también se «ajustan» a los requerimientos del resto de las células del organismo. El control de las vías metabólicas debe ser también lo suficientemente flexible como para facilitar la adaptación a los distintos ambientes, por ejemplo, la situación posprandial en oposición a la de ayuno o períodos de ejercicio, etc. Estos mecanismos de control deben coordinar las vías de todas las células del organismo.

### Mecanismos de control

Hay tres mecanismos principales de control de las vías metabólicas: provisión de sustratos, control alostérico y control hormonal. Apréndelos ahora porque forman la base del control de todas las vías metabólicas.

#### Provisión de sustratos

Si la concentración de sustratos es factor limitante, la velocidad de la vía disminuye.

#### Control alostérico

Los efectores alostéricos se unen a los sitios reguladores de una enzima, distintos de los sitios catalíticos (activos), y pueden reducir o aumentar la actividad enzimática. Con frecuencia este control lo ejerce el producto final de una vía, que puede actuar de forma positiva (vía estimulada) o negativa (vía inhibida).

#### Control hormonal

Hay dos posibles mecanismos por los que hormonas como la insulina o el glucagón pueden afectar a la actividad enzimática y, de este modo, a la capacidad de funcionamiento de las vías metabólicas.

- En primer lugar, mediante la fosforilación

reversible de las enzimas, que puede incrementar o reducir su actividad. Por ejemplo, el glucagón produce fosforilación de la glucógeno sintasa y de la glucógeno fosforilasa. La primera se inhibe por la fosforilación, mientras que la glucógeno fosforilasa se activa. Esto asegura que la síntesis y degradación de glucógeno no se activan al mismo tiempo (en el cap. 2 se discute este tema a fondo).

- En segundo lugar, las hormonas pueden afectar a la velocidad de una vía metabólica mediante la inducción, es decir, aumentando la cantidad de enzima sintetizada a través del estímulo de la velocidad de transcripción de su ARN. De manera similar, bajo ciertas condiciones, las hormonas pueden inhibir la transcripción y, por tanto, la síntesis de algunas enzimas: a esto se le llama represión.

## Principios básicos de bioenergética

La bioenergética es el estudio de los cambios energéticos que acompañan a las reacciones bioquímicas. Nos permite deducir por qué tienen lugar algunas reacciones (porque son energéticamente favorables) y otras no. La dirección y el grado de una reacción química vienen determinados por una combinación de dos factores:

- Cambio de entalpía,  $\Delta H$ , que es el calor que se libera o absorbe durante una reacción.
- Cambio de entropía,  $\Delta S$ , que es una medida del cambio en el desorden o de la aleatoriedad en una reacción.

Ni los cambios de la entalpía ni los de la entropía pueden predecir por sí solos si se va a producir una reacción. Juntos se emplean para calcular  $\Delta G$ , el cambio en la energía libre de Gibb de una reacción. Es el  $\Delta G$  el que predice las posibilidades a favor y la dirección de una reacción dado que:

$$\Delta G = \Delta H - T \times \Delta S$$

donde  $T$  = temperatura absoluta en grados Kelvin (K) ( $^{\circ}\text{C} + 273$ ) y  $\Delta G$  es la energía disponible para realizar el trabajo.

- Si  $\Delta G$  es negativo, existe una pérdida neta de energía durante la reacción, lo que la hace una reacción espontánea, favorable, exergónica.
- Si  $\Delta G$  es positivo, se produce una ganancia neta de energía durante la reacción y ésta no tiene lugar de manera espontánea, tratándose de una reacción endergónica, ya que debe añadirse energía al sistema para que se desarrolle.







Criterios clave para recordar una vía metabólica	
Criterios clave	Ejemplo: glucólisis
<b>¿Cuál es el propósito de la vía?</b> Elabora una definición de trabajo de su función conociendo: los sustratos y los productos implicados y cualquier otro intermedio clave producido, por ejemplo, ATP o NADH	Oxidación de la glucosa (sustrato) a piruvato (producto) con la generación de energía en forma de ATP y NADH
<b>Localización:</b> en particular los tejidos o células del organismo donde la vía sea más importante	La glucólisis tiene lugar en todas las células del organismo, pero en los hematíes es la única vía para producir energía
<b>Zona:</b> donde tiene lugar dentro de la célula, por ejemplo, el citosol, la mitocondria o ambos	La glucólisis se produce en el citosol celular. El piruvato formado puede ser transportado a la mitocondria para sumarse al ciclo del ATC
<b>Secuencia de acontecimientos:</b> conoce la secuencia global de reacción y el número de estadios y reacciones	La glucólisis tiene 10 reacciones
<b>Entresaca los pasos claves:</b> bien los que conforman zonas de control principal o los que son «puntos de ramificación» importantes	Reacción de la hexocinasa Reacción de la fosfofructocinasa Piruvato cinasa
<b>Efecto de la inhibición del ciclo</b>	Aumento en [intermedios] que se producen antes del lugar de la inhibición Disminución en [intermedios] formados tras el bloqueo

Fig. 1.3 Criterios clave para recordar una vía metabólica.

- Si  $\Delta G$  es 0, la reacción está en equilibrio. En situación de equilibrio la velocidad de la reacción es igual en los dos sentidos y no hay una dirección neta.

Asegúrate de no confundir exergónico y exotérmico y endergónico y endotérmico. Las reacciones

exotérmicas liberan calor y tienen un cambio de entalpía negativo ( $-\Delta H$ ). De manera semejante, las reacciones endotérmicas absorben calor durante las mismas y tienen un cambio de entalpía positivo ( $+\Delta H$ ). Sin embargo, no es posible predecir las posibilidades a favor o la dirección de una reacción a partir de los valores de entalpía. Recuerda que sólo pueden producirse espontáneamente las reacciones con un  $\Delta G$  negativo.

Se necesita energía libre de forma continua para:

- Trabajo mecánico, como la contracción muscular y el movimiento celular.
- Transporte activo de las moléculas e iones.
- Síntesis de macromoléculas y otras moléculas a partir de precursores sencillos.

En los hombres esta energía se obtiene mediante la oxidación de los alimentos. Algunos se transforman en una forma muy accesible antes de ser utilizados como la molécula trifosfato de adenosina (v. cap. 2).



- Define las vías anabólicas y catabólicas (cita algunos ejemplos de cada una de ellas).
- ¿Cuáles son los puntos claves o los criterios para aprender las vías metabólicas?
- ¿Por qué están reguladas las vías metabólicas?
- ¿Cuáles son los tres principales mecanismos de control?
- ¿En qué principios nos basamos para predecir la dirección y el alcance de una reacción?





## 2. Metabolismo energético y de los hidratos de carbono

### Glucólisis y su regulación

#### Visión de conjunto de la glucólisis

##### Definición de trabajo

La glucólisis es una secuencia de 10 reacciones que rompen una molécula de glucosa (seis carbonos) en dos moléculas de piruvato de tres carbonos, con la generación neta de dos moléculas de ATP y NADH (la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido). Por tanto, la glucólisis proporciona energía y productos intermedios para otras vías metabólicas.

##### Localización

Todas las células del organismo.

##### Zona

Citosol celular.

#### Respiración aerobia y anaerobia

A diferencia de otras vías metabólicas, la glucólisis puede producir ATP, tanto en condiciones aerobias como anaerobias (v. fig. 2.2).

- En condiciones aerobias el producto final, el piruvato, entra en la mitocondria, donde es oxidado por el ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) y la fosforilación oxidativa a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  con la producción de grandes cantidades de energía.
- En condiciones anaerobias el piruvato es reducido por el NADH a lactato en el citosol. Esto permite la producción continuada de ATP en las células carentes de mitocondrias o desprovistas de oxígeno. Esta vía sólo produce una pequeña cantidad de energía.

#### Funciones e importancia de la glucólisis

Para muchos tejidos la glucólisis es una vía de producción de energía de «urgencia» cuando el oxígeno es el factor limitante. Es de la máxima importancia en:

- Los hematíes, porque carecen de mitocondrias y, por tanto, tienen en la glucólisis su única vía de producción de energía.
- El músculo esquelético activo, cuando el metabolismo oxidativo no puede hacer frente a una mayor demanda de energía.

- El encéfalo, porque la glucosa es su principal combustible (utiliza unos 120 g/día).

La glucólisis también contribuye a la síntesis de algunos productos intermedios especializados, por ejemplo, el 2,3-difosfoglicerato, un efector alostérico de la hemoglobina. También ayuda al metabolismo de otros azúcares, especialmente la fructosa y la galactosa (v. más adelante, en este mismo capítulo).

#### La glucosa entra en las células

La glucosa no es lo suficientemente pequeña como para difundir directamente dentro de la célula, sino que necesita ayuda. Existen dos mecanismos de transporte específicos para la glucosa.

##### Difusión facilitada

El primer mecanismo, la difusión facilitada, está mediado por una familia de transportadores de la glucosa presentes en la membrana celular. Se han identificado al menos cinco y se denominan GLUT-1 a GLUT-5; cada uno tiene una distribución tisular diferente (fig. 2.1). Los transportadores son proteínas de membrana que ligan la glucosa y la transportan a través de la membrana celular hasta el interior de la célula. La glucosa entra en la célula por un gradiente de concentración desde un área de concentración elevada, en el exterior de la célula, hasta otra de concentración baja, en el interior.

##### Cotransportador de sodio-glucosa

El segundo mecanismo requiere energía para transportar glucosa contra su gradiente de concentración (es decir, desde una baja concentración en el exterior de la célula a una alta concentración dentro). Este mecanismo de transporte de glucosa tiene lugar en las células epiteliales del intestino (para la absorción de la glucosa de la dieta), en los túbulos renales y en el plexo coroideo. El movimiento de la glucosa se acopla al gradiente de concentración del sodio: los iones de sodio pasan a favor de su gradiente de concentración al interior de la célula, proporcionando la energía para el transporte de la glucosa a la célula contra su gradiente.

#### Atrapamiento de la glucosa en la célula

La glucosa puede entrar a la célula, pero no permanece necesariamente allí; debe sufrir una fosforilación irreversible para quedar «atrapada» en el interior celular. ¿Por qué? Bien, hay dos razones:



Ejemplos de transportadores de la glucosa		
Transportador	Localización	Función
GLUT-1	Entrocitos y la mayoría de las membranas celulares	Proporciona el transporte basal de glucosa a las células a velocidad relativamente constante
GLUT-2	Hígado células $\beta$ del páncreas	Los transportadores GLUT-2 tienen una menor afinidad por la glucosa que los GLUT-1, por lo que sólo están activos cuando la glucemia está elevada, o sea, tras las comidas
GLUT-4	Músculo y células grasas	Insulina dependiente: el músculo y las células grasas «almacenan» transportadores GLUT-4 en las vesículas intracelulares. En presencia de insulina estas vesículas se fusionan con la membrana celular, lo que da lugar a un aumento del número de transportadores GLUT-4 en la membrana. Por tanto, la insulina estimula la captación de glucosa por el músculo y por la grasa

Fig. 2.1 Ejemplos de transportadores de la glucosa.

primeramente, las moléculas de glucosa fosforiladas no pueden atravesar las membranas celulares porque no existen transportadores para ellas (la glucosa-6-fosfato no es un sustrato para los transportadores de glucosa). En segundo lugar, al convertirse la glucosa en glucosa-6-fosfato se mantiene baja la concentración de glucosa libre dentro de la célula, en comparación con el exterior, manteniendo el gradiente de concentración.

## Estadios de la glucólisis

La glucólisis puede dividirse en dos fases: una de acúmulo y otra de generación de energía.

### Fase de acúmulo de energía (reacciones 1-5 de la fig. 2.2)

Se produce una fosforilación y división de la glucosa en dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato. Este proceso emplea dos moles de ATP para activar e incrementar el contenido de energía de los productos intermedios (v. figs. 2.2 y 2.3).

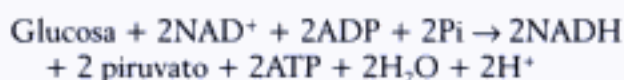
### Fase de generación de energía (reacciones 6-10)

Dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se convierten en otras dos de piruvato con la generación de cuatro moles de ATP (v. figs. 2.2 y 2.3).

El conjunto de la reacción se puede escribir como:



El nombre de una enzima puede ser deducido fácilmente, si lo olvidas, conociendo el nombre del sustrato y el tipo de reacción implicada (fig. 2.4). Por ejemplo, el piruvato es fosforilado por la piruvato cinasa.



## Síntesis de ATP

El ATP puede ser sintetizado a partir de ADP mediante dos procesos: fosforilación a nivel del sustrato y fosforilación oxidativa.

### Fosforilación a nivel del sustrato

La fosforilación a nivel del sustrato es la formación de ATP mediante la fosforilación directa de ADP, o sea, la transferencia directa de un grupo fosforilo de un producto intermedio de «alta energía» a ADP. No requiere oxígeno y, por tanto, es importante para la generación de ATP en tejidos con escasez del mismo como, por ejemplo, el músculo esquelético en actividad. Las reacciones 7 y 10 de la glucólisis (v. fig. 2.2) son ejemplos de fosforilación a nivel del sustrato. En la figura 2.25 se ofrecen otros ejemplos.

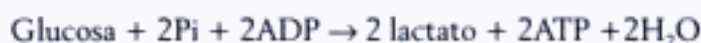
### Fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa requiere oxígeno y es el mecanismo más importante para la síntesis de ATP. Implica la oxidación del NADH y la forma reducida de flavina adenina dinucleótido ( $\text{FADH}_2$ ) mediante la cadena de transporte de electrones. Esto se comenta a fondo en la página 26.

## Producción de energía de la glucólisis

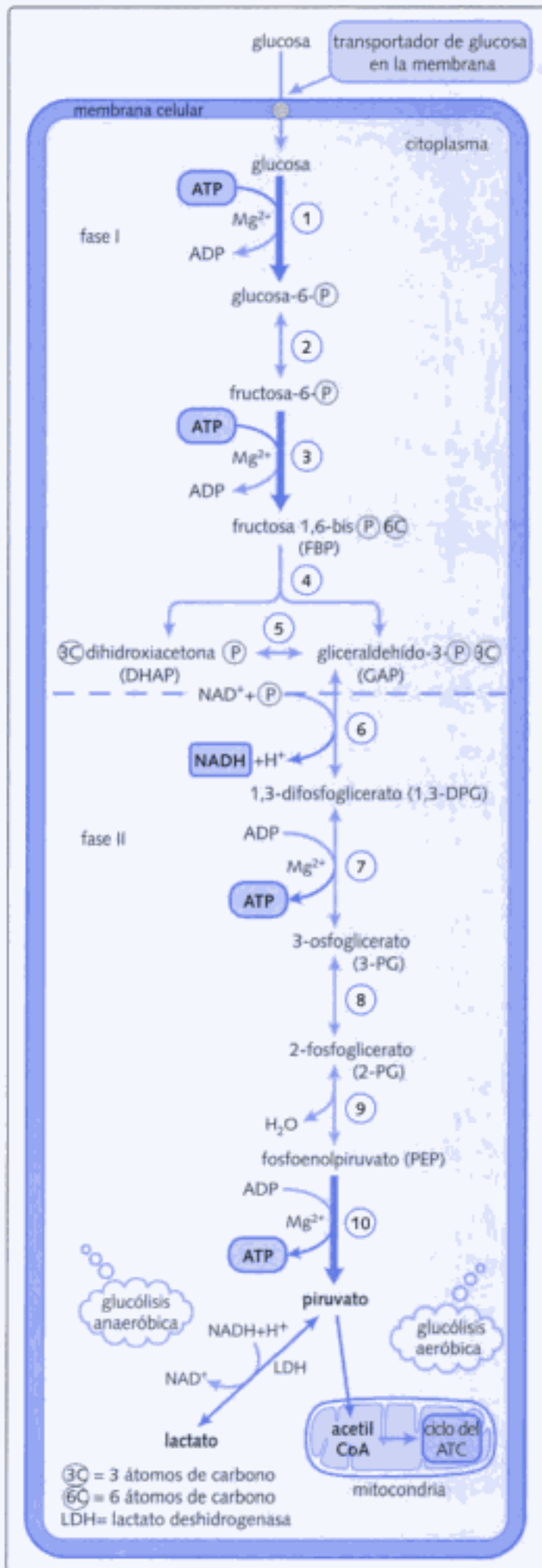
### Glucólisis anaerobia

La reacción en su conjunto se puede escribir como:



El efecto neto es la generación de dos moles de ATP por la oxidación anaerobia de un mol de glucosa (fig. 2.5). No hay producción neta de NADH porque es utilizado por la lactato deshidrogenasa para reducir el piruvato a lactato. Es importante recordar que aunque la glucólisis anaerobia sólo produce una pequeña cantidad de ATP, es una fuente de energía

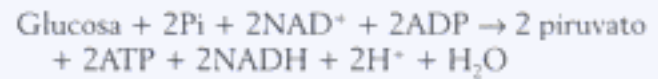




extremadamente válida para las células cuando el aporte de oxígeno está limitado.

### Glucólisis aerobia

La reacción global puede escribirse como:



Se generan dos moles de NADH a partir de la oxidación de un mol de glucosa; cada NADH es oxidado por la cadena de transporte de electrones para producir 2,5 ATP. Por tanto, el efecto neto de la glucólisis aerobia es la generación de 7 ATP por mol de glucosa (2 directamente por la fosforilación a nivel del sustrato y 5 indirectamente mediante la fosforilación oxidativa) (v. fig. 2.5).

### Importancia de la regeneración de NAD<sup>+</sup> a partir de NADH

El NAD<sup>+</sup> es el primer agente oxidante de la glucólisis y un importante cofactor para la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (reacción 6 de la fig. 2.2). Sin embargo, sólo hay una cantidad limitada de NAD<sup>+</sup> disponible y, por tanto, su regeneración a partir del NADH, esencial para que continúe la glucólisis, constituye un problema importante. Existen tres mecanismos posibles para la regeneración de NAD<sup>+</sup>:

- Primero, en condiciones anaerobias el piruvato es reducido a lactato mediante la lactato deshidrogenasa con la oxidación simultánea de NADH a NAD<sup>+</sup> en el citosol celular (v. fig. 2.2). Esta reacción es reversible, y la dirección está determinada por la proporción entre NADH y NAD<sup>+</sup>.
- Segundo, en condiciones aerobias el NADH se oxida a NAD<sup>+</sup> por la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. El NADH debe entrar primero a la mitocondria, bien a través de la «lanzadera» del glicerol-3-fosfato o del malato-aspartato (figs. 2.6 y 2.7).
- Tercero, en condiciones anaerobias en levadura (fermentación alcohólica) el piruvato se descarboxila a CO<sub>2</sub> y acetaldehído, que entonces es reducido por NADH para producir NAD<sup>+</sup> y etanol.

**Fig. 2.2** La vía glucolítica Embden-Meyerhof. La glucólisis tiene lugar en el citosol celular y consta de dos fases distintas de acopio de energía (1-5) y de generación de energía (6-10). En la figura 2.3 se pueden encontrar los nombres de las enzimas que catalizan las reacciones 1 a 10.



Estadios de la glucólisis		
Fase I: Fase de acopio de energía		
Paso	Enzima	Tipo de reacción
1.	Hexocinasa: la mayoría de los tejidos (glucocinasa en hígado y células $\beta$ del páncreas)	Fosforilación <b>Paso regulatorio irreversible</b>
2.	Fosfoglucosa isomerasa	Isomerización aldosa $\rightarrow$ cetosa
3.	Fosfofructocinasa-1 (PFK-1)	Fosforilación <b>Paso irreversible limitante de la velocidad de la glucólisis</b>
4.	Aldolasa	Escisión FBP (6C) $\rightarrow$ DHAP (3C) + GAP (3C)
5.	Triosa fosfato isomerasa	Isomerización Por tanto, la fase I produce dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (GAP)
Fase II: Fase generadora de energía Las siguientes reacciones tienen lugar para cada molécula de gliceraldehído-3-fosfato:		
6.	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	Fosforilación oxidativa: se generan 2 NADH por molécula de glucosa oxidada
7.	Fosfoglicerato cinasa	Fosforilación a nivel de sustrato
8.	Fosfoglicerato mutasa	Transferencia del grupo fosfato de C3 a C2
9.	Enolasa	Deshidratación
10.	Pinuvato cinasa  N.B.: Todas las cinasas requieren $Mg^{2+}$ como cofactor	Fosforilación a nivel de sustrato <b>Paso regulatorio irreversible</b>

**Fig. 2.3** Estadios de la glucólisis. Los pasos 1 a 10 hacen referencia a las reacciones 1 a 10 de la figura 2.2.

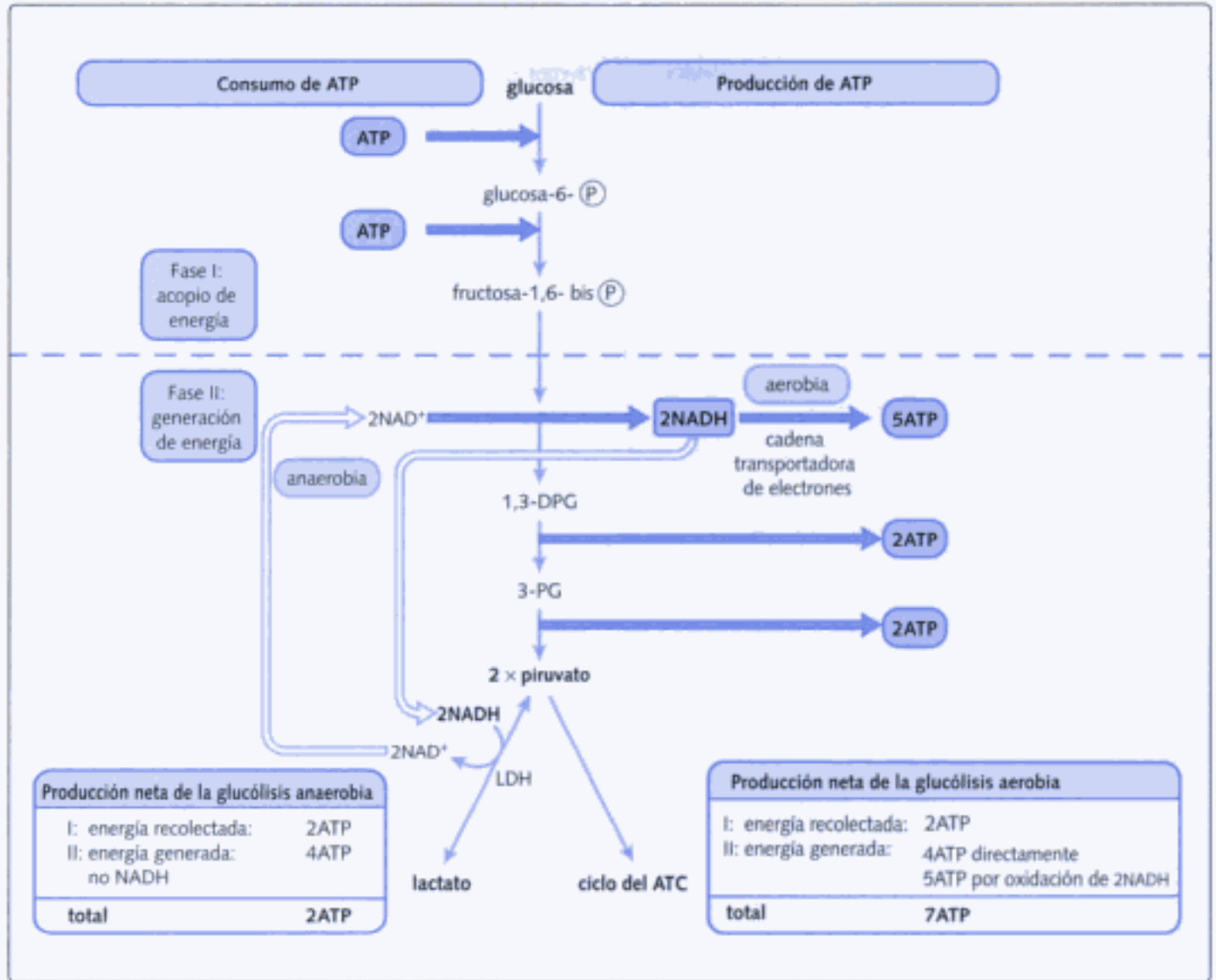
Enzimas y tipos de reacciones que catalizan	
Enzima	Tipo de reacción
Cinasa	Fosforilación
Mutasa	Transferencia de un grupo funcional de una posición a otra de la misma molécula
Isomerasa	Conversión de un isómero en otro (los isómeros son compuestos con la misma fórmula química, por ejemplo, fructosa y glucosa, ambos con $C_6H_{12}O_6$ )
Sintetasa	Síntesis de moléculas
Carboxilasa descarboxilasa	Adición de $CO_2$ eliminación de $CO_2$
Deshidrogenasa	Reacción de oxidación-reducción

**Fig. 2.4** Enzimas y tipos de reacciones que catalizan.

## Relevancia de una concentración elevada de lactato en la sangre

Si la glucólisis anaerobia continúa se acumulará lactato. La concentración de lactato en sangre es de aproximadamente 1 mmol/l. Una concentración de lactato de 5 mmol/l se considera elevada y se habla de hiperlactatemia; si la concentración es mayor que ésta se habla de acidosis láctica. Durante la acidosis láctica el pH de la sangre puede estar por debajo del intervalo normal (7,35-7,45). Una acidosis láctica leve puede estar originada por ejercicio intenso, como esprintar, lo que produce una mayor cantidad de lactato y calambres musculares (sobre este tema se tratará en el cap. 7). La acidosis láctica grave puede ser el resultado de la hipoxia tisular que acompaña, por ejemplo, al colapso circulatorio o shock que se presentan en un infarto de miocardio o en una hemorragia masiva.





**Fig. 2.5** Producción de ATP a partir de la glucólisis aerobia y anaerobia, mostrando las dos fases de acopio y generación de energía. (Consultar texto para la explicación de la producción de ATP.)

### Funciones de las «lanzaderas» malato-aspartato y glicerol-3-fosfato

El NADH producido por glucólisis debe entrar primero en la matriz mitocondrial, antes de que pueda ser oxidado por la cadena transportadora de electrones para fabricar ATP. La membrana mitocondrial interna es impermeable al NADH y no hay una proteína transportadora en la membrana para facilitar el paso a través de ella. Por tanto, en vez de transportarse al propio NADH, se transporta a sus dos electrones de «alta energía» dentro de la mitocondria gracias a los mecanismos del tipo lanzadera. En la lanzadera glicerol-3-fosfato (localizada principalmente en las células cerebrales y musculares), los electrones son transferidos del NADH al  $\text{FADH}_2$  (v. fig. 2.6), que a su vez los dona a la cadena transportadora de electrones para generar 1,5 ATP. En la lanzadera malato-aspartato (localizada

principalmente en las células de hígado y corazón) se transfieren los electrones del NADH citosólico al NADH mitocondrial (v. fig. 2.7); a continuación, se transfieren a la cadena transportadora de electrones para producir 2,5 moles de ATP.

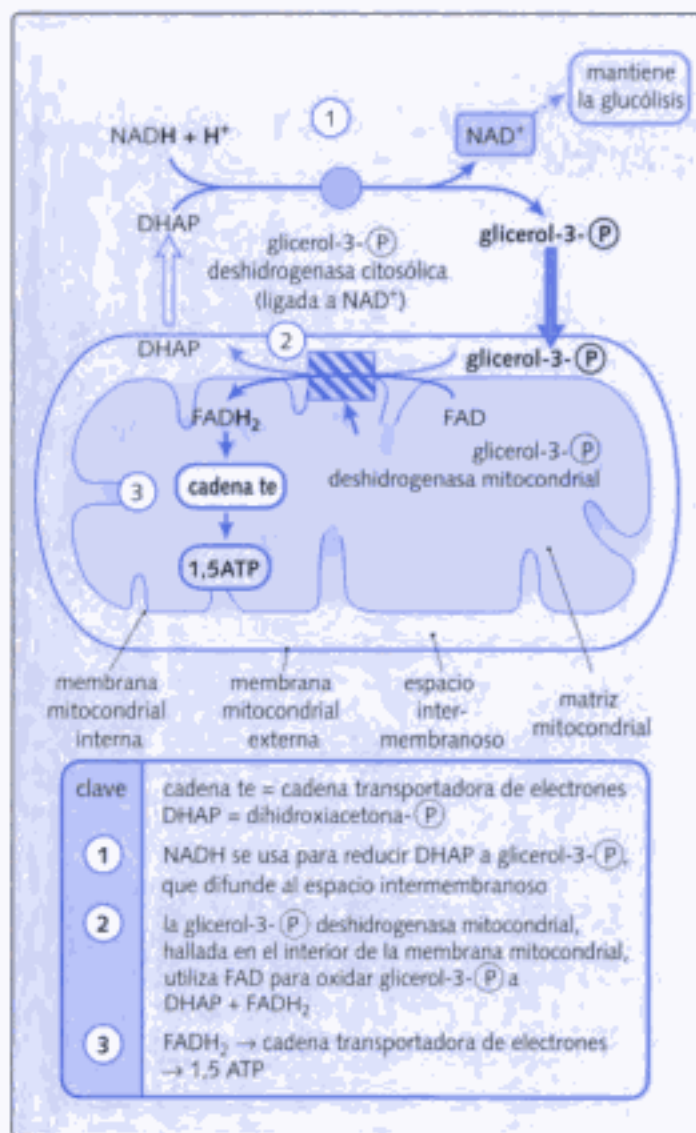
Por tanto, las funciones de las lanzaderas son:

- Transportar electrones del NADH a la mitocondria para generar ATP por la cadena transportadora de electrones.
- Regenerar  $\text{NAD}^+$  para permitir que continúe la glucólisis.

### Regulación de la glucólisis

#### Zonas de regulación

Hay tres reacciones en la glucólisis que son básicamente irreversibles, en concreto los pasos 1, 3 y 10 (v. fig. 2.2), y que constituyen las principales zonas de regulación de la glucólisis ( $\Delta G$  es negativo y



**Fig. 2.6** La lanzadera glicerol-3-fosfato, localizada principalmente en el cerebro y en las células musculares.

exergónico para cada reacción). A continuación se comentan el control de estos pasos y las enzimas que los catalizan.

### Paso 1: Hexocinasa ( $\Delta G = -17 \text{ kJ/mol}$ )

La hexocinasa es controlada por la inhibición del producto: los niveles elevados de glucosa-6-fosfato la inhiben alostéricamente (v. fig. 2.11). La hexocinasa está presente en la mayoría de las células y tiene una elevada afinidad por la glucosa ( $K_m = 0,1 \text{ mM}$ ). Por tanto, la enzima es más activa cuando la concentración de glucosa en sangre está baja o en el límite, como sucede, por ejemplo, tras una noche de ayuno o en el músculo durante el ejercicio.

En el hígado y en las células  $\beta$  del páncreas, la hexocinasa es reemplazada por glucocinasa, que tiene una menor afinidad por la glucosa ( $K_m = 10 \text{ mM}$ ). La glucocinasa es activada por altas concentraciones de

glucosa en sangre y por la insulina; por tanto, se activa tras una comida rica en carbohidratos. No es inhibida por la glucosa-6-fosfato, lo que capacita al hígado para responder a niveles elevados de glucosa. Por tanto, la glucosa de la dieta va al hígado, y la glucocinasa actúa sobre ella antes de que entre a la circulación sistémica, lo que evita la hiperglucemia (glucosa en sangre aumentada).

### Paso 3: Fosfofructocinasa-1

( $\Delta G = -14 \text{ kJ/mol}$ )

La fosfofructocinasa-1 (PFK-1) es la enzima reguladora más importante, ya que cataliza el paso limitante de la velocidad y es también la primera reacción exclusiva de la glucólisis. Puede ser regulada de dos maneras:

#### Regulación de la PFK-1 por niveles de energía

Los niveles altos de ATP inhiben alostéricamente la PFK-1, debido a que son indicadores de una célula «rica en energía» y, por tanto, no precisan más generación de energía por la glucólisis. Los niveles elevados de ATP también disminuyen la afinidad de la PFK-1 por su sustrato, la fructosa-6-fosfato.

El citrato aumenta el efecto inhibitorio del ATP. Esto se debe a que un nivel aumentado de citrato indica una abundancia de productos metabólicos finales e intermedios (p. ej., piruvato, acetil CoA y oxalacetato), por lo que no hay necesidad de una mayor degradación de la glucosa.

Los niveles altos de monofosfato de adenosina (AMP) activan alostéricamente la PFK-1, ya que señalan que los depósitos de energía están agotados.

#### Regulación de la PFK-1 por la fructosa 2,6-difosfato

La fructosa 2,6-difosfato (F2,6-DP) se forma por la fosforilación de la fructosa-6-fosfato, catalizada por la fosfofructocinasa-2 (PFK-2). La conversión se revierte mediante la fructosa 2,6-difosfatasa (fig. 2.9).

Las propiedades y acciones de la F2,6-DP son:

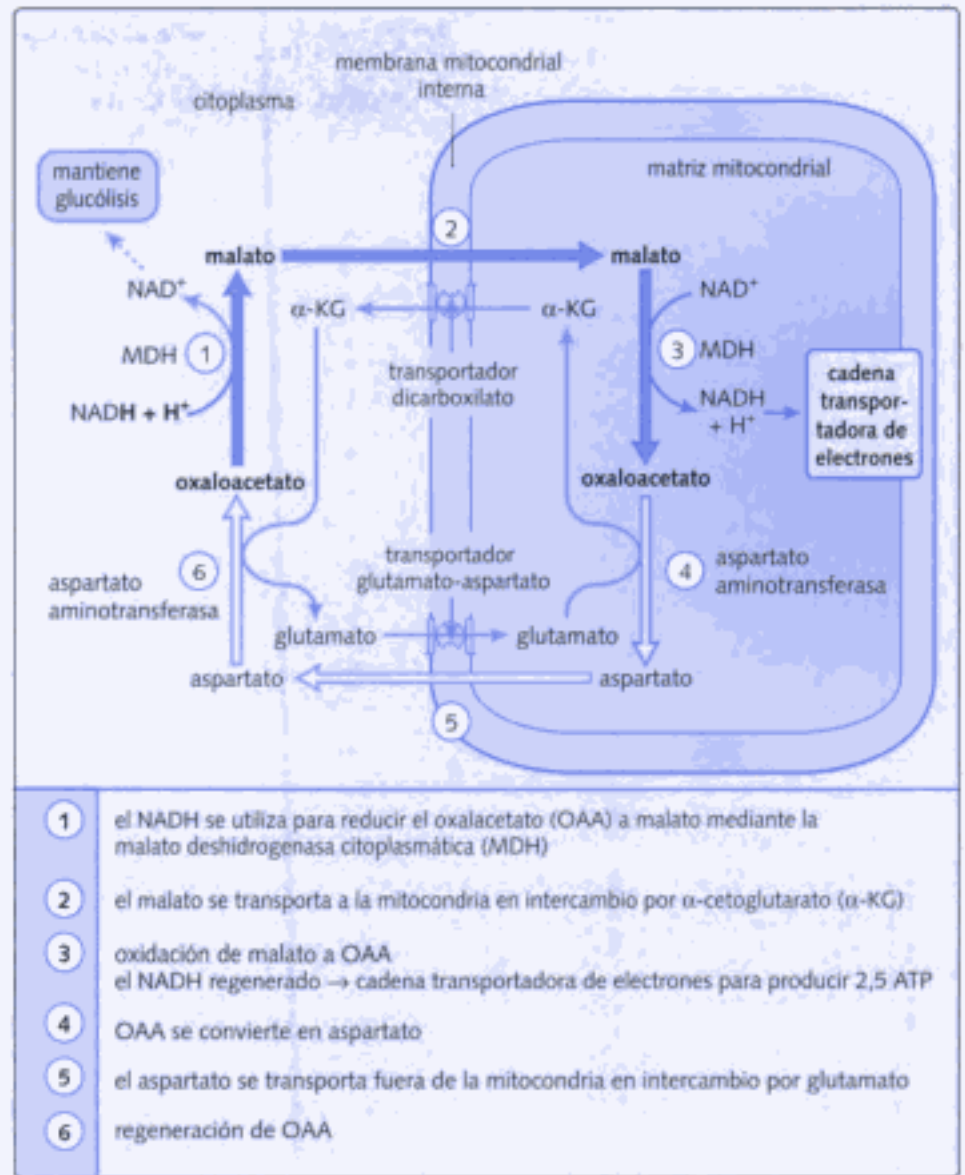
- Es el activador alostérico más potente de la PFK-1 y de la glucólisis (fig. 2.8).
- Incrementa específicamente la afinidad de la PFK-1 por su sustrato, la fructosa-6-fosfato, y suprime la inhibición de la PFK-1 por el ATP.
- En el hígado, inhibe la fructosa 1,6-difosfatasa, una enzima de la gluconeogénesis (la vía productora de glucosa exclusiva del hígado, v. fig. 5.17).

Por tanto, la acción recíproca de la F2,6-DP asegura que las vías glucolítica (rotura de glucosa) y





**Fig. 2.7** La lanzadera malato-aspartato está localizada principalmente en las células del hígado y del corazón. N.B.: no se muestra la membrana mitocondrial externa.

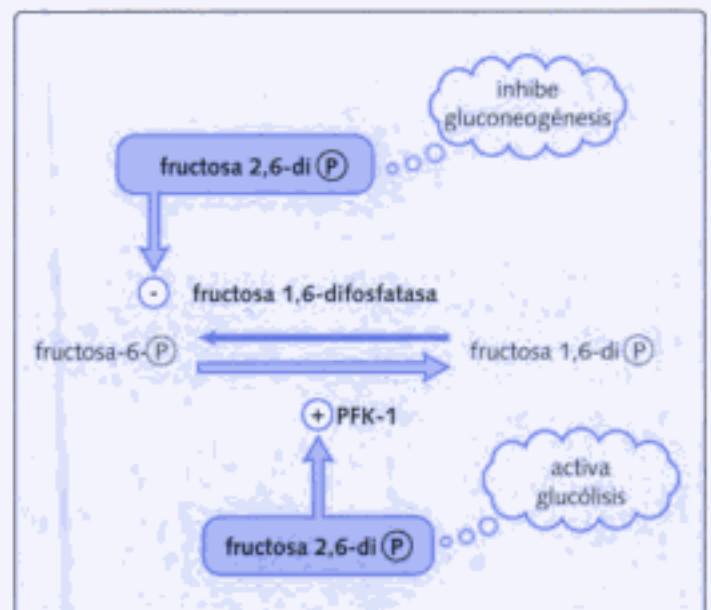


gluconeogénica (formación de glucosa) no estén activas al mismo tiempo (v. fig. 2.8).

### Regulación de la fructosa 2,6-difosfato

Dado que la F2,6-DP es un activador alostérico de la glucólisis tan importante, su concentración debe regularse cuidadosamente. Dicha concentración es controlada por la fosforilación de la PFK-2 y la fructosa 2,6-difosfatasa, las enzimas responsables de su síntesis y rotura, de manera reversible y hormono-dependiente (v. fig. 2.9).

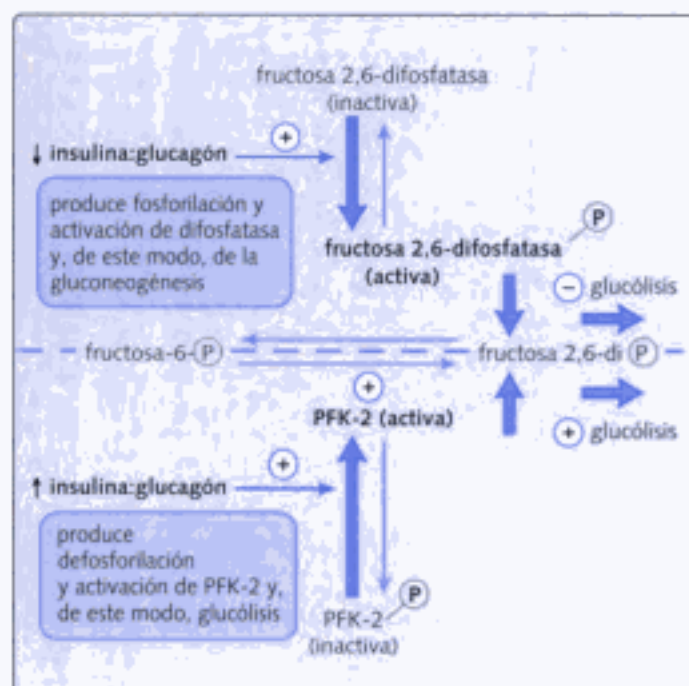
En el hígado un incremento de la proporción de insulina a glucagón (p. ej., tras una comida) conduce a una desfosforilación y activación de la PFK-2, lo que origina un aumento de la síntesis de F2,6-DP y, en consecuencia, la glucólisis. Una disminución del cociente entre insulina y glucagón, como sucede con el ayuno prolongado, da lugar a fosforilación y activación de la fructosa 2,6-difosfatasa, decreciendo la cantidad de F2,6-DP y la glucólisis.



**Fig. 2.8** Activación de la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) y glucólisis por la fructosa 2,6-difosfato.

**Paso 10: Piruvatocinasa ( $\Delta G = -31 \text{ kJ/mol}$ )**

La piruvatocinasa cataliza el paso final de la glucólisis y está sometida tanto a regulación alostérica como a fosforilación reversible hormono-dependiente. La figura 2.10 ilustra la regulación de la piruvatocinasa.



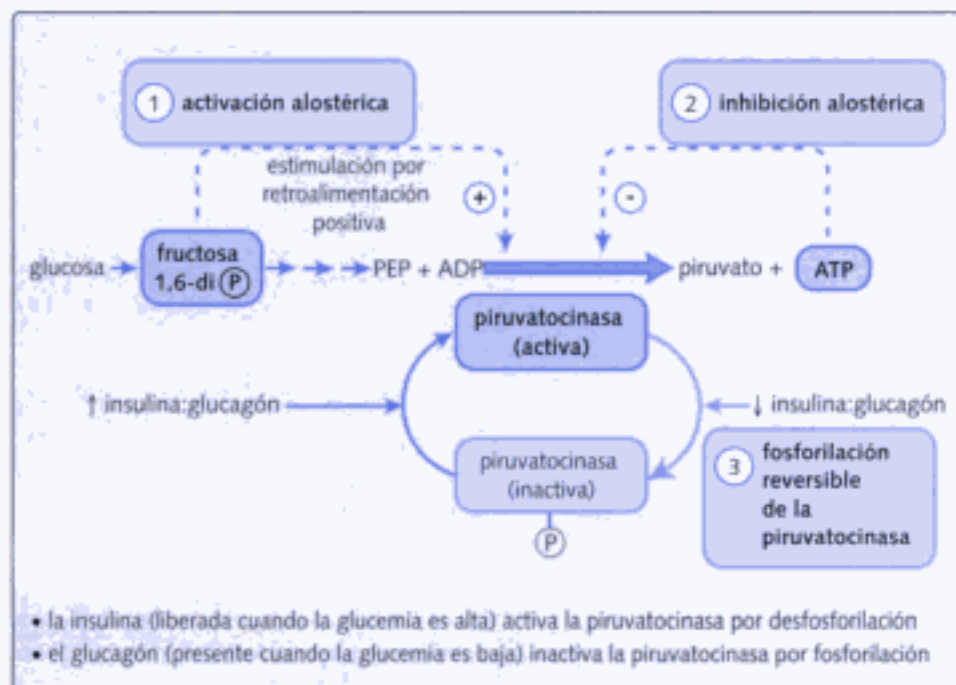
**Fig. 2.9** Control de la producción de fructosa 2,6-difosfato por la fosforilación reversible hormono-dependiente de la fosfofructocinasa-2 (PFK-2) y fructosa 2,6-difosfatasa.

**Deficiencia de piruvatocinasa**

Se trata de un trastorno autosómico recesivo poco frecuente. En los homocigotos la actividad piruvatocinasa en los hematíes es el 5-20% de la normal. Como los hematíes no tienen mitocondrias dependen de la glucólisis para la producción de ATP. El ATP es necesario para mantener la flexibilidad de la membrana y la forma del hematíe, que le permite atravesar vasos pequeños. Los hematíes también pueden mantener el equilibrio osmótico a través de las bombas dependientes de ATP de su membrana. La deficiencia de piruvatocinasa es el defecto de las enzimas glucolíticas más frecuente y produce una anemia hemolítica crónica.

**Patogenia**

En el déficit de piruvatocinasa la velocidad de la glucólisis y la producción de ATP resulta inadecuada para mantener las necesidades energéticas de las célula y la estructura de la membrana. Las alteraciones de la forma celular condicionan que el hematíe tenga una forma irregular, más rígida y más susceptible a la fagocitosis por las células del sistema reticuloendotelial, sobre todo por los macrófagos. La vida de los hematíes será más corta, lo que facilitará la hemólisis. La inhibición de la piruvatocinasa permite que se acumulen los primeros productos intermedios de la glucólisis, sobre todo 2-3-difosfoglicerato (2,3-DPG). El 2,3-DPG reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que permite que libere más cantidad a nivel tisular, reduciendo la gravedad de la hipoxia. El diagnóstico de este proceso depende de:



**Fig. 2.10** La regulación de la piruvatocinasa se realiza mediante activación e inhibición alostéricas y también por fosforilación reversible hormono-dependiente de la enzima.





- La presencia de anemia.
- La presencia en los frotis de sangre periférica de hemáties irregulares y numerosos reticulocitos (precursores de hemáties).
- La actividad piruvatoquinasa.

## Regulación hormonal de la glucólisis

La insulina liberada tras el consumo de una comida rica en hidratos de carbono aumenta la síntesis y, por tanto, la cantidad de las enzimas glucocinasa, PFK-1 y piruvatoquinasa; esto se conoce como inducción. El incremento de la síntesis de las tres enzimas, en su conjunto, produce un aumento de la glucólisis. Cuando los niveles de glucagón son elevados (p. ej., en la inanición o en la diabetes) hay disminución de la síntesis de estas enzimas (represión) y, de este modo, un descenso en la glucólisis.

En la figura 2.11 se representa la regulación de la glucólisis en su conjunto.

En la figura 2.12 se muestran las ramificaciones de la glucólisis, o sea, los lugares por donde se accede a otras vías. Esta figura también ilustra cómo una serie de productos intermedios glucolíticos sirven como «puntos de entrada» para la glucólisis de otros azúcares o sustratos.

## Función central del acetyl CoA

### Estructura del acetyl CoA

El acetyl CoA (fig. 2.13) se forma a partir del coenzima A (abreviado a CoA o CoASH). El CoA es un gran compuesto orgánico que contiene:

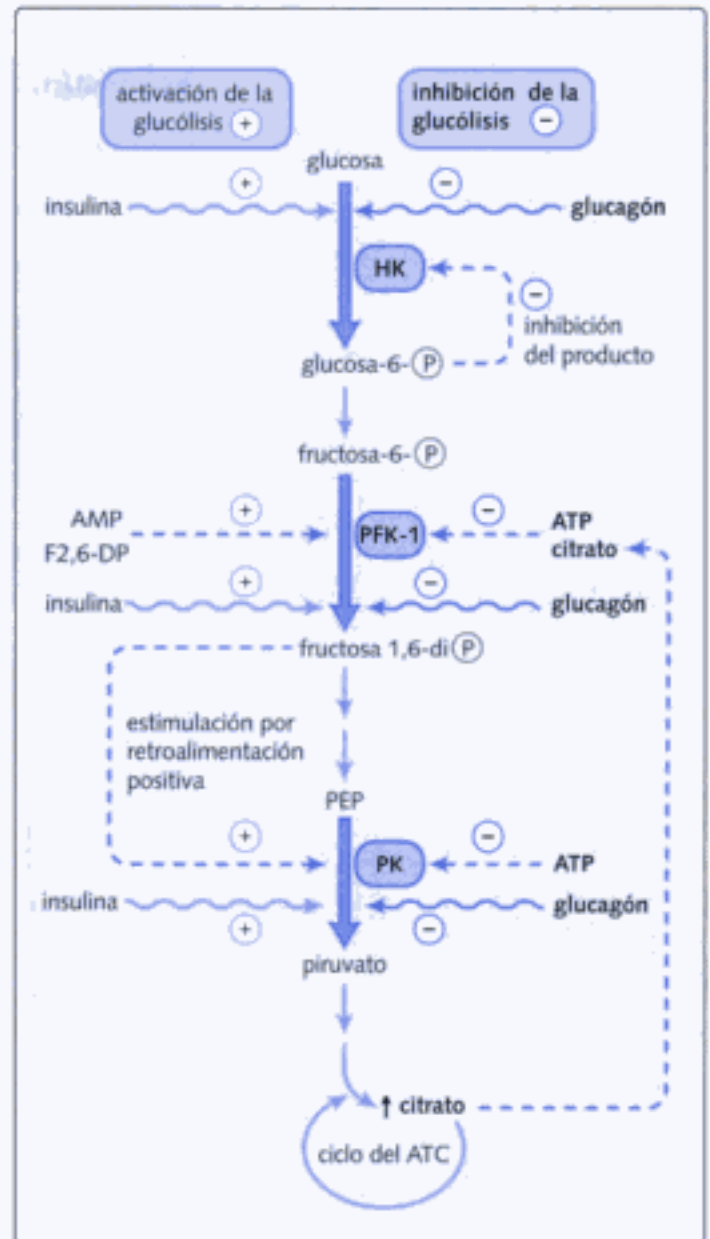
- Un grupo adenina.
- Un azúcar ribosa.
- Ácido pantoténico (una vitamina del grupo B).
- Un grupo sulfhidrilo o tiol (-SH), el grupo activo.

El grupo tiol (-SH) del CoA reacciona con los grupos carboxilo (-COOH) para formar moléculas de acil CoA. Si el grupo carboxilo es un grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) se formará acetyl CoA.

El acetyl CoA es un compuesto de elevada energía, lo que le capacita para servir de donante de grupos acetilo, por ejemplo, en la síntesis de ácidos grasos y en el ciclo del ATC. Es un transportador de grupos acetilo del mismo modo que el ATP lo es de grupos fosfato.

### Función central del acetyl CoA

El acetyl CoA desempeña un papel central en el metabolismo. De hecho, la mayoría de las vías metabólicas celulares generadoras de energía finalmente lo producen. Puede formarse a partir de carbohidratos, grasas y proteínas. También es el punto



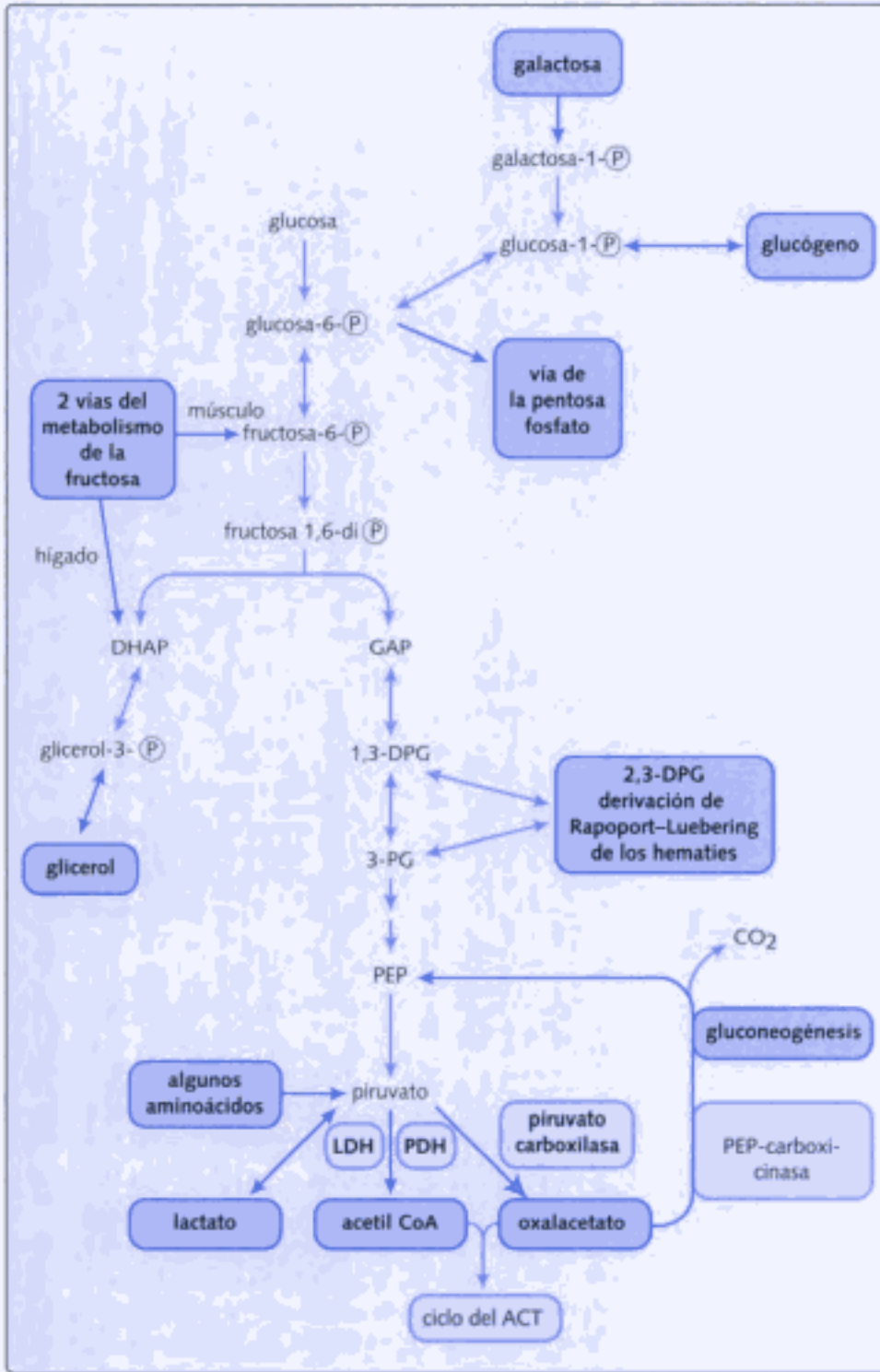
**Fig. 2.11** Regulación global de la glucólisis. Recuerda, aunque parezca muy complicada, la regulación de la glucólisis puede dividirse en control alostérico y control hormonal. Consulta en el capítulo 1 el resumen de los mecanismos de control si es preciso (F2,6-DP, fructosa 2,6-difosfato; HK, hexocinasa; PFK-1, fosfofructocinasa-1; PK, piruvato quinasa).

de comienzo para la síntesis de grasas, esteroides y cuerpos cetónicos. Su oxidación proporciona energía para muchos tejidos (fig. 2.14).

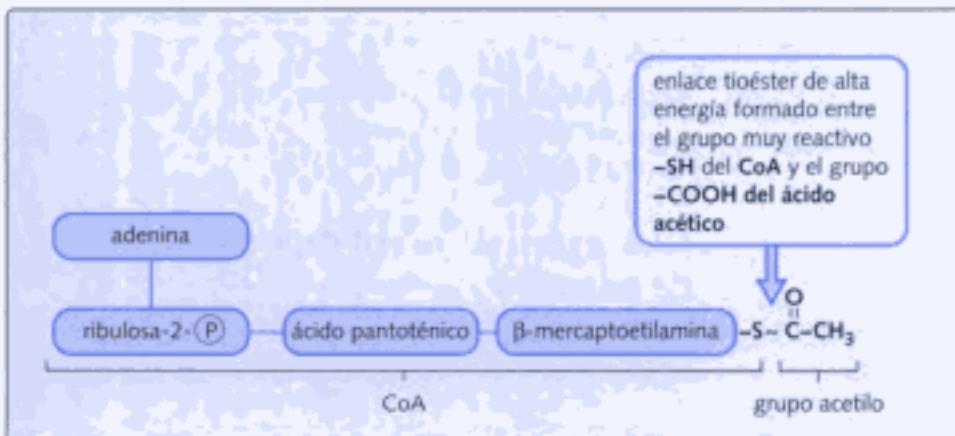
## Formación de acetyl CoA a partir de piruvato

### Definición de trabajo

La piruvato deshidrogenasa (PDH) cataliza la descarboxilación oxidativa irreversible del piruvato a acetyl CoA.



**Fig. 2.12** Ramificaciones de la glucólisis que conducen a muchas otras vías. Todas estas vías se explican más adelante en este libro. (LDH, lactato deshidrogenasa; PDH, piruvato deshidrogenasa; GAP, gliceraldehído fosfato; PEP, fosfoenol piruvato; 1,3-DPG: 1,3- difosfoglicerato; 3-PG, 3-fosfoglicerato.)



**Fig. 2.13** Estructura del acetil CoA. El acetil CoA procede de la formación de un enlace tioéster de alta energía entre el grupo tiol del CoA y el grupo  $\text{-COOH}$  del ácido acético.





## Localización

Matriz mitocondrial.

## Significado

La formación de acetyl CoA es completamente irreversible;  $\Delta G = -33,4 \text{ kJ/mol}$ . Por tanto, no puede formarse piruvato a partir de acetyl CoA, es decir, los carbohidratos pueden convertirse en grasas, pero no viceversa. Esta reacción es un punto clave del metabolismo porque significa que no puede haber síntesis neta de glucosa a partir de ácidos grasos (fig. 2.15).

## Piruvato deshidrogenasa

La PDH es un complejo multienzimático que consta de tres enzimas, E1, E2 y E3. Un complejo

multienzimático es un grupo de enzimas que catalizan dos o más pasos secuenciales en una vía metabólica. Como las enzimas están asociadas físicamente, las reacciones tienen lugar en secuencia sin la liberación de productos intermedios, lo que minimiza las reacciones laterales. La PDH requiere la presencia de cinco coenzimas (fig. 2.16).

El mecanismo de acción de la PDH es una vía compleja de cinco pasos y no es necesario conocerla en detalle. En esencia el piruvato es descarboxilado y, a continuación, se transfiere un grupo acetilo primero a lipoato y después a CoA para formar acetyl CoA. El pirofosfato de tiamina (TPP) y el CoA intervienen en la transferencia del grupo acetilo de dos carbonos. El  $\text{NAD}^+$ , el FAD y el ácido lipoico están involucrados en las reacciones de oxidación-reducción. El NADH formado puede ser oxidado por la cadena transportadora de electrones para generar 2,5 moles de ATP.

## El control de la piruvato deshidrogenasa

La PDH está controlada por dos mecanismos, control alostérico y fosforilación reversible (v. fig. 2.17).

### 1. Control alostérico: inhibición del producto

El NADH y el acetyl CoA compiten con el  $\text{NAD}^+$  y el CoA por los sitios de unión en las enzimas. El NADH inhibe específicamente la E3 y el acetyl CoA inhibe específicamente la E2.

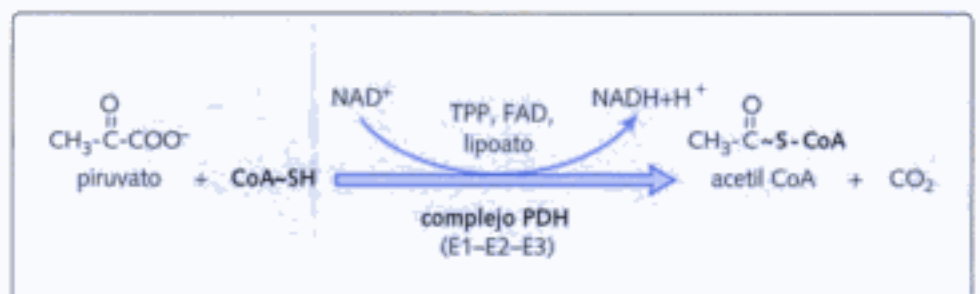
### 2. Regulación de la PDH mediante fosforilación reversible

El complejo PDH puede existir bajo dos formas: una forma no fosforilada activa y otra forma fosforilada inactiva (v. fig. 2.17). Asociadas con el complejo PDH están dos enzimas, la PDH cinasa y la PDH fosfatasa, que tienen importantes funciones reguladoras.

La PDH cinasa cataliza la fosforilación y, de este modo, la inactivación de la PDH. La PDH cinasa se activa por los productos NADH y acetyl CoA, de lo que resulta una inactivación de la PDH; esto es una adición a su efecto directo, alostérico, sobre el complejo PDH. La PDH cinasa también se ve activada por un aumento del cociente entre ATP y



**Fig. 2.14** Papel central que desempeña el acetyl CoA en el metabolismo. Vías principales que producen y utilizan acetyl CoA.



**Fig. 2.15** Formación del acetyl CoA. La reacción es completamente irreversible.



ADP, dado que ello significa una célula «rica en energía» y, por tanto, una menor necesidad de producción de energía por el ciclo del ATC.

La PDH fosfatasa desfosforila y, de este modo, activa la PDH. Es activada por insulina y  $\text{Ca}^{2+}$ , conduciendo a un aumento de la formación de acetil CoA.

Componentes del complejo piruvato deshidrogenasa		
Enzima	Nombre de la enzima	Coenzimas
E1	Piruvato descarboxilasa	TPP
E2	Dihidrolipoil transacetilasa	Ácido lipoico CoA
E3	Dihidrolipoil deshidrogenasa	FAD NAD <sup>+</sup>

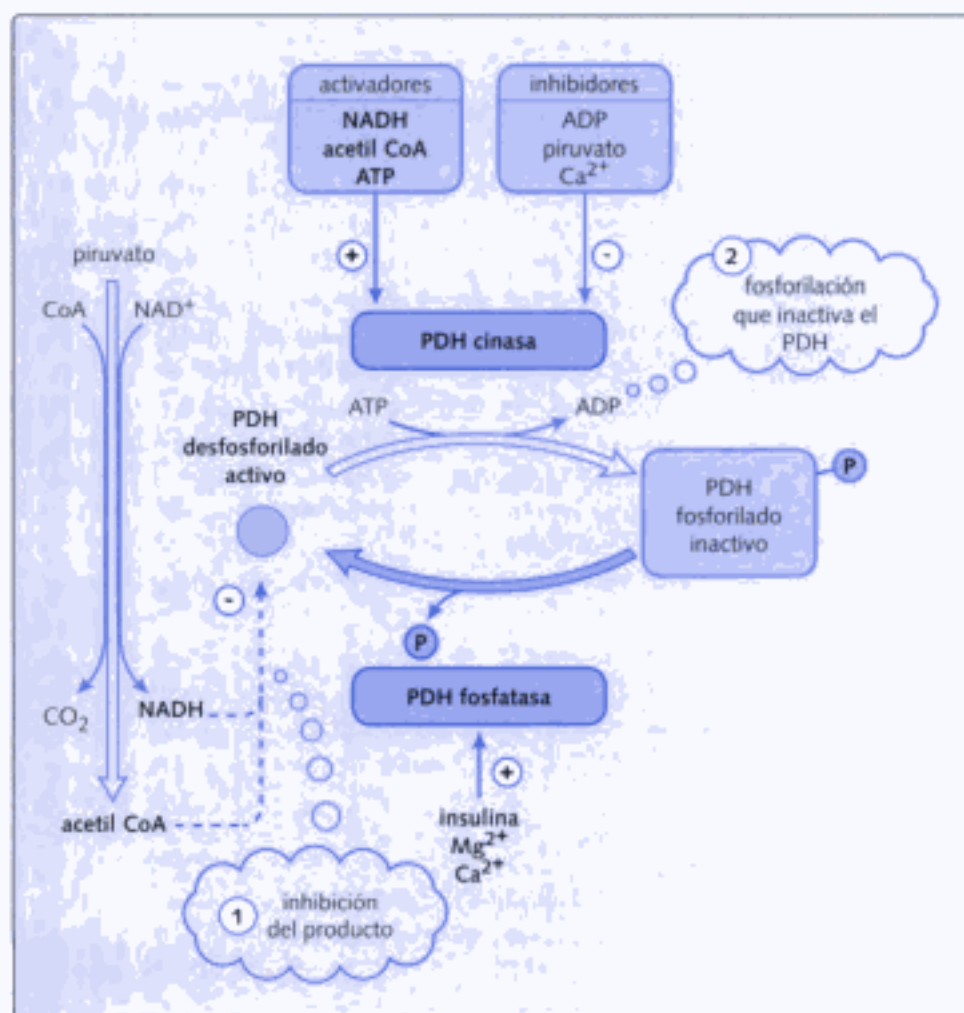
**Fig. 2.16** Componentes del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH).

## Deficiencia de tiamina

Una dieta deficitaria en tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) provoca un déficit de la coenzima pirofosfato de tiamina. Esto da lugar a una disminución de la actividad de la PDH y a una acumulación de piruvato. El piruvato en exceso se convierte en lactato, que puede almacenarse en la sangre, conduciendo a acidosis láctica. El déficit de vitamina B<sub>1</sub> puede dar como resultado:

- Beriberi, una alteración neurológica y cardiovascular.
- Síndrome de Wernicke, que se ve en alcohólicos con privación nutricional y en personas con una mala nutrición que padecen déficit de tiamina. Puede progresar a psicosis de Korsakoff, que es un síndrome amnésico irreversible caracterizado por alteración de la memoria reciente (esto se comenta más en detalle en el cap. 8).

El déficit heredado de PDH es muy raro y se presenta también con acidosis láctica. El acúmulo de lactato puede originar defectos neurológicos graves.



**Fig. 2.17** Control del complejo PDH por la inhibición del producto y la fosforilación reversible (los números se refieren al texto anterior).





Debes conocer a fondo el papel que desempeña el acetil CoA en el metabolismo porque es una pregunta de examen corriente. Sé capaz de discutir brevemente las vías que producen y utilizan acetil CoA (fig. 2.14) y bajo qué condiciones son particularmente activas. Por ejemplo, en la cetogénesis está activa a niveles bajos la mayor parte del tiempo, pero durante el ayuno prolongado llega a ser muy importante.

## El ciclo del ácido tricarboxílico

El ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) también se conoce como el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs.

### Definición de trabajo

Serie cíclica de ocho reacciones que oxidan completamente una molécula de acetil CoA, dando dos moléculas de  $\text{CO}_2$ , generando energía bien directamente como ATP o en forma de equivalentes reductores ( $\text{NADH}$  o  $\text{FADH}_2$ ). El ciclo es aerobio, por lo que la ausencia o la escasez de oxígeno conducen a una inhibición total o parcial del ciclo.

### Localización

Todas las células de los mamíferos que contienen mitocondrias (es decir, excluyendo a los hematíes).

### Zona

Todas las enzimas se encuentran libres en la matriz mitocondrial, excepto la succinato deshidrogenasa, que se encuentra en la cara interna de la membrana mitocondrial interna.

### Funciones

- El ciclo del ATC proporciona una vía final común para la oxidación de hidratos de carbono, grasas y proteínas dado que tanto la glucosa como los ácidos grasos y muchos aminoácidos se

metabolizan a acetil CoA u otros productos intermedios del ciclo (v. fig. 2.23).

- La principal función del ciclo es proporcionar energía, bien directamente como ATP o como los equivalentes reductores  $\text{NADH}$  o  $\text{FADH}_2$ , que son oxidados por la cadena transportadora de electrones. Cada vuelta del ciclo produce 10 moléculas de ATP. Por tanto, es la principal vía para generar energía en los mamíferos.
- El ciclo proporciona sustratos para la cadena transportadora de electrones.
- El ciclo también es una fuente de precursores biosintéticos; por ejemplo, la porfirina se sintetiza a partir de succinil CoA o los aminoácidos se sintetizan a partir de oxalacetato y  $\alpha$ -cetoglutarato.
- Algunos de los productos intermedios del ciclo también ejercen efectos reguladores en otras vías; por ejemplo, el citrato inhibe la PFK-1 en la glucólisis.

En resumen, el ciclo desempeña un papel clave en el metabolismo y se considera que es una vía anfibólica, es decir, que opera tanto de forma catabólica (oxidación de sustratos) como anabólica (reacciones de síntesis).

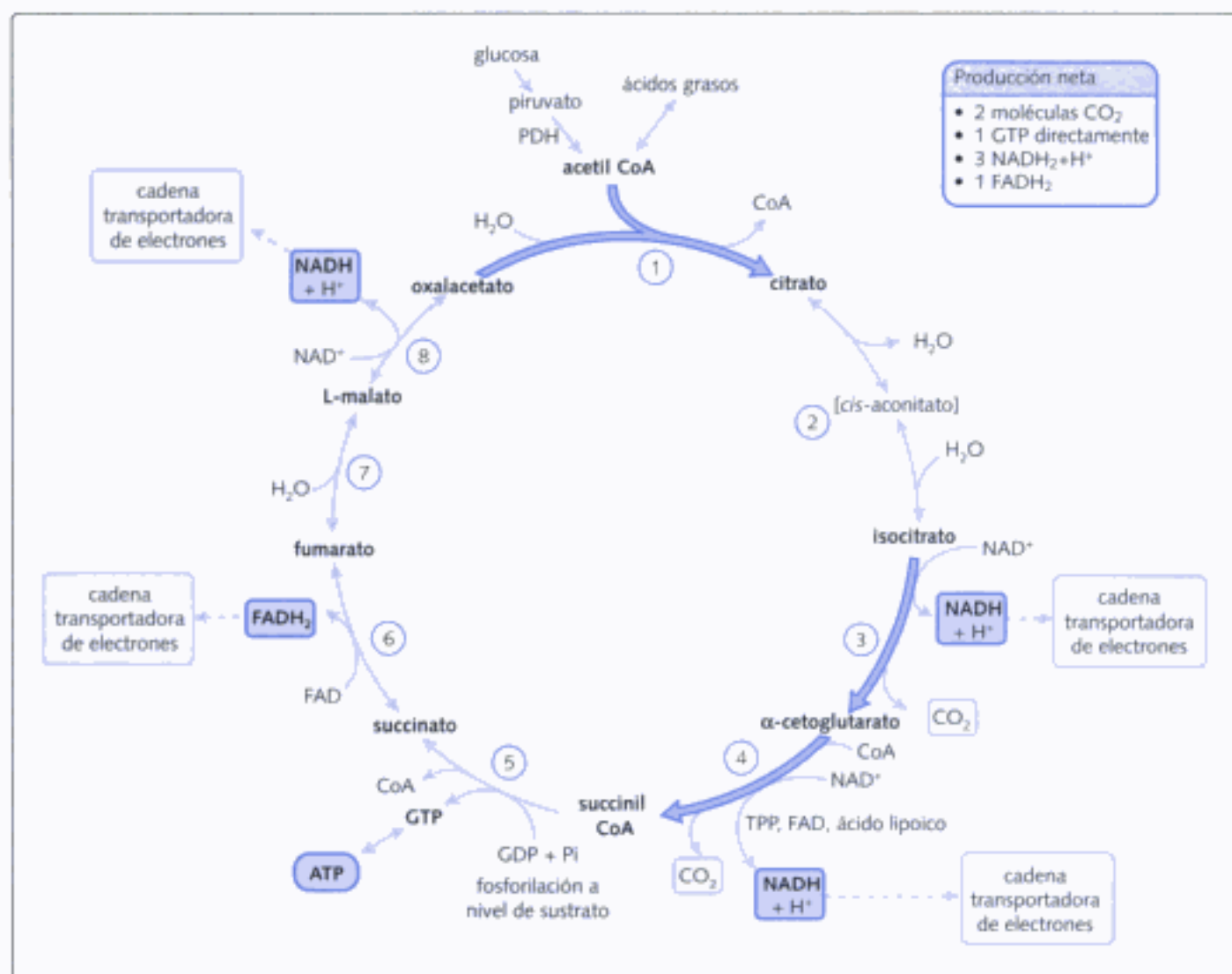
## Estadios del ciclo del ATC

El ciclo puede subdividirse en tres estadios, basándose en la función que realiza el oxalacetato como transportador de acetil CoA (figs. 2.18 y 2.19).

- Estadio 1: unión del acetil CoA al transportador oxalacetato (reacción 1).
- Estadio 2: rotura del transportador (reacciones 2 a 5).
- Estadio 3: regeneración del transportador (reacciones 6 a 8).

Es importante conocer que:

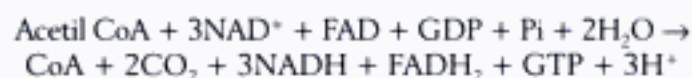
- Los pasos 1, 3 y 4 son limitantes de la velocidad e irreversibles.
- Los tres últimos pasos del ciclo del ATC que convierten el succinato en oxalacetato implican una secuencia de reacciones característica: oxidación, hidratación y oxidación, que también se encuentra en otras vías, como la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. El reverso de esto se encuentra en la síntesis de ácidos grasos, de modo que tenlo en cuenta.
- En la reacción 6 el FAD es el aceptador de electrones porque el poder reductor del succinato no es suficiente para reducir el  $\text{NAD}^+$ . El FAD se liga covalentemente a la succinato deshidrogenasa.



**Fig. 2.18** Ciclo del ácido tricarboxílico. Los pasos 1, 3 y 4 son irreversibles y limitantes de la velocidad. Los números 1 a 8 corresponden a los de la figura 2.19. (PDH, piruvato deshidrogenasa.)

## Energía y rendimiento del ciclo del ATC

La reacción en su conjunto puede escribirse como:



Para aprender los productos intermedios del ciclo del ATC es mejor utilizar una regla mnemotécnica: Antonio compró infusiones como si sufriera fuertes molestias orgánicas.

Dos átomos de carbono entran en el ciclo como acetil CoA y otros dos átomos de carbono salen del mismo

como  $\text{CO}_2$  (pero no son los mismos átomos de carbono). No hay un consumo neto o producción de oxalacetato o de cualquier otro producto intermedio del ciclo.

Se genera una molécula de ATP directamente por fosforilación del nivel de sustrato, la reacción 5, a partir del trifosfato de guanosina (GTP). Por cada molécula de acetil CoA oxidada por el ciclo se producen tres moléculas de NADH y una de  $\text{FADH}_2$  (reacciones 3, 4, 6 y 8). A continuación, son oxidadas por la cadena transportadora de electrones de la membrana mitocondrial interna, generando ATP mediante fosforilación oxidativa. Recuerda, la oxidación del NADH por la cadena transportadora de electrones produce 2,5 ATP y la oxidación del  $\text{FADH}_2$  produce 1,5 ATP, dado que se junta a la cadena más abajo, saltándose el área de la primera fosforilación oxidativa (v. fig. 2.26).





Estadios del ciclo del ATC	
Tipos de reacción	Enzima
<b>Estadio I:</b> 1. Condensación: $2C + 4C = 6C$	Citrato sintasa
<b>Estadio II:</b> 2. Isomerización: dos pasos: deshidratación y, luego, rehidratación 3. Descarboxilación oxidativa: $6C \rightarrow 5C$ 4. Descarboxilación oxidativa: $5C \rightarrow 4C$	Aconitasa  Isocitrato deshidrogenasa  Complejo $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa requiere coenzimas TPP, FAD, ácido lipoico, $NAD^+$ y CoA (como PDH)
5. Fosforilación a nivel de sustrato	Succinil-CoA-sintetasa Nucleósido difosfato cinasa cataliza $GTP \rightarrow ATP$
<b>Estadio III:</b> 6. Oxidación 7. Hidratación 8. Oxidación	Succinato deshidrogenasa Fumarasa Malato deshidrogenasa

**Fig. 2.19** Estadios del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) (los números 1-8 se refieren a la fig. 2.18).

Por tanto, la producción de ATP por cada molécula de acetil CoA oxidada (es decir, por cada vuelta del ciclo) es:

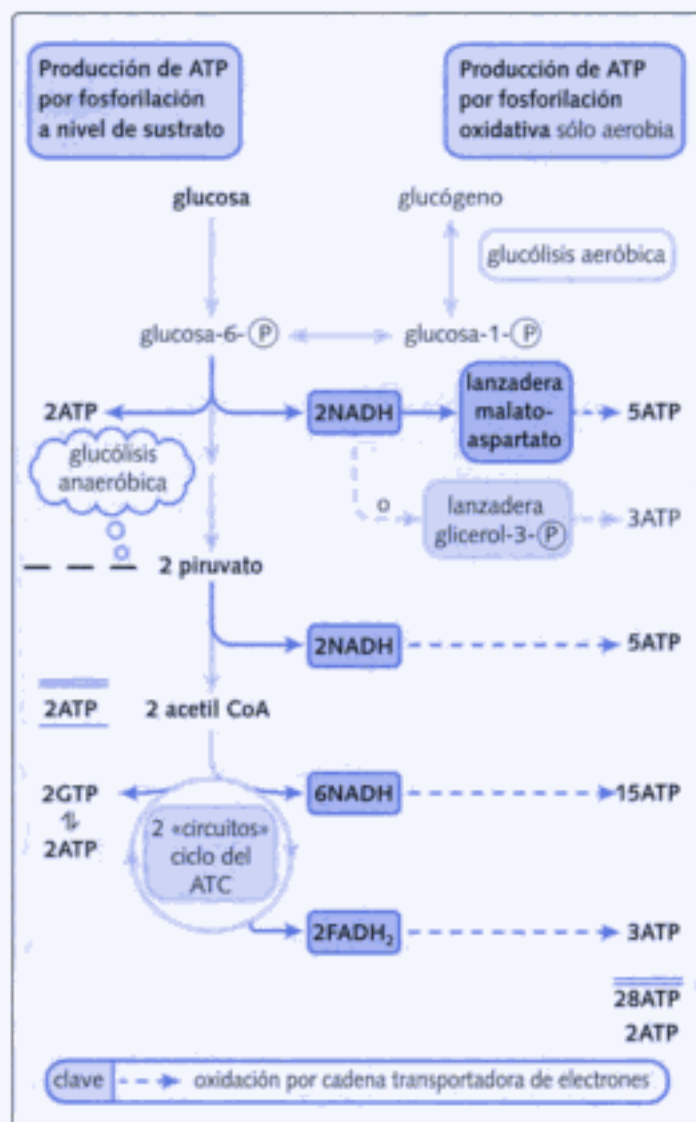
- 1 ATP directamente por fosforilación a nivel del sustrato.
- 9 ATP indirectamente mediante la fosforilación oxidativa de tres NADH ( $3 \times 2,5$  ATP) y un  $FADH_2$  ( $1 \times 1,5$ ATP) por la cadena transportadora de electrones, dando un total de 10 ATP.

La figura 2.20 ilustra la producción de ATP a partir de la oxidación de una molécula de glucosa en condiciones aerobias y anaerobias. En condiciones aerobias la producción total depende del mecanismo de lanzadera empleado para transportar el NADH generado durante la glucólisis en la mitocondria (v. figs. 2.6 y 2.7). Por tanto, la oxidación de una molécula de glucosa produce:

- En condiciones anaerobias: 2 ATP.
- En condiciones aerobias: aproximadamente 32 ATP si se usa la lanzadera malato-aspartato o 30 ATP si se utiliza la lanzadera glicerol-3-fosfato.

La oxidación de una molécula de glucógeno produce:

- En condiciones anaerobias: 3 ATP.
- En condiciones aerobias: 33 ATP con la lanzadera malato-aspartato y 31 ATP con la glicerol-3-fosfato.



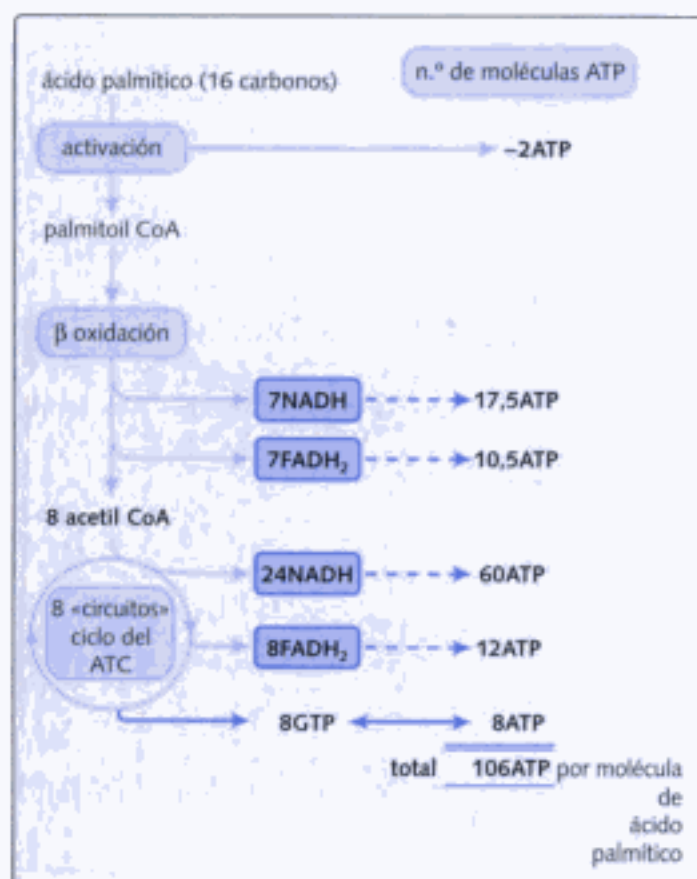
**Fig. 2.20** La producción de ATP a partir de la oxidación de una molécula de glucosa bajo condiciones aerobias y anaerobias. Es interesante destacar que la oxidación de una molécula de glucógeno «ahorra» una molécula de ATP. El ATP extra se debe al hecho de que el glucógeno se degrada a glucosa-1-fosfato, esquivando la necesidad del primer paso de fosforilación de la glucólisis.

La figura 2.21 muestra la producción de ATP a partir de la oxidación de un ácido graso: se ve fácilmente que la oxidación de un ácido graso produce mucha más energía que la de la glucosa.

Por favor, date cuenta de que la producción exacta de ATP durante estos procesos todavía es un tema de debate entre los bioquímicos. Sin embargo, lo importante no son los valores precisos, sino los conceptos implicados.

## Regulación del ciclo del ATC

El ciclo del ATC es una vía central del metabolismo; oxida acetil CoA procedente de carbohidratos, grasas



**Fig. 2.21** Producción de ATP a partir de la oxidación de ácido palmítico a acetil CoA.

y proteínas y proporciona sustratos para una serie de reacciones sintéticas. Por consiguiente, su regulación debe estar coordinada para satisfacer las demandas de otras vías en una serie de tejidos. La PDH (v. fig. 2.15) determina si el piruvato entra o no en ciclo del ATC, es decir, «guarda la puerta» del ciclo.

El control del ciclo en sí mismo puede considerarse a dos niveles: regulación alostérica y control respiratorio.

### Regulación al nivel del ciclo: regulación alostérica de las actividades enzimáticas

Hay tres enzimas clave, cada una de las cuales cataliza reacciones irreversibles:

- Citrato sintasa.
- Isocitrato deshidrogenasa.
- $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.

Todas están activadas por  $\text{Ca}^{2+}$ , cuyos niveles están aumentados, por ejemplo, durante la contracción muscular, incrementando de este modo la velocidad

del ciclo y la generación de ATP para hacer frente a la mayor demanda muscular de energía. Las enzimas también están reguladas por los requerimientos de ATP y NADH de la célula. Un aumento en el ATP, en el NADH o en la concentración de productos indica un elevado estado energético de la célula y, por tanto, menos necesidad de producción de energía por el ciclo del ATC, inhibiéndolo (v. fig. 2.22).

### Control respiratorio

El control predominante del ciclo del ATC es el control respiratorio, que está gobernado por la actividad de la cadena transportadora de electrones (que oxida el NADH y el  $\text{FADH}_2$ ) y la velocidad de la fosforilación oxidativa (síntesis de ATP).

### ¿Cómo sucede esto?

- La actividad del ciclo del ATC es dependiente de un aporte continuo de  $\text{NAD}^+$  y FAD, cofactores para las deshidrogenasas.
- La cadena transportadora de electrones es responsable de oxidar cualquier NADH y  $\text{FADH}_2$  que se forme durante la glucólisis y el ciclo del ATC, devolviéndolos a sus formas oxidadas, es decir,  $\text{NAD}^+$  y FAD.
- Como la actividad de la cadena transportadora de electrones está íntimamente acoplada con la generación de ATP mediante la fosforilación oxidativa (v. fig. 2.26), el ciclo del ATC también es dependiente de la proporción ADP:ATP.
- En consecuencia, cualquier situación que afecte al aporte de sustratos, es decir, oxígeno, ADP o la fuente de equivalentes reductores ( $\text{NAD}^+$  o FAD), puede inhibir el ciclo.

### El ciclo del ATC es una fuente de productos intermedios para la biosíntesis

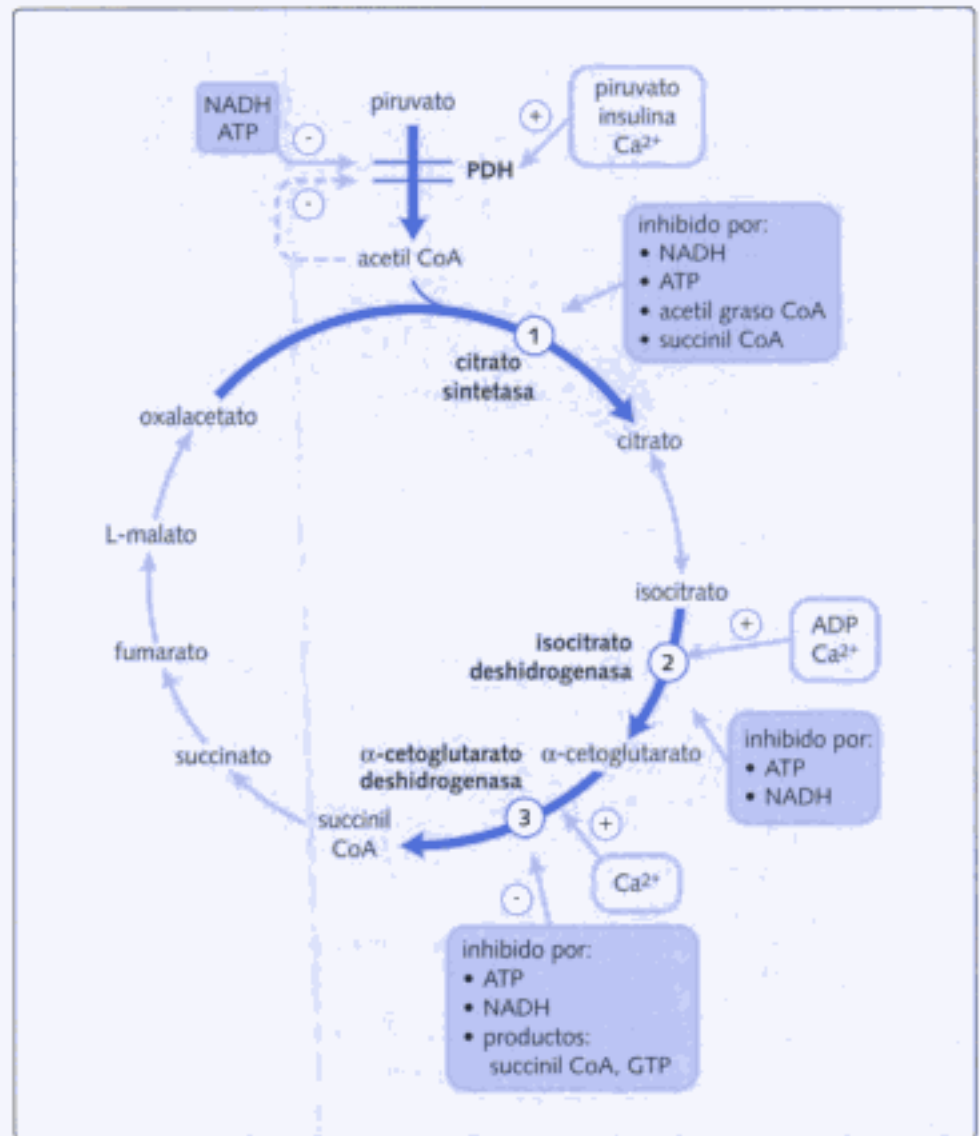
El ciclo del ATC, además de ser una vía de degradación para la generación de ATP, tiene a la mayoría de sus productos intermedios como sustratos para las vías biosintéticas (recuerda: una vía anfibólica). Las principales vías sintéticas que utilizan los productos intermedios del ciclo del ATC son:

- Síntesis de lípidos: tanto los ácidos grasos como el colesterol se generan a partir de acetil CoA en el citosol. El acetil CoA formado en la mitocondria no puede cruzar la membrana mitocondrial interna, pero el citrato sí. El acetil CoA citosólico se recupera por la rotura de citrato mediante la ATP-citrato liasa (v. fig. 2.23).





**Fig. 2.22** Regulación del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC). Las tres reacciones que limitan la velocidad (numeradas) del ciclo del ATC están inhibidas por el ATP y el NADH.



- Síntesis de aminoácidos: por ejemplo, el aspartato a partir del oxalacetato y el glutamato del  $\alpha$ -cetoglutarato (v. cap. 5).
- Biosíntesis de porfirinas: a partir del succinil CoA (v. cap. 6).
- Gluconeogénesis (síntesis de glucosa): tiene lugar en el citosol celular a partir de oxalacetato. Sin embargo, éste no puede cruzar la membrana mitocondrial interna, pero el malato sí. El malato se reconvierte a oxalacetato en el citosol (fig. 5.17).

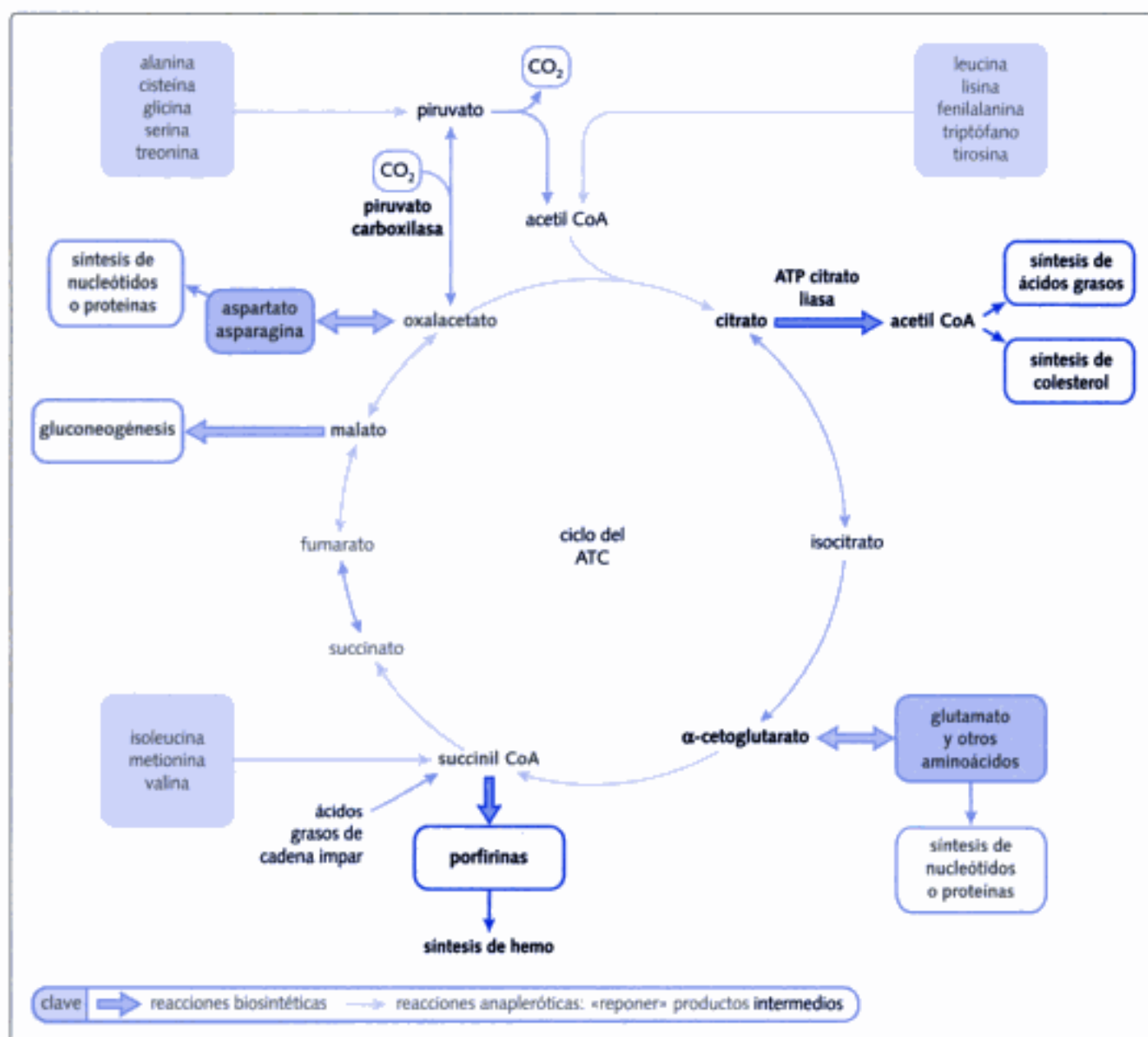


Recuerda que el principio del control de la respiración dice que :

La velocidad de la fosforilación oxidativa es proporcional a  $\frac{[ADP] [Pi]}{[ATP]}$

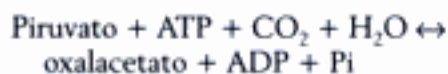
Por ejemplo:

- Una concentración baja de ADP o fosfato (es decir, menos sustrato disponible) provoca una caída en la velocidad de formación de ATP. Como el transporte de electrones y la síntesis de ATP están acoplados, dicho transporte y, de este modo, la oxidación de NADH y  $FADH_2$  también disminuirán. Por tanto, un valor alto de ATP:ADP o NADH:NAD<sup>+</sup> inhibe el ciclo del ATC.
- En segundo lugar, si aumenta la concentración de ADP, la producción de ATP aumenta hasta que equilibra la velocidad de consumo por las reacciones que requieren energía, tales como la contracción muscular o las reacciones de biosíntesis.



**Fig. 2.23** El ciclo del ATC es una rica fuente de precursores biosintéticos que van a formar muchas otras moléculas, como las porfirinas, los aminoácidos y los ácidos grasos.

Los productos intermedios que se utilizan para las reacciones de síntesis deben ser reemplazados en el ciclo del ATC para poder continuar. Por ejemplo, si el oxalacetato se emplea para fabricar aminoácidos para la síntesis de proteínas debe ser reformado. La carboxilación del piruvato por medio de la piruvato carboxilasa vuelve a formar oxalacetato:



Esto es un ejemplo de reacción anaplerótica, es decir, que rellena o reponen los productos intermedios del ciclo. Otras del mismo tipo son (v. fig. 2.23):



El papel del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) como fuente de precursores biosintéticos es una pregunta de examen corriente, así que apréndetelo bien.

- La oxidación de ácidos grasos de cadena impar a succinil CoA.
- La degradación de varios aminoácidos.
- La transaminación y desaminación de aminoácidos a oxalato y  $\alpha$ -cetoglutarato.





## Generación de ATP

### El ATP es la moneda de cambio universal de energía en la célula

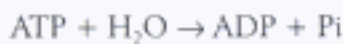
El organismo requiere un aporte continuo de energía para sus funciones del tipo de:

- Contracción muscular.
- Biosíntesis de proteínas, hidratos de carbono y grasas.
- Transporte activo de moléculas e iones a través de membranas celulares.

La oxidación de los combustibles metabólicos (proteínas, carbohidratos y grasas) produce energía en forma de ATP. El trifosfato de adenosina (fig. 2.24) es un nucleótido que contiene:

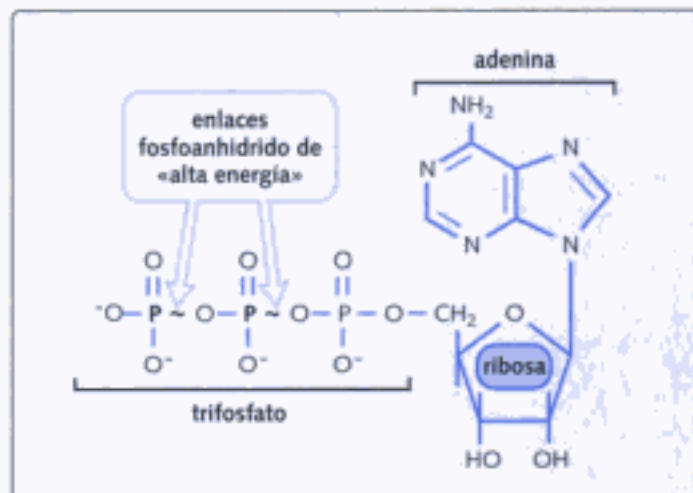
- La base purina, adenina.
- Un azúcar de cinco carbonos, ribosa.
- Tres unidades de fosfato, formando un trifosfato.

El ATP es una molécula rica en energía que contiene dos enlaces fosfoanhídrido. Cuando el ATP se hidroliza a ADP uno de estos enlaces se rompe, liberando una gran cantidad de energía libre:



$\Delta G = -30,66 \text{ kJ/mol}$  (es decir, una reacción favorable, espontánea)

La energía liberada se utiliza para impulsar reacciones metabólicas y otros procesos. Por ejemplo, en la



**Fig. 2.24** Estructura del trifosfato de adenosina (ATP). El ATP se fabrica con la purina adenina, el azúcar de cinco carbonos ribosa y tres unidades fosfato ligadas por enlaces fosfoanhídrido de alta energía.

glucólisis, la hidrólisis de ATP se acopla a la formación de productos intermedios fosforilados de elevada energía como el 1,3-difosfoglicerato o el fosfoenolpiruvato (v. fig. 2.2). El ATP también puede ser hidrolizado a AMP, liberando pirofosfato (PPi), que sufre una hidrólisis espontánea posterior a dos moléculas de fosfato inorgánico ( $2 \times \text{P}_i$ ), rompiendo, por tanto, los enlaces fosfoanhídrido.

### Síntesis de ATP

El ATP se sintetiza a partir de ADP mediante dos procesos, la fosforilación a nivel de sustrato y la fosforilación oxidativa.

#### Fosforilación a nivel de sustrato

La fosforilación a nivel de sustrato se define como la formación de ATP mediante la fosforilación directa del ADP. Esto ocurre porque algunas reacciones tienen suficiente energía libre como para producir ATP directamente a partir de la vía metabólica. La reacción no requiere oxígeno, por lo que es importante para generar ATP en tejidos con poco aporte de oxígeno, como, por ejemplo, el músculo esquelético en actividad. Se encuentran otros ejemplos en la glucólisis y en el ciclo del ATC (fig. 2.25).

#### Fosforilación oxidativa

La mayor parte del ATP se genera mediante fosforilación oxidativa, que requiere oxígeno.

#### Definición

Proceso en el que se forma ATP al transferirse electrones del NADH y  $\text{FADH}_2$  al oxígeno molecular, a través de una serie de transportadores de electrones que conforman la cadena transportadora de electrones.

Ejemplos de fosforilación a nivel de sustrato		
Ejemplo	Reacción	Enzima
Glucólisis	$1,3\text{-DPG} + \text{ADP} \leftrightarrow 3\text{-PG} + \text{ATP}$	Fosfoglicerato cinasa
	$\text{PEP} + \text{ADP} \rightarrow \text{Piruvato} + \text{ATP}$	Piruvatocinasa
Ciclo del ATC	$\text{Succinil CoA} + \text{GDP} \leftrightarrow \text{Succinato} + \text{GTP}$	succinil CoA sintetasa

**Fig. 2.25** Ejemplos de fosforilación a nivel de sustrato.



### Localización

La superficie interna de la membrana mitocondrial interna de todas las células que contienen mitocondrias.

El piruvato por la glucólisis, los ácidos grasos por la vía de la  $\beta$ -oxidación y algunos aminoácidos a través de reacciones de transaminación proporcionan acetil CoA, que es oxidado por el ciclo del ATC a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Durante estos procesos se donan electrones de alta energía desde productos intermedios metabólicos a las coenzimas  $\text{NAD}^+$  y FAD para producir las formas reducidas, ricas en energía, NADH y  $\text{FADH}_2$ . Por tanto, la energía se conserva en forma de estos equivalentes reductores.

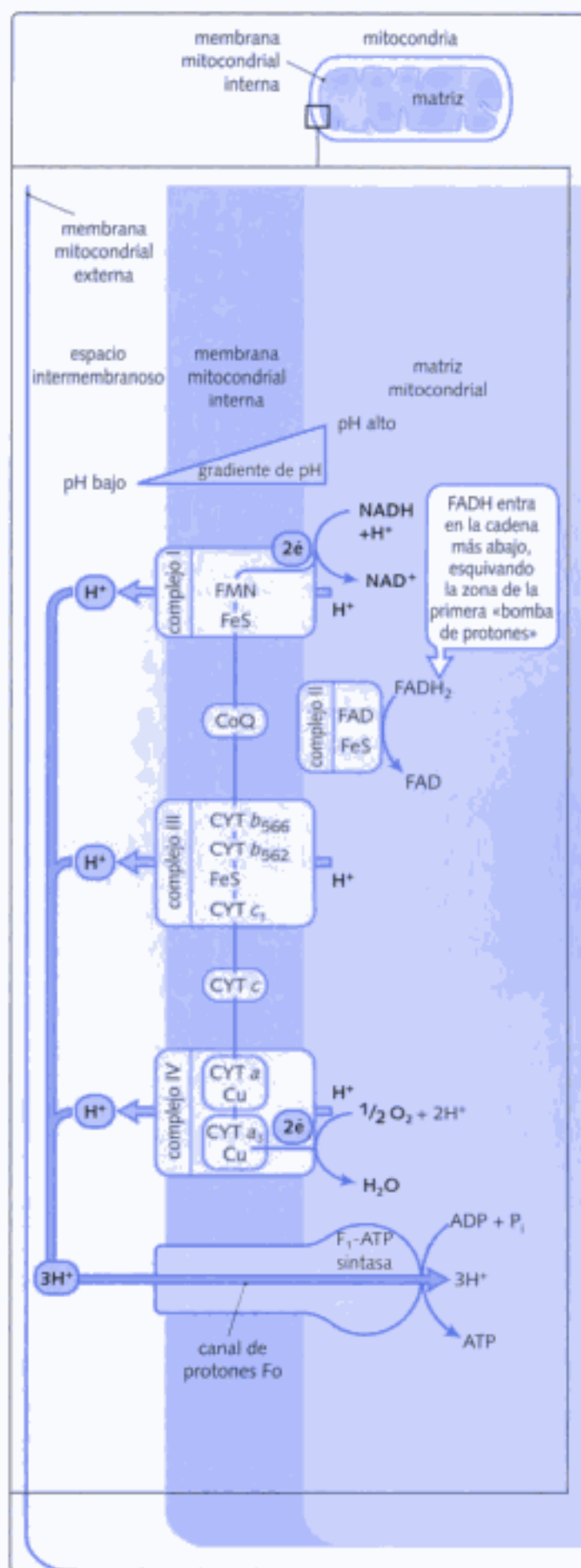
### Origen de los productos intermedios reducidos NADH y $\text{FADH}_2$

El NADH se forma en el citosol por la vía de la glucólisis y en las mitocondrias por el ciclo del ATC y la  $\beta$ -oxidación. El  $\text{FADH}_2$  se origina en las mitocondrias, tanto por el ciclo del ATC como por  $\beta$ -oxidación. El NADH y el  $\text{FADH}_2$  donan sus electrones, uno cada vez, a la cadena transportadora de electrones. Al transmitirse por la cadena cada electrón de alta energía pierde la mayoría de su energía libre. Parte de esta energía es capturada y utilizada para producir ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.

### ¿Cómo sucede esto?

- El transporte de electrones por la cadena transportadora de los mismos está acoplado al transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna, desde la matriz mitocondrial hasta el espacio mitocondrial interno (fig. 2.26).
- Esto ocurre en tres lugares específicos de «bombeo de protones» y, de este modo, se crea un gradiente electroquímico a través de la membrana.
- Los protones sólo pueden retornar a la matriz mitocondrial a través de una enzima, la ATP sintasa, presente en la membrana mitocondrial interna.
- El movimiento de protones activa la ATP sintasa para catalizar la síntesis de ATP.
- Cualquier energía no atrapada como ATP se libera en forma de calor.

Por tanto, la oxidación de NADH y  $\text{FADH}_2$  por la cadena transportadora de electrones está acoplada a la generación de ATP (fosforilación) mediante la creación de un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. (La cadena transportadora de electrones a veces se llama la cadena respiratoria porque sólo trabaja en presencia de oxígeno.)



**Fig. 2.26** Visión de conjunto de la fosforilación oxidativa, que muestra los componentes de la cadena transportadora de electrones (v. también la fig. 2.27).





**Fig. 2.27** Componentes de la cadena transportadora de electrones. Los complejos III, IV y el citocromo c son todos citocromos y contienen un grupo prostético hemo. El átomo de hierro del grupo hemo se oxida y reduce de manera reversible, es decir, alterna entre  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  como parte de su función normal de transportador de electrones.

Componentes de la cadena transportadora de electrones		
Transportador de electrones	Componentes	Función
Complejo I: NADH ubiquinona reductasa	Dos tipos de proteínas redox: • Flavin mononucleótido (FMN), reducido por $\text{NADH} \rightarrow \text{FMNH}_2$ • Proteínas hierro-sulfuro 1-5 ( $\text{FeS}$ ), reducidas por $\text{NADH} \rightarrow \text{Fe}^{1+}$	La enzima cataliza la oxidación de NADH por CoQ <b>Área de bombeo de protones</b>
Complejo II: Succinato ubiquinona reductasa	Enzima del ciclo del ATC succinato deshidrogenasa FAD Proteínas hierro-sulfuro 1-3	Cataliza la oxidación de $\text{FADH}_2$ por CoQ
CoQ (ubiquinona)	Derivado de la quinona	Hace de lanzadera de electrones de los complejos I y II a III
Complejo III: Ubiquinol-citocromo c reductasa	Citocromos b ( $b_{562}$ y $b_{566}$ ) Citocromo c, Proteínas hierro-sulfuro	Cataliza la oxidación de CoQ por el citocromo c <b>Área de bombeo de protones</b>
Citocromo c	Citocromo c	Hace de lanzadera de electrones entre los complejos III y IV
Complejo IV: Citocromo c oxidasa	Citocromos a y $a_3$ Dos átomos de cobre	Cataliza la reducción de cuatro electrones de oxígeno a agua <b>Área de bombeo de protones</b>

## La cadena transportadora de electrones

### Componentes de la cadena transportadora de electrones

La cadena consta de cuatro complejos proteicos (v. fig. 2.26). Se trata de proteínas de membrana presentes en la membrana mitocondrial interna a través de la que pasan los electrones (fig. 2.27). Los grupos transportadores de electrones dentro de estos complejos son flavinas, proteínas hierro-azufre, grupos hemo o iones de cobre. Los complejos se disponen en orden de potencial redox estándar (medido en voltios) creciente y afinidad electrónica creciente.

El potencial redox estándar ( $E_0$ ) es una medida de la tendencia de un par redox particular (p. ej.,  $\text{NAD}^+$  y  $\text{NADH}$  o  $\text{FAD}$  y  $\text{FADH}_2$ ) para perder electrones. Cuanto más negativo es el valor  $E_0$ , mayor es la tendencia a perder electrones (es decir, afinidad electrónica baja), mientras que cuanto más positivo sea, es más probable que el par redox acepte electrones (mayor afinidad electrónica). Por tanto, los electrones fluyen desde los transportadores de electrones con valores  $E_0$  más negativos a los que tienen valores más positivos, hasta que han pasado a oxígeno molecular, que tiene el valor  $E_0$  más elevado.

Los complejos están ligados por dos proteínas de membrana solubles: ubiquinona (coenzima Q) y

citocromo c, que difunde fácilmente a través de la membrana.

### Las reacciones dentro de la cadena

1. La oxidación de  $\text{NADH}$  o  $\text{FADH}_2$  inicia el transporte de electrones a lo largo de la cadena.
2. Los electrones del  $\text{NADH}$  pasan al complejo I, y los del  $\text{FADH}_2$  van directamente al complejo II. Esto se debe a que el  $\text{FADH}_2$  está producido por la succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo del ATC que, de hecho, forma parte del complejo II (v. fig. 2.27).
3. Cada componente de la cadena es, alternativamente, oxidado y reducido al pasar los electrones a lo largo de la cadena.
4. Finalmente, los electrones se donan al  $\text{O}_2$  molecular, reduciéndolo a agua.

### ¿Por qué utilizar una cadena de transportadores de electrones en vez de una reacción?

La oxidación del  $\text{NADH}$  conduce al bombeo de protones en tres áreas a través de la membrana. Cuando los protones vuelven a entrar en la matriz por la vía de la ATP sintasa se genera ATP. La oxidación del  $\text{NADH}$  genera 2,5 moléculas de ATP. Si se utilizara tan sólo una reacción se desperdiciaría mucha energía porque habría menos zonas de bombeo de protones y, por consiguiente, menos generación de energía.





Inhibidores de la cadena transportadora de electrones	
Inhibidor	Acción
Rotenona y amital	Inhibe la transferencia de electrones dentro de la NADH deshidrogenasa (complejo I)
Antimicina A	Inhibe el flujo de electrones desde el citocromo $b_{562}$ reducido hasta el citocromo $c_1$ (complejo III), evitando, por tanto, la bomba de protones
Cianuro, monóxido de carbono o azida	Inhibe la transferencia de electrones en el citocromo oxidasa (complejo IV)
Oligomicina y dicitohexilcarbodiimida (DCCD)	Bloquea la parte del canal de protones ( $F_o$ ) de la ATP sintetasa, disminuyendo la síntesis de ATP

**Fig. 2.28** Inhibidores de la cadena transportadora de electrones.

La oxidación del  $FADH_2$  origina el bombeo de protones únicamente en dos áreas de la membrana, esquivando la primera zona. Esto da lugar a que solamente se produzcan 1,5 moléculas de ATP.

Conviene destacar que hasta hace poco tiempo se pensaba que la oxidación del NADH por la cadena transportadora de electrones generaba 3 ATP y la oxidación del  $FADH_2$  producía 2 ATP. Sin embargo, estudios recientes sobre la producción de ATP en la fosforilación oxidativa han demostrado que los valores son de 2,5 ATP para el NADH y 1,5 para el  $FADH_2$ . Las razones para esta diferencia son complejas, pero básicamente los valores inferiores compensan los protones adicionales utilizados para el transporte de fosfato dentro de la matriz mitocondrial y el intercambio de ATP mitocondrial por ADP citosólico mediante la ATP-ADP translocasa.

Los valores de 2,5 ATP para el NADH y 1,5 ATP para el  $FADH_2$  son los utilizados en este libro.

### Inhibidores de la cadena respiratoria

Los inhibidores se ligan a un componente de la cadena y bloquean la transferencia de electrones en lugares específicos (fig. 2.28). Todos los transportadores de electrones de la cadena anteriores al bloqueo se reducen, mientras que los posteriores al mismo permanecen oxidados. Como la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa están íntimamente acopladas, la inhibición conduce a una disminución de la síntesis de ATP.

La tetrametil-*p*-fenildiamina (TMPD) es un «donante de electrones artificial»: transfiere electrones directamente al citocromo *c*. Se requiere vitamina C (ascorbato) para reducir la TMPD y a

menudo se emplean ambos en combinación para estudiar la cadena.

## Generación de ATP por medio de un gradiente de protones

El mecanismo puede explicarse por la hipótesis quimiosmótica o de Mitchell. El flujo de electrones a través de la cadena transportadora de los mismos no produce directamente síntesis de ATP. En lugar de ello, el transporte de electrones está «acoplado» al bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna dentro del espacio intermembranoso en los complejos I, III y IV. La translocación de protones crea un gradiente electroquímico a través de la membrana (tanto por el componente eléctrico como por el pH). La energía almacenada en este gradiente de protones se utiliza para fabricar ATP mediante la ATP sintasa.

### Estructura de la ATP sintasa

La ATP sintasa consta de dos subunidades (v. fig. 2.26):  $F_o$ , un canal de protones, y  $F_1$ , la enzima, ATP sintasa. Los protones vuelven a entrar en la matriz mitocondrial sólo a través del canal de protones  $F_o$ . El movimiento de estos protones activa la síntesis de ATP por la subunidad  $F_1$ . Se requiere, aproximadamente, un flujo de 3 protones a través de la ATP sintasa para originar cada ATP. Por tanto, el transporte de electrones y la fosforilación están «acoplados» por el gradiente de protones.

## Desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones a partir de la fosforilación

Cualquier sustancia que aumente la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a los protones, de modo que puedan volver a entrar en la matriz mitocondrial en otros lugares distintos a la ATP sintasa, causa desacoplamiento. En consecuencia, la reentrada de protones disipa el gradiente de protones sin producción de ATP.

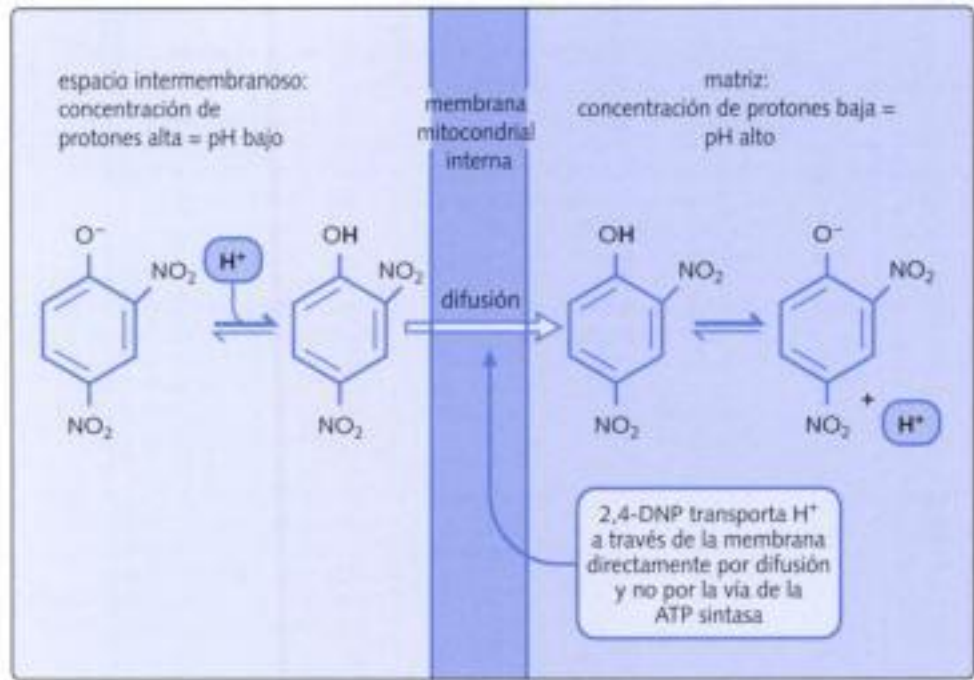
### Desacopladores

El 2,4-dinitrofenol (DNP) es un transportador de protones lipofílico (soluble en lípidos) que puede difundir libremente a través de la membrana mitocondrial interna (v. fig. 2.29). Transporta protones a través de la membrana, disipando el gradiente de protones. El resultado de esto es una disminución del flujo de protones a través de la ATP sintasa y, así, una disminución de la producción de ATP («cortocircuita» la ATP sintasa). Por tanto, el transporte de electrones se produce con normalidad, pero sin la consiguiente producción de ATP. La energía producida por el transporte de electrones se libera en





**Fig. 2.29** La acción del desacoplador 2,4-dinitrofenol (2,4-DNP), es transportar protones a través de la membrana mitocondrial sin producción de ATP, disipando el gradiente de protones establecido.



forma de calor. Otro agente desacoplador es la FCCP (trifluoro-carbonilcianida metoxifenilhidrazona).

El desacoplamiento se produce fisiológicamente en el tejido adiposo pardo. Los bebés recién nacidos y los mamíferos que hibernan contienen grasa parda, habitualmente en el cuello y parte superior de la espalda. Las mitocondrias de la grasa parda contienen en su membrana mitocondrial interna la proteína desacopladora termogenina. Ésta actúa como un canal de protones y permite la disipación del gradiente de protones y, en consecuencia, la liberación de energía en forma de calor, manteniéndoles calientes.

### Control de la generación de ATP: control respiratorio

El principio del control respiratorio se ha discutido ya en las páginas 22-23 y puede ser útil traerlo a colación ahora.

Se necesita un aporte de ADP (es decir, de sustrato) para la síntesis de ATP; una concentración baja de ADP dará como resultado una menor producción de ATP. Dado que el transporte de electrones y la síntesis de ATP están estrechamente acoplados, dicho transporte y, por consiguiente, la oxidación de NADH y  $FADH_2$  también estarán inhibidos.

## Metabolismo del glucógeno

### Función del glucógeno

El exceso de glucosa de la dieta se almacena en forma de glucógeno. La glucosa puede movilizarse rápida y fácilmente a partir del glucógeno cuando surge la

necesidad, como, por ejemplo, entre comidas o durante el ejercicio. Un aporte continuo de glucosa es esencial para la vida, ya que es el principal combustible del cerebro y la única fuente de energía que pueden emplear las células que carecen de mitocondrias o el músculo esquelético en actividad (durante la glucólisis anaerobia). Por tanto, el glucógeno es un excelente material de depósito a corto plazo, pudiendo proporcionar energía de manera inmediata.

### Depósitos de glucógeno

Los principales depósitos de glucógeno están en el músculo y en el hígado, donde tienen funciones diferentes (fig. 2.30). Recuerda que el glucógeno muscular no puede abandonar el músculo y, por tanto, no puede contribuir a la concentración de glucosa en sangre. La figura 2.31 es una gráfica donde se representa la variación en los depósitos del glucógeno hepático y de la glucemia, en relación con las horas del día.

### Estructura del glucógeno

El glucógeno es un gran polímero de moléculas de glucosa, muy ramificado. Se han encontrado dos tipos de uniones entre las moléculas de glucosa (v. fig. 2.32a):

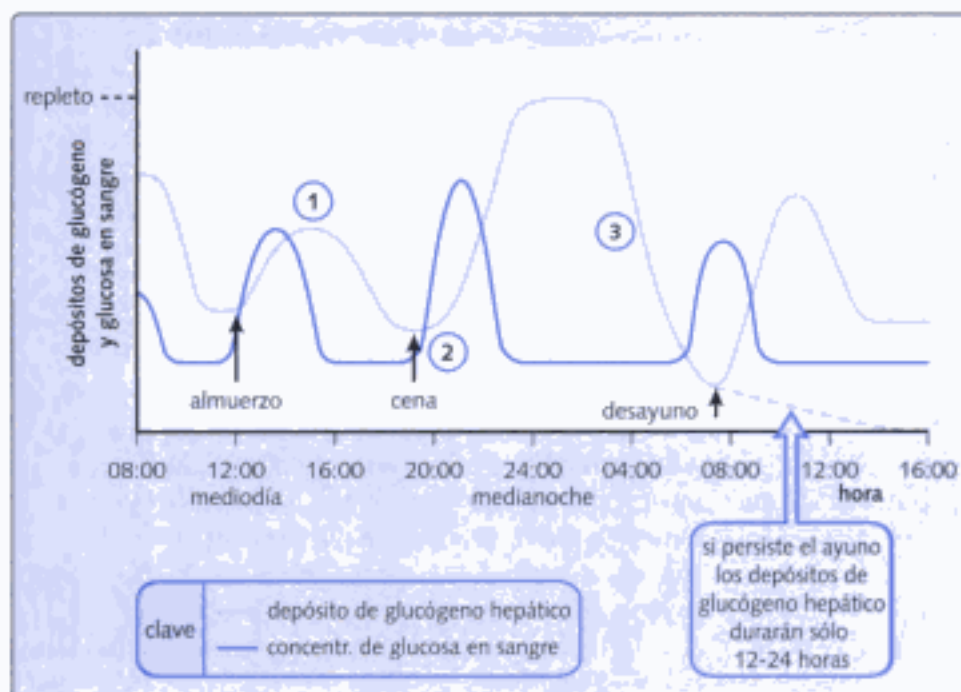
- La mayoría están unidas mediante una unión  $\alpha$ -1,4, haciendo cadenas rectas.
- Cada 8-12 residuos de glucosa se presenta una unión  $\alpha$ -1,6, resultando puntos de ramificación.

El glucógeno está presente en el citosol en forma de gránulos (el diámetro varía entre 100 y 400 Å).



Comparación de las funciones del glucógeno hepático y muscular		
	Glucógeno hepático	Glucógeno muscular
<b>Función principal</b>	Mantenimiento de la concentración de glucosa en sangre, en particular tras las comidas y en las primeras fases del ayuno	Combustible de reserva para la contracción muscular
<b>Otras funciones</b>	Utilizado como combustible por cualquier tejido; el hígado contiene glucosa-6-fosfatasa, que elimina el grupo fosfato de la glucosa-6-fosfato, permitiendo que la glucosa abandone el hígado	Ninguna: no puede abandonar el músculo; el músculo carece de glucosa-6-fosfatasa, por lo que la glucosa-6-fosfato no puede dejarlo. En vez de ello, entra en la glucólisis para generar energía
<b>Tamaño de los depósitos</b>	Aproximadamente el 10% del peso húmedo del hígado; los depósitos duran sólo unas 12-24 horas durante el ayuno	Aproximadamente el 1-2% del peso húmedo del músculo (sin embargo, los humanos tienen mucho más tejido muscular que hepático, resultando una cantidad del doble de glucógeno muscular que hepático)
<b>Control hormonal</b>	El glucagón y la adrenalina estimulan la degradación del glucógeno  La insulina estimula la síntesis	La adrenalina estimula la degradación del glucógeno  La insulina estimula la síntesis

**Fig. 2.30** Comparación de las funciones del glucógeno hepático y muscular.



**Fig. 2.31** Gráfica que muestra la variación aproximada de los depósitos de glucógeno del hígado y el nivel de glucosa en sangre a las distintas horas del día.

1. Tras una comida aumentan los depósitos de glucógeno; entre comidas caen los depósitos de glucógeno al liberarse glucosa a partir del glucógeno hepático para ayudar a mantener la glucemia.
2. Después de una comida se produce un aumento de la glucemia; entre comidas se estabiliza.
3. A lo largo de la noche los depósitos de glucógeno se movilizan para ayudar a mantener la glucemia.

Además de glucógeno, los gránulos contienen las enzimas que catalizan la síntesis y degradación del mismo y también algunas de las enzimas que regulan estos procesos.

#### ¿Por qué es una ventaja tener una estructura ramificada?

Una estructura ramificada crea un gran número de moléculas de glucosa terminales (es decir, muchos extremos), expuestas, que son fácilmente accesibles a las enzimas de degradación del glucógeno. Esto

posibilita una degradación rápida, con liberación de glucosa, cuando sea preciso (p. ej., en respuestas de tipo «pelea-huida»). Por tanto, la ramificación aumenta la velocidad de síntesis y degradación del glucógeno. También aumenta la solubilidad del mismo.

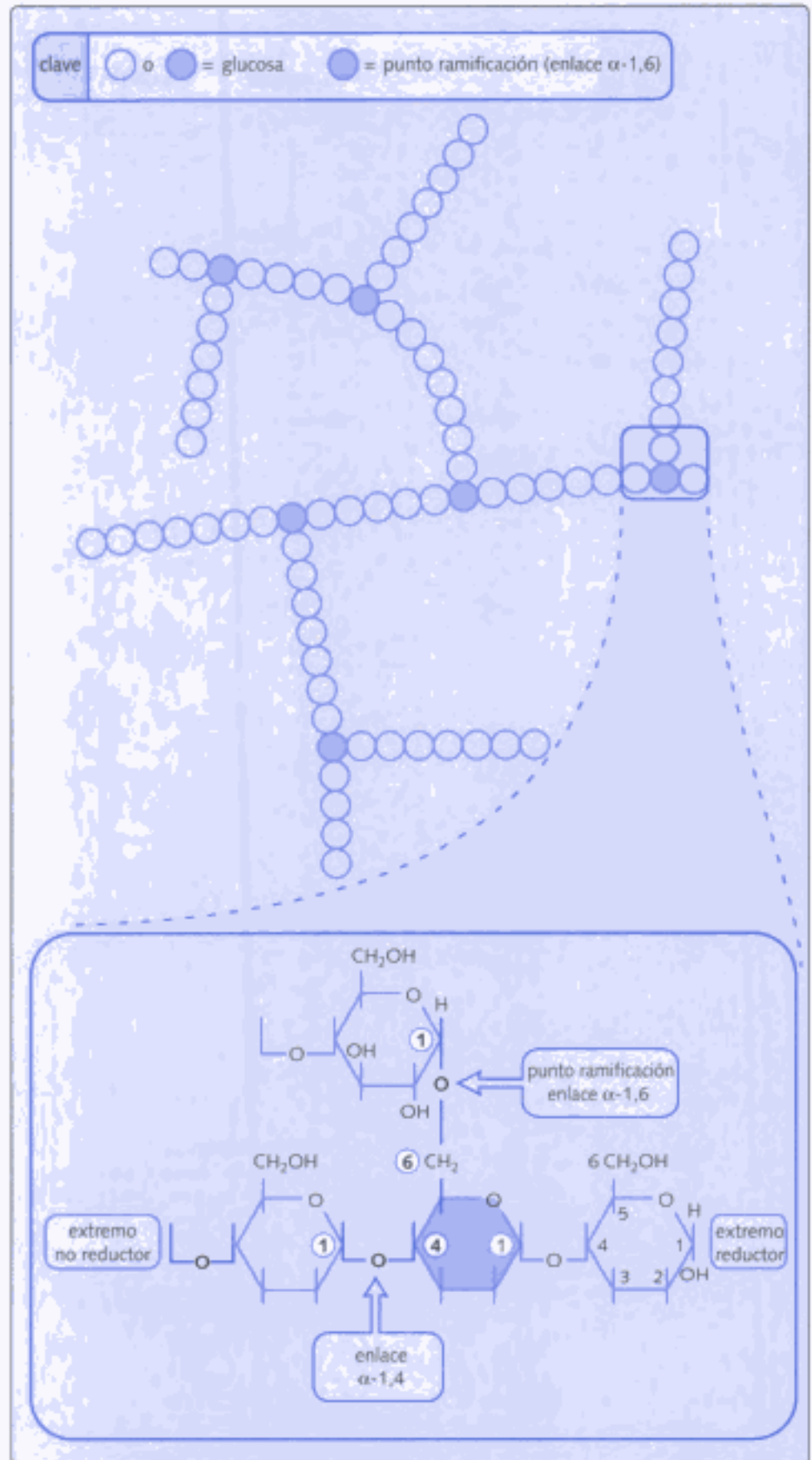
#### Síntesis del glucógeno: glucogenogénesis

La síntesis de glucógeno tiene lugar en el citosol celular. El proceso requiere:





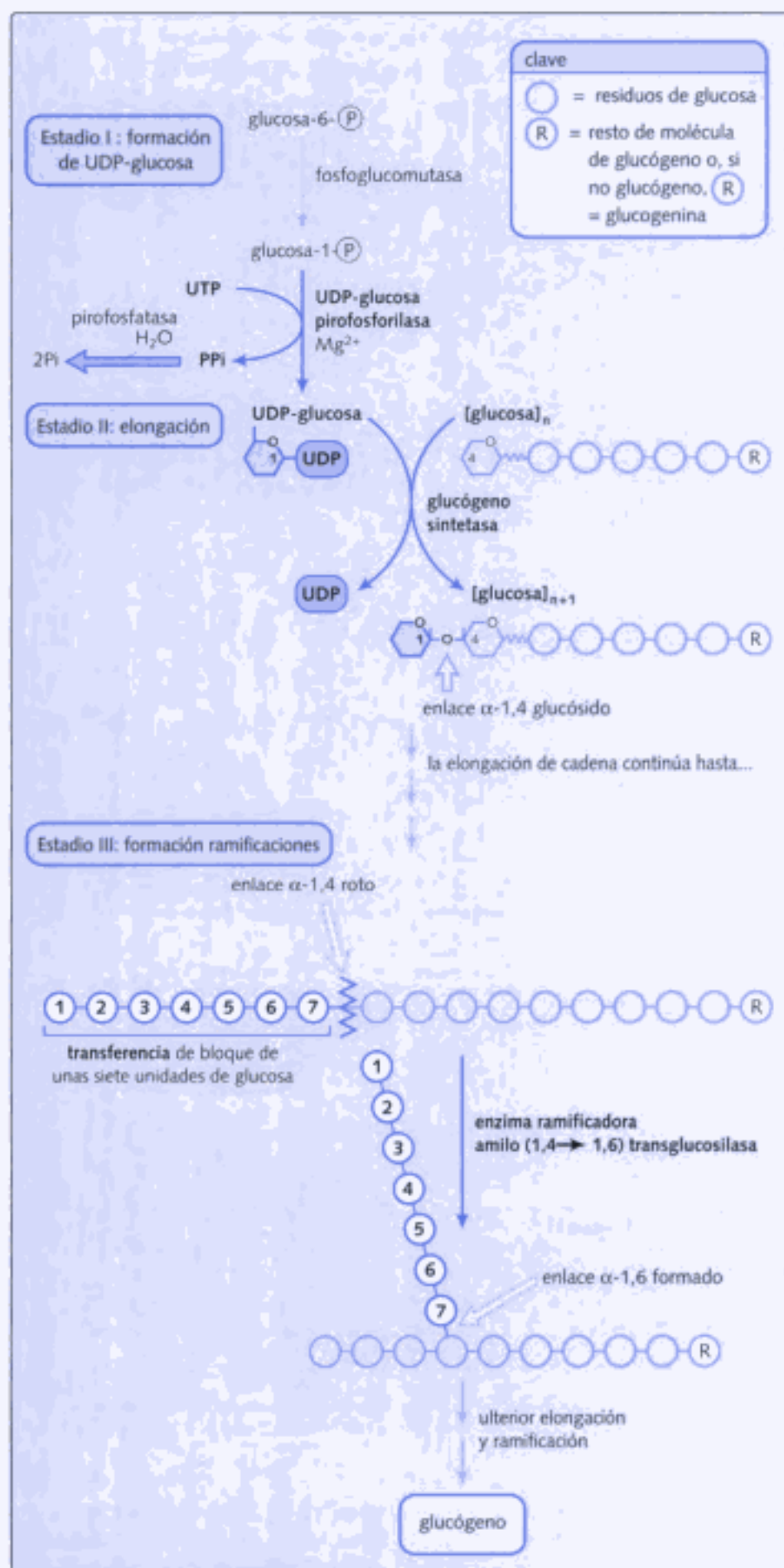
**Fig. 2.32a** Estructura ramificada del glucógeno que muestra los dos tipos de unión hallados entre las moléculas de glucosa. La mayoría de las moléculas de glucosa están unidas por enlaces  $\alpha$ -1,4, para formar cadenas rectas. Los enlaces  $\alpha$ -1,6 se producen cada 8-12 residuos de glucosa y permiten formar ramificaciones. Los números se refieren al número apropiado de átomos de carbono en las moléculas de glucosa que lo componen.



- Tres enzimas: uridina difosfato (UDP)-glucosa pirofosforilasa, glucógeno sintasa y la enzima ramificadora, amilo (1,4  $\rightarrow$  1,6) transglucosilasa.
- El donante de glucosa, UDP-glucosa.

- Un cebador para iniciar la síntesis de glucógeno si no hay una molécula de glucógeno preexistente.
- Energía.

Hay tres estadios en la glucogenogénesis (fig. 2.32b):



**Fig. 2.32b** La síntesis de glucógeno consta de tres estadios, comenzando con la formación de UDP-glucosa, que a continuación toma parte en la elongación de la molécula de glucógeno. Cuando la cadena de glucógeno en crecimiento es lo suficientemente larga se rompe un polisacárido de entre cinco y ocho unidades, transfiriéndose a una cadena vecina para formar una cadena ramificada.





### Estadio I: Iniciación-formación del donante de glucosa

La UDP-glucosa pirofosforilasa cataliza la síntesis de UDP-glucosa (una forma activada de la glucosa) a partir de glucosa-1-fosfato y UTP (v. fig. 2.32b). La reacción es reversible, pero impulsada hacia adelante por la rápida hidrólisis del pirofosfato por la pirofosfatasa. De hecho, muchas reacciones biosintéticas están dirigidas por la hidrólisis del pirofosfato (recuerda la síntesis del ADN).

### Estadio II: Elongación de la cadena del glucógeno

La glucógeno sintasa transfiere glucosa de la UDP-glucosa al C4 terminal de una cadena de glucógeno existente para formar una unión  $\alpha$ -1,4 glucosídica. La enzima sólo puede añadir moléculas de glucosa a una cadena que ya contenga cuatro o más residuos de glucosa, o sea, no puede iniciar la síntesis de una cadena, sino que requiere un cebador. Éste puede ser un fragmento de glucógeno o, en su ausencia, la proteína glucogenina.

### Estadio III: Formación de ramificaciones

La glucógeno sintasa sólo forma moléculas de glucógeno de cadena lineal, recta. Para formar ramas se requiere una enzima ramificadora específica llamada amilo (1,4  $\rightarrow$  1,6) transglucosilasa. Cuando la cadena en crecimiento contiene 11 o más residuos esta enzima transfiere una serie de ellos, habitualmente siete, desde el extremo no reductor de la cadena de glucógeno a una cadena vecina, estableciéndose un «punto de ramificación». Por tanto, se rompe una unión  $\alpha$ -1,4 pero se forma otra  $\alpha$ -1,6. La enzima ramificadora es muy específica respecto a la longitud de la cadena que transfiere (habitualmente entre cinco y ocho residuos). El nuevo punto de ramificación debe estar, al menos, a cuatro residuos de distancia de una rama existente.

### Degradación del glucógeno: glucogenólisis

La degradación del glucógeno o, como también se la conoce, la glucogenólisis, tiene lugar en el citosol. En la glucogenólisis existen dos estadios (fig. 2.33).

### Estadio I: Acortamiento de la cadena de glucógeno

La glucógeno fosforilasa cataliza la eliminación secuencial de residuos de glucosa del extremo no reductor del glucógeno. La enzima requiere piridoxal fosfato (PLP) como cofactor. La fosforilasa rompe la unión  $\alpha$ -1,4 glucosídica terminal para liberar glucosa-

1-fosfato. Este proceso se conoce como «fosforólisis», siendo similar a la hidrólisis pero empleando fosfato en vez de agua para romper el enlace. La glucosa-1-fosfato producida puede convertirse en glucosa-6-fosfato mediante la fosfoglucomutasa, que puede entrar en la glucólisis o, en el hígado, convertirse en glucosa por la glucosa-6-fosfatasa. La fosforilasa continúa degradando glucógeno hasta que alcanza un residuo a cuatro moléculas de distancia de una ramificación, donde se para.

### Estadio II: Eliminación de las ramificaciones

Intervienen dos enzimas: una transferasa ([ $\alpha$ -1,4  $\rightarrow$   $\alpha$ -1,4] glucan transferasa), que transfiere los tres residuos de glucosa terminales (un trisacárido) desde una rama exterior a otra, «exponiendo» el punto de ramificación  $\alpha$ -1,6; y una enzima desramificadora, la amilo- $\alpha$ -1,6 glucosidasa, que hidroliza la unión  $\alpha$ -1,6 para liberar glucosa libre. Juntas, las dos enzimas convierten la estructura ramificada en otra lineal. La glucógeno fosforilasa puede continuar ahora hasta cuatro unidades de distancia del próximo punto de ramificación.

En los lisosomas tiene lugar una pequeña cantidad de la rotura del glucógeno a través de la enzima  $\alpha$ -1,4 glucosidasa (maltasa). Un déficit de esta enzima puede producir la enfermedad de Pompe, una enfermedad mortal por depósito de glucógeno (v. fig. 2.36).

### Regulación del metabolismo del glucógeno

La regulación de la síntesis y degradación del glucógeno es muy compleja y no del todo comprendida. Básicamente, debe considerarse a dos niveles: regulación hormonal y control alostérico.

#### Regulación hormonal

La glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa están reguladas por una fosforilación hormono-dependiente reversible.

La glucógeno fosforilasa existe en dos formas:

- Fosforilasa *a*, la forma activa, fosforilada.
- Fosforilasa *b*, la forma inactiva, desfosforilada.

La adrenalina (en el músculo y en el hígado) y el glucagón (sólo en el hígado) estimulan la degradación de glucógeno. Activan la proteína-cinasa A, dependiente del AMPc, que, a través de la cascada de reacciones que se muestra en la figura 2.34, origina la fosforilación de la glucógeno fosforilasa, activando de este modo a esta enzima.

La glucógeno sintasa también existe en dos formas:

- Glucógeno sintasa *a*, la forma activa, desfosforilada.
- Glucógeno sintasa *b*, la forma inactiva, fosforilada.

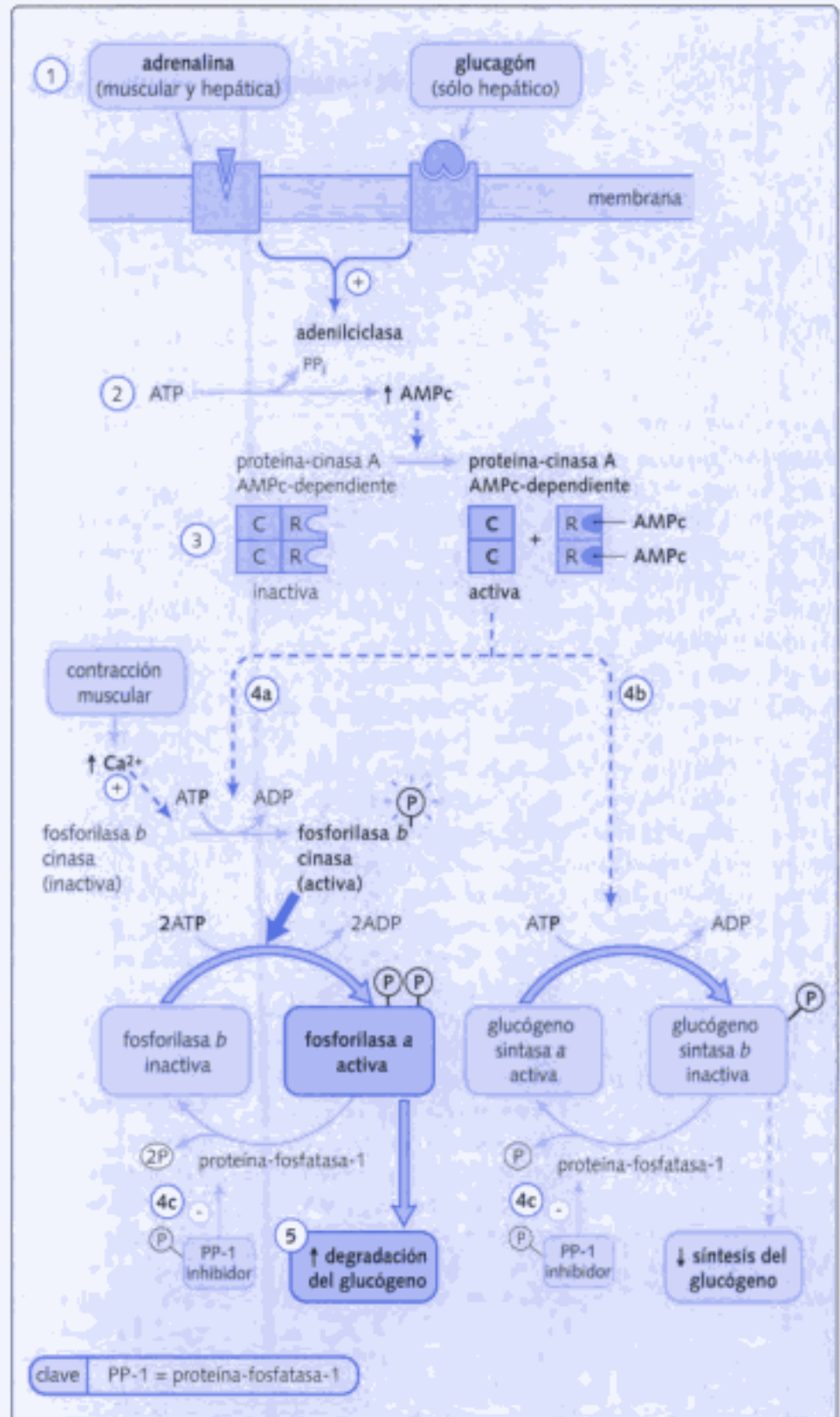






**Fig. 2.34** Acción de la adrenalina y del glucagón en el metabolismo del glucógeno. El mecanismo de acción es como sigue:

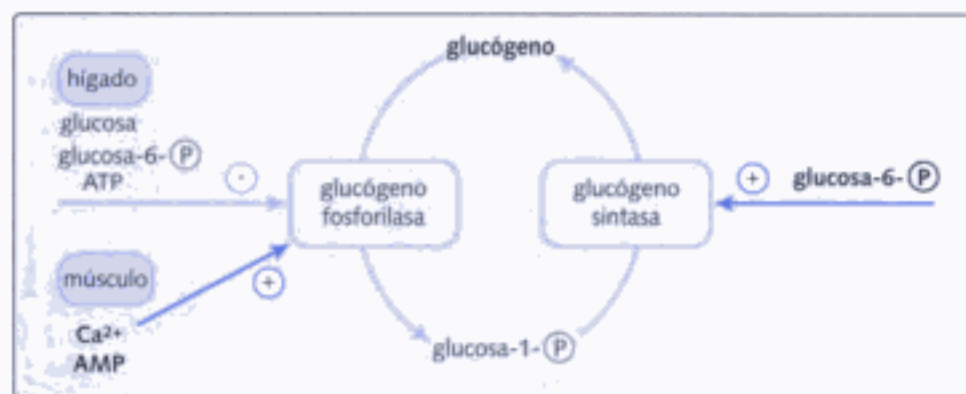
1. La unión de adrenalina o glucagón activa la adenil ciclasa a través de una vía acoplada a la proteína G (no se muestra).
2. La adenil ciclasa cataliza la formación de AMPc, que activa a una protein-cinasa dependiente de AMPc (protein-cinasa A).
3. Esta enzima contiene dos subunidades reguladoras (R) y dos catalíticas (C). El AMPc se liga a las subunidades reguladoras, permitiendo disociar las subunidades catalíticas activas.
4. La protein-cinasa dependiente de AMPc cataliza la fosforilación de:
  - a. fosforilasa b cinasa, activándola;
  - b. glucógeno sintasa, inhibiéndola;
  - c. inhibidora de la proteína-fosfatasa-I, activándola y, así, capacitándola para inhibir a la proteína-fosfatasa-I. (El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado por la contracción muscular también ayuda a activar la fosforilasa b cinasa.)
5. La fosforilación y activación de la glucógeno fosforilasa por la fosforilasa b cinasa activa la degradación de glucógeno.



La adrenalina y el glucagón son hormonas catabólicas y, por tanto, inhiben la síntesis de glucógeno. De nuevo se activa la proteína-cinasa A, dependiente del AMPc, que fosforila la glucógeno sintasa, inactivándola (recuerda, con la glucógeno fosforilasa sucede el efecto opuesto, es decir, se activa, lo que asegura que ambas vías no puedan estar activas al mismo tiempo). Por consiguiente, la glucógeno

sintasa y la glucógeno fosforilasa están reguladas de manera recíproca.

La proteína fosfatasa-1 revierte la fosforilación de la sintasa y de la fosforilasa del glucógeno, eliminando los grupos fosfato mediante hidrólisis. En la figura 2.34 se muestran claramente las acciones de la adrenalina y del glucagón sobre el metabolismo del glucógeno.



**Fig. 2.35** Control alostérico del metabolismo del glucógeno por la glucosa, la glucosa-6-P, los iones de calcio, el AMP y el ATP.

### La acción de la insulina

Aunque el mecanismo de acción de la insulina no está claro, se trata de una hormona anabólica y, por tanto, estimula la síntesis e inhibe la degradación del glucógeno. ¿Cómo ocurre esto? Los estudios de investigación indican que el complejo receptor de la insulina se activa mediante cambios de conformación y autofosforilación de los residuos de tirosina del citoplasma, lo que activaría la tirosina cinasa intracelular y posteriores fosforilaciones. Una posible explicación es que la insulina activa la enzima fosfodiesterasa, que cataliza la transformación de AMPc a AMP. Un descenso en el AMPc produce una disminución de la actividad de la proteína-cinasa A (la enzima que normalmente inactiva la glucógeno sintasa). Esto produce una desfosforilación tanto de la glucógeno fosforilasa (inactivándola) como de la glucógeno sintasa (activándola). También se han propuesto otros mecanismos de acción de la insulina, pero están peor definidos.

El mecanismo de acción de la adrenalina y del glucagón en el metabolismo del glucógeno, que se muestra en la figura 2.34, es un ejemplo de una vía de amplificación en la que el gran número de pasos implicados amplifica la señal hormonal, permitiendo la rápida liberación de glucosa. Sólo una o dos moléculas de la hormona se ligan a sus receptores, pero cada uno produce la activación de una serie de moléculas de proteína-cinasa (100) que, a su vez, activan muchas moléculas de fosforilasa b cinasa (1.000). Esto origina un gran número de moléculas de glucógeno fosforilasa activa (10.000) para degradar el glucógeno. Si la unión de la adrenalina activara directamente la glucógeno fosforilasa se necesitarían grandes cantidades de hormona para la misma respuesta.

### Control alostérico

#### Glucógeno fosforilasa hepática

La glucosa inhibe alostéricamente la glucógeno fosforilasa  $\alpha$  hepática. La fosforilasa  $\alpha$  (forma activa, fosforilada) contiene dos zonas de unión para la glucosa. La unión de la glucosa produce un cambio de conformación, exponiendo los grupos fosfato,

capacitando su eliminación por la proteína fosfatasa-1 y convirtiéndola en fosforilasa  $\beta$  (la forma inactiva). Por tanto, el producto, glucosa, inhibe la degradación del glucógeno. La glucosa-6-fosfato también inhibe la fosforilasa, pero activa la glucógeno sintasa (fig. 2.35).

#### Glucógeno fosforilasa muscular

El principal control alostérico lo realizan el 5'AMP y el  $\text{Ca}^{2+}$ . Los iones de calcio liberados durante la contracción muscular se ligan a la calmodulina, una subunidad de la fosforilasa b cinasa, activándola. Para que la activación sea máxima la enzima también necesita fosforilación (fig. 2.34).

El AMP es un indicador de la situación energética de la célula. Niveles elevados de AMP señalan que el estado energético es bajo (es decir, poco ATP), lo que ocurre, por ejemplo, durante el ejercicio intenso. Por consiguiente, el AMP activa alostéricamente a la fosforilasa  $\beta$ ; esto aumenta la degradación de glucógeno para proporcionar energía para la contracción muscular.

### Enfermedades por depósito de glucógeno

En este grupo de enfermedades hereditarias, cada una de ellas está causada por un defecto en una enzima necesaria para la síntesis o para la degradación del glucógeno. Son muy poco frecuentes y todas se heredan de manera autosómica recesiva, excepto el tipo VIII, que está ligado al sexo. El resultado de las enfermedades es un glucógeno anormal en la cantidad o en el tipo. En la figura 2.36 se resumen las principales enfermedades por depósito de glucógeno.

#### Tipo I: enfermedad de Von Gierke

La enfermedad de Von Gierke afecta especialmente al hígado y a los riñones. Se debe a un déficit de glucosa-6-fosfatasa, la enzima gluconeogénica que cataliza la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato en el hígado, liberando glucosa libre en la sangre.

El déficit ocasiona un aumento de la concentración de glucosa-6-fosfato en hígado y riñones, que a su vez produce un incremento de los depósitos normales de glucógeno. Ello significa asimismo que el hígado es





**Fig. 2.36** Principales enfermedades de depósito de glucógeno. Se produce o bien una cantidad o bien un tipo de glucógeno anómalos.

Principales enfermedades de depósito del glucógeno				
Tipo	Nombre	Deficiencia enzimática	Estructura y cantidad del glucógeno	Tejidos afectados
I	Enfermedad de von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Estructura normal ↑ cantidad	El hígado y el riñón están cargados de glucógeno; se produce hipoglucemia porque la glucosa no puede dejar el hígado
II	Enfermedad de Pompe	α-1,4 glucosidasa lisosómica	Estructura normal ↑↑↑ cantidad	Acumulación de glucógeno; en los lisosomas de todos los órganos, miocardiopatía prominente
III	Enfermedad de Cori	Amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante)	Las cadenas exteriores se pierden o son muy cortas ↑ cantidad	Acumulación de polisacáridos ramificados en hígado y músculo como el tipo I, pero más leve
IV	Enfermedad de Andersen	Enzima ramificante	Cadenas muy largas sin ramificar cantidad normal	Fallecimiento por insuficiencia hepática en el primer año de vida
V	Enfermedad de McArdle	Glucógeno fosforilasa	Estructura normal ↑ cantidad	El músculo tiene un contenido en glucógeno anormalmente alto (2,5-4,1 %); disminución de la tolerancia al ejercicio
VI	Enfermedad de Hers	Glucógeno fosforilasa	Estructura normal ↑ cantidad	↑ Glucógeno hepático tendencia a la hipoglucemia
VII	Enfermedad de Tarui	Fosfofructocinasa	Estructura normal ↑ cantidad	Músculo como en el tipo V

incapaz de liberar glucosa entre comidas para regular y mantener la glucemia en respuesta al glucagón, con el resultado de hipoglucemia de ayuno.

Los principales rasgos clínicos son: hepatomegalia, hipoglucemia basal marcada, detención del crecimiento y cetosis, dado que el organismo trata de utilizar otros combustibles.

#### Tipo V: síndrome de McArdle

El síndrome de McArdle afecta al músculo. Es un déficit de glucógeno osforilasa muscular; la enzima hepática es normal. Por tanto, el músculo tiene un elevado nivel de glucógeno normal porque no puede degradarlo. Durante el ejercicio, el menor nivel de fosforilasa muscular provoca que los depósitos de glucógeno no puedan emplearse como combustible.

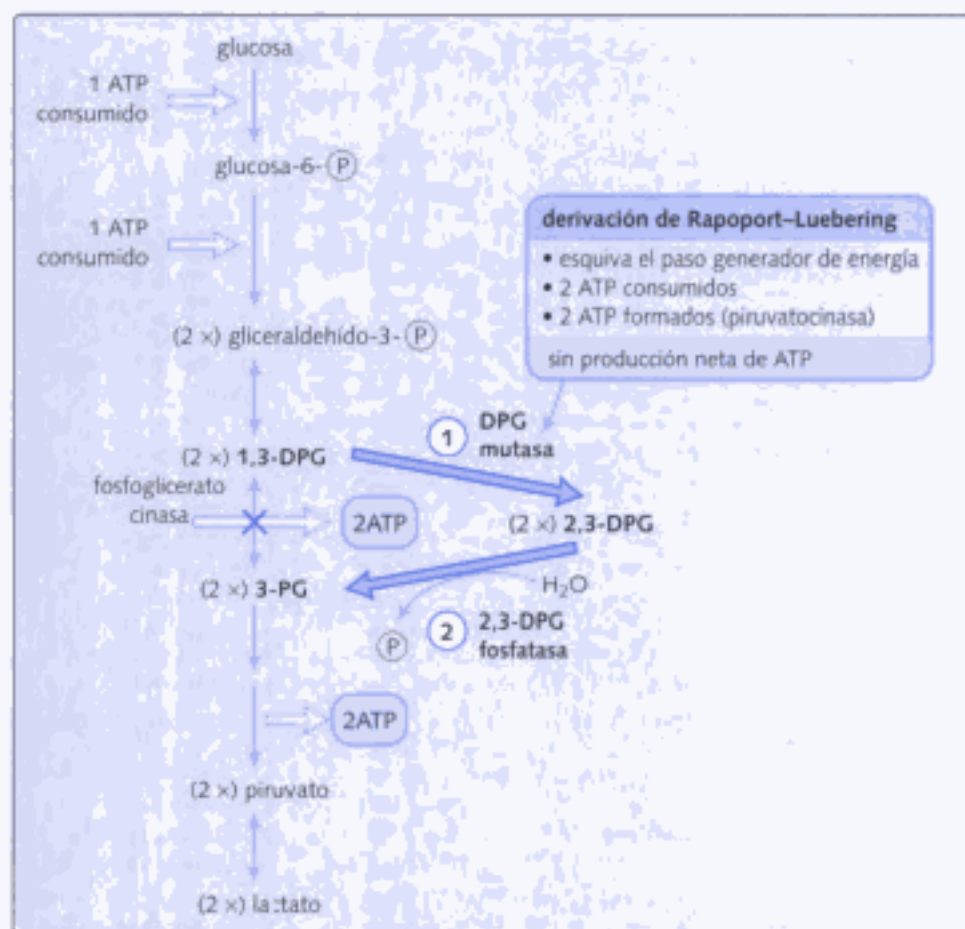
El aumento de lactato en sangre no se produce tras el ejercicio por la insuficiente glucólisis, de modo que estos pacientes tienen una menor tolerancia al ejercicio. Por lo demás, sus expectativas de vida y desarrollo son normales.

#### Función del 2,3-difosfoglicerato

##### Derivación de Rapoport-Luebering

##### Localización

En los hematíes la glucólisis se modifica por la derivación de Rapoport-Luebering, también conocida como derivación del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).



**Fig. 2.37** La derivación de Rapoport-Luebering en los hematíes produce 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) sin producción neta de energía.

## Vía

Hay dos pasos en la derivación (fig. 2.37):

1. La difosfoglicerato mutasa convierte el 1,3-DPG en 2,3-DPG.
2. La 2,3-DPG es hidrolizada a 3-fosfoglicerato por la 2,3-difosfoglicerato fosfatasa.

## Producción de ATP

La glucólisis es importante para los hematíes porque es su única fuente de energía (no tienen mitocondrias y, por tanto, deben supeditarse a la glucólisis anaerobia). Sin embargo, la derivación esquiva la reacción generadora de energía, lo que significa que no hay producción neta de ATP.

## Regulación de la derivación

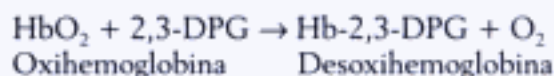
Las dos reacciones de la derivación son casi irreversibles. El 3-fosfoglicerato estimula la difosfoglicerato mutasa y, en consecuencia, incrementa la producción de 2,3-DPG. Éste es un potente inhibidor de su propia formación (es decir, hay retroalimentación negativa por el producto).

## Papel del 2,3-DPG en la función de la hemoglobina

La hemoglobina (Hb) es la proteína transportadora de oxígeno que se encuentra en los glóbulos rojos. Tiene una alta afinidad para unirse al oxígeno,

transportándolo desde los pulmones hasta los tejidos donde se necesita. Cuando la Hb alcanza los tejidos tiene que liberar o «descargar» el oxígeno. Un pH bajo (ácido) o una concentración aumentada de CO<sub>2</sub> en los tejidos favorece la descarga, ya que ambos factores disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno; esto se conoce como efecto Bohr.

El 2,3-DPG, presente en gran concentración en los hematíes, también ayuda a descargar oxígeno de la hemoglobina. Específicamente, es un efector alostérico que se liga a y estabiliza la desoxihemoglobina, reduciendo su afinidad por el oxígeno y, por tanto, favoreciendo la liberación del mismo. El 2,3-DPG se ajusta entre las dos cadenas β de la hemoglobina en un «bolsillo», pero sólo en la configuración desoxigenada. Este bolsillo contiene aminoácidos cargados positivamente que forman enlaces de sales con los grupos fosfato cargados negativamente del 2,3-DPG, dando como resultado entrecruzamiento de las cadenas β. El 2,3-DPG no se puede ligar a la oxihemoglobina, ya que el hueco entre las cadenas β es demasiado pequeño en presencia de oxígeno. La reacción puede escribirse como sigue:



Por tanto, el oxígeno se libera para ser usado por los tejidos.





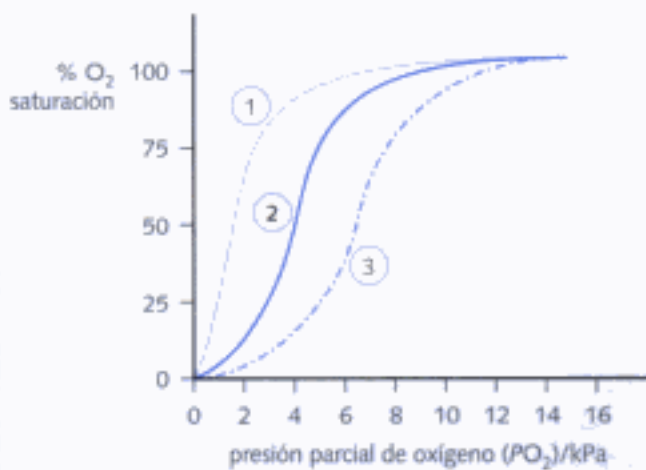
## Principales efectos fisiológicos del 2,3-DPG

### Hemoglobina fetal

La hemoglobina fetal (HbF) contiene dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ) y es el principal tipo de hemoglobina encontrado en el feto y en el recién nacido. La HbF tiene una menor afinidad que la hemoglobina normal del adulto (HbA) por el 2,3-DPG y, por consiguiente, tiene una mayor afinidad por el oxígeno (es decir, retiene el oxígeno). ¿Por qué? La HbF sólo se liga débilmente al 2,3-DPG al faltarle a sus dos cadenas  $\gamma$  algunos de los aminoácidos cargados positivamente hallados en las cadenas  $\beta$  de la HbA.



Es útil ser capaz de trazar la curva de disociación del oxígeno y conocer el efecto de la unión 2,3-DPG: cambia la curva de unión sigmoidal a la derecha (v. fig. 2.38).



#### clave

- 1 no 2,3-DPG en sangre: la hemoglobina tiene alta afinidad por la  $P_{O_2}$
- 2 conc. 2,3-DPG = 5 mmol/l: sangre normal
- 3 conc. 2,3-DPG = 8 mmol/l: la hemoglobina tiene una baja afinidad (p. ej., en pacientes adaptados a la altitud)

N.B.: Una subida en la  $PCO_2$  o en la temperatura o una disminución en el pH pueden originar un desplazamiento a la derecha, o sea, línea 3 = efecto Bohr, favoreciendo la descarga de oxígeno

**Fig. 2.38** El efecto de 2,3-DPG sobre la hemoglobina es la disminución de su afinidad por el oxígeno, produciendo un desplazamiento a la derecha en la curva de saturación del oxígeno.

Como el 2,3-DPG reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, la débil interacción entre la HbF y el 2,3-DPG se traduce en que la HbF tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la HbA normal. Esto facilita el intercambio placentario de oxígeno desde la circulación materna hasta el feto.

### Aclimatación a la altitud

El organismo responde a la hipoxia crónica que se asocia con la altitud elevada incrementando la concentración de 2,3-DPG en los hematíes. Esta adaptación tiene lugar en pocos días. Los niveles altos de 2,3-DPG disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, permitiendo una mayor descarga de oxígeno a los tejidos, de modo que reciban oxígeno suficiente a pesar de su menor disponibilidad. Cuando se regresa a una altitud baja, la concentración de 2,3-DPG vuelve a la normalidad bastante rápidamente. De manera similar, se observan concentraciones altas de 2,3-DPG en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

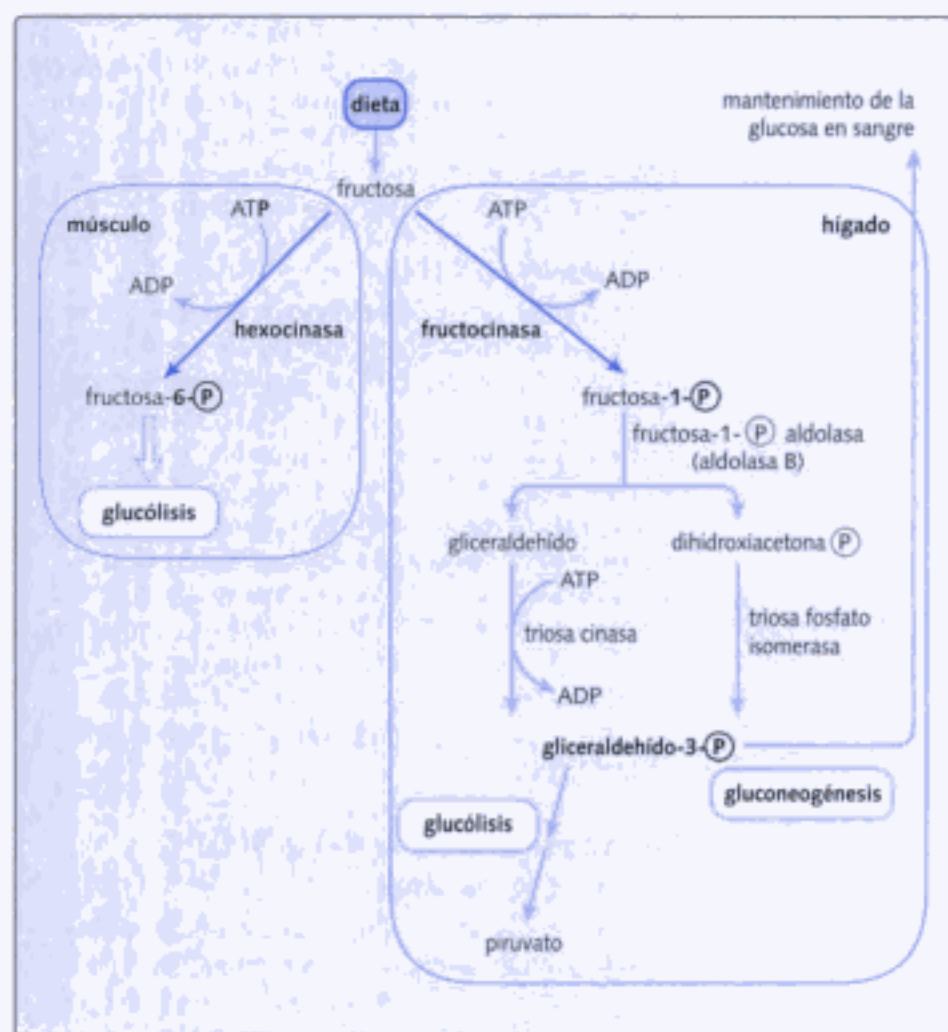
### Significado clínico del 2,3-DPG

#### Transfusiones de sangre

El almacenamiento de sangre en un medio ácido-citrato-glucosa conduce a una disminución de la concentración de 2,3-DPG hasta niveles bajos en 1-2 semanas aproximadamente. La sangre resultante tiene una afinidad por el oxígeno anormalmente alta y si se administra a un paciente no será capaz de descargar oxígeno a los tejidos. Hoy en día la pérdida de 2,3-DPG puede evitarse mediante la adición de sustratos como, por ejemplo, inosina, al medio de almacenamiento. La inosina penetra en el hematíe, donde puede metabolizarse a 2,3-DPG por la vía de la pentosa fosfato (v. cap. 3).

### Deficiencias de las enzimas glucolíticas del glóbulo rojo

Este grupo de enfermedades hereditarias tienen su origen en el déficit de una enzima glucolítica (p. ej., hexocinasa, fosfofructocinasa, piruvato cinasa). Los efectos, tanto sobre la glucólisis como sobre la concentración de 2,3-DPG, dependen del lugar de la deficiencia enzimática, es decir, si es antes o después de la derivación del 2,3-DPG o si se trata de un déficit de una de las enzimas de la derivación. Una concentración anormal de 2,3-DPG afecta a la capacidad de la hemoglobina para transportar y descargar oxígeno con normalidad. Habitualmente se produce una anemia hemolítica por la disminución de la glucólisis y, por tanto, de la producción de ATP, lo que ocasiona un aumento de la hemólisis de los glóbulos rojos (v. cap. 9).



**Fig. 2.39** El metabolismo de la fructosa por el hígado y el músculo origina la formación de productos intermedios que pueden entonces entrar en la glucólisis.

### Causas de una concentración elevada de 2,3-DPG

Las principales causas son:

- Se sabe que fumar, a largo plazo, produce mayor concentración de 2,3-DPG. Esto compensa, en parte, la disminución del aporte de oxígeno debida a la exposición al monóxido de carbono.
- Anemia crónica, que trae como consecuencia una disminución en el número de hematíes o en la cantidad de hemoglobina, produciéndose una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos. Un aumento compensatorio del 2,3-DPG permite una mayor descarga de oxígeno a los mismos.
- Aclimatación a la altitud (v. anteriormente).

## Fructosa, galactosa, etanol y sorbitol

### Metabolismo de la fructosa

La principal fuente dietética de fructosa es el disacárido sacarosa, que es hidrolizado por la sacarasa

a fructosa y glucosa en el intestino delgado; la fructosa también se encuentra en la fruta y en la miel. A diferencia de la glucosa, la fructosa puede entrar en las células sin la ayuda de la insulina. Hay dos vías para el metabolismo de la fructosa, una en el músculo y otra en el hígado, debido a la presencia de diferentes enzimas en cada tejido (v. fig. 2.39).

- En el hígado, la fructosa es fosforilada por la enzima fructocinasa a fructosa-1-fosfato, que posteriormente se metaboliza a gliceraldehído-3-fosfato para entrar en la glucólisis o en la gluconeogénesis. La mayoría de la fructosa de la dieta es metabolizada por el hígado, de modo que resta poco para el metabolismo en el músculo.
- En el músculo, la fructosa es convertida a fructosa-6-fosfato por la hexocinasa para entrar en la glucólisis tras sólo una reacción.

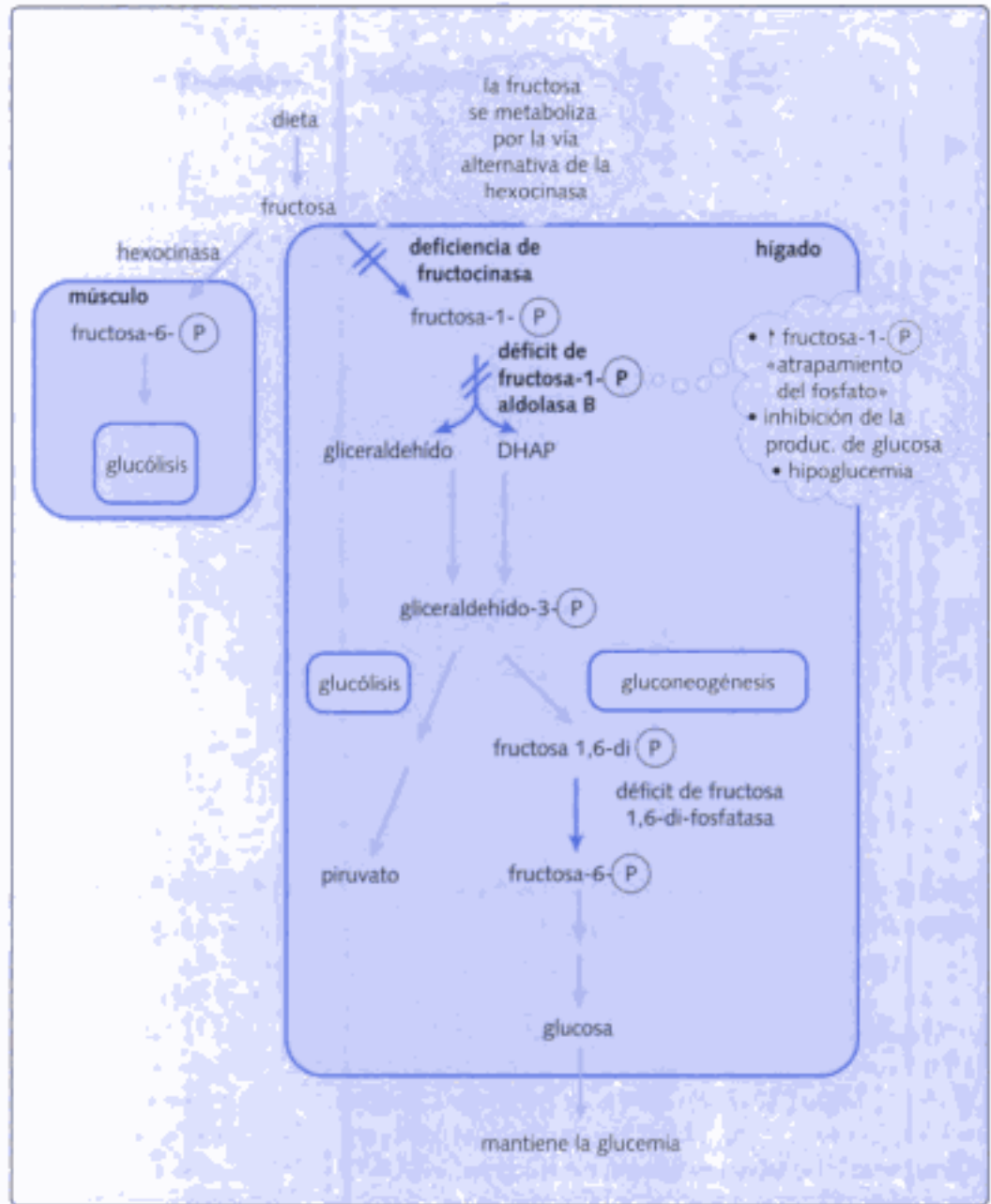
### Riesgos de la excesiva ingestión de fructosa

Comparada con la glucosa, la fructosa se metaboliza rápidamente. Esto se debe a que entra en la glucólisis como gliceraldehído-3-fosfato, esquivando el paso





**Fig. 2.40** Algunos errores del metabolismo de la fructosa.



limitante de la velocidad de reacción catalizado por la fosfofructocinasa, el punto de control clave de la glucólisis (v. fig. 2.2). Asimismo, la entrada de la fructosa en las células es independiente de la insulina.

Como se esquiva el paso limitante de la glucólisis, si la ingestión de fructosa llega a ser demasiado alta puede producirse una acumulación no regulada de productos glucolíticos intermedios. Por ejemplo, la fructosa-1-fosfato puede acumularse, lo que vaciará los depósitos hepáticos de fosfato y, de este modo, se limitará la producción de ATP. Una disminución de la concentración de ATP activa aún más la glucólisis, lo que hace que se incremente la producción de ácido láctico. Si persiste esta situación puede llegarse a una acidosis láctica, potencialmente mortal. Debido a

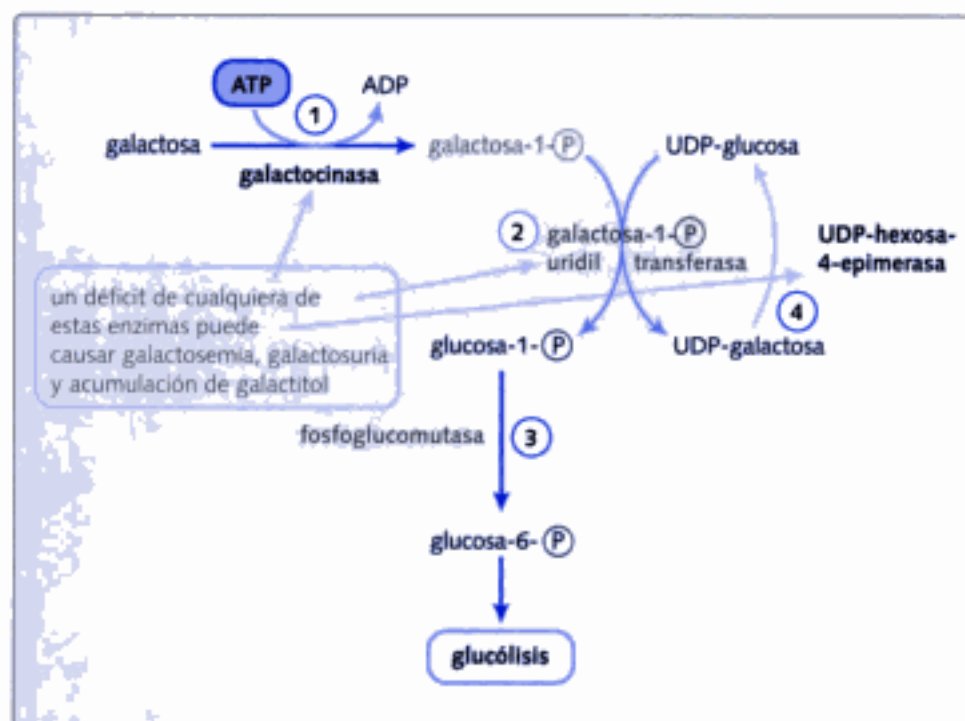
esto, ya no se recomienda la fructosa intravenosa para nutrición parenteral.

### Errores del metabolismo de la fructosa

Se trata de enfermedades genéticas (autosómicas recesivas) debidas a una deficiencia de una de las enzimas clave del metabolismo de la fructosa; se resumen en la figura 2.40.

#### Deficiencia de fructocinasa: fructosuria esencial

Es una enfermedad benigna, asintomática, causada por la ausencia de fructocinasa. Toda la fructosa ha de ser metabolizada por la vía de la hexocinasa, produciendo una gran concentración de fructosa en sangre y orina.



**Fig. 2.41** Metabolismo de la galactosa; vía de cuatro pasos que convierte la galactosa a glucosa-6-fosfato, que puede entonces entrar en la glucólisis (los números se refieren a los del texto).

### Deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa: intolerancia hereditaria a la fructosa

La fructosa-1-fosfato aldolasa (aldolasa B) desdobla la fructosa-1-fosfato en dihidroxiacetona-fosfato y gliceraldehído, permitiendo la entrada de fructosa en la glucólisis o en la gluconeogénesis (v. fig. 2.40). El déficit da lugar a la acumulación de fructosa-1-fosfato en los tejidos, es decir, el fosfato queda «atrapado» en la fructosa-1-fosfato, por lo que hay menos fosfato disponible. El resultado es la inhibición de la glucógeno fosforilasa (glucogenólisis) y de la aldolasa A (glucólisis y gluconeogénesis), ya que suelen activarse por la fosforilación. Ello causa la inhibición de la producción de glucosa, que deriva en hipoglucemia.

Clínicamente, el déficit de la fructosa-1-fosfato aldolasa se presenta en cuanto se desteta al bebé y se le dan alimentos que contienen fructosa. Entre los síntomas se incluyen hipoglucemia, vómitos y, finalmente, insuficiencia hepática. El tratamiento consiste en retirar la fructosa y la sacarosa de la dieta.

### Metabolismo de la galactosa

La fuente principal de la galactosa en la dieta es la lactosa de la leche y productos lácteos. La lactosa es hidrolizada en el intestino delgado por la lactasa, dando galactosa y glucosa. La entrada de galactosa en las células es independiente de la insulina.

### Metabolismo de la galactosa

El metabolismo de la galactosa tiene cuatro pasos (fig. 2.41):

1. Fosforilación a galactosa-1-fosfato por la galactocinasa.
2. La galactosa-1-fosfato uridil transferasa cataliza la transferencia del grupo uridilo de la UDP-glucosa a galactosa-1-fosfato para dar UDP-galactosa y glucosa-1-fosfato.
3. La glucosa-1-fosfato puede convertirse en el producto intermedio glucolítico glucosa-6-fosfato y entrar en la glucólisis.
4. La UDP-galactosa se convierte de nuevo en UDP-glucosa mediante la UDP-hexosa-4-epimerasa.

### Errores congénitos del metabolismo de la galactosa: galactosemia

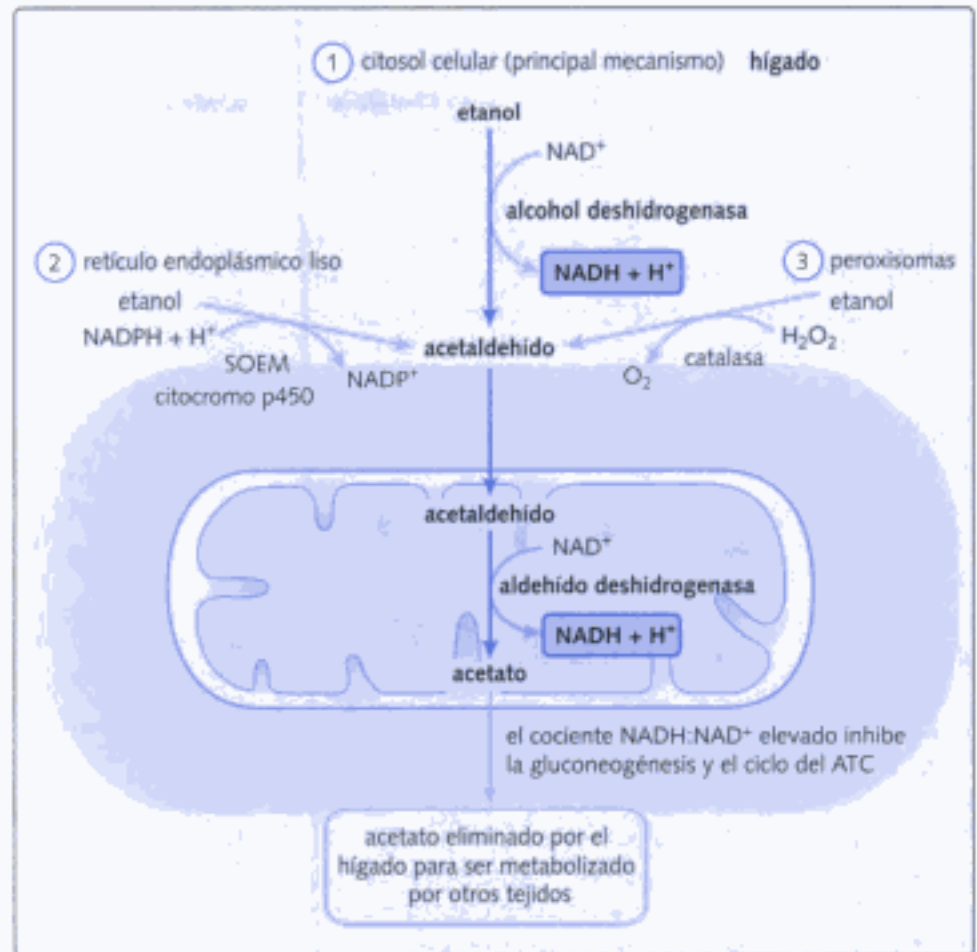
Esta enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, se debe a una deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridil-transferasa (v. fig. 2.41). Ocasionalmente, es causada por un déficit de la galactocinasa o de la UDP-hexosa-4-epimerasa. Se evita la formación de UDP-galactosa y no se puede convertir la galactosa en glucosa-6-fosfato.

La enfermedad se presenta en recién nacidos cuando se les alimenta con leches que contienen lactosa. Dado que la galactosa no puede convertirse en glucosa, los bebés presentan hipoglucemias. Ello da lugar a galactosemia, galactosuria y





**Fig. 2.42** Metabolismo del etanol. Tres sistemas enzimáticos son responsables del metabolismo del etanol en el hígado: alcohol deshidrogenasa citosólica (mecanismo principal), sistema de oxidación del etanol microsómico (SOEM) en el retículo endoplásmico liso y catalasa en los peroxisomas. El producto, acetaldehído, se lleva entonces a la mitocondria para ser metabolizado a acetato. (Los números se refieren a los de la página del texto.)



producción de productos secundarios tóxicos. La galactosa puede concentrarse en el cristalino, donde es reducida por la aldosa-reductasa a galactitol, que se cree facilita la formación de cataratas. También se acumula galactitol en el tejido nervioso, el hígado y los riñones, con alteración hepática y retraso mental.

Las características clínicas son mala alimentación, vómitos, ictericia, hipoglucemia y hepatosplenomegalia. Finalmente, si no se trata la enfermedad se producen insuficiencia hepática, cataratas y retraso mental grave. El tratamiento consiste en una dieta desprovista de lactosa y galactosa.

## Catabolismo del etanol

Existen tres sistemas enzimáticos en el hígado para el catabolismo del etanol (fig. 2.42):

1. Vía citosólica de la alcohol deshidrogenasa, probablemente la principal ruta para la oxidación del etanol. La actividad de esta enzima está en gran medida supeditada a la disponibilidad de  $\text{NAD}^+$ , que se requiere como cofactor.

2. Sistema de oxidación del etanol microsómico (SOEM), que utiliza el sistema enzimático citocromo P450.
3. El sistema peroxisoma, que emplea la enzima catalasa.

El producto final de los tres sistemas es el acetaldehído, que a continuación entra en la mitocondria para sufrir una ulterior oxidación por la aldehído deshidrogenasa para dar acetato. Algunas razas, en particular la china, tienen una deficiencia genética en aldehído deshidrogenasa y, en consecuencia, presentan una menor tolerancia al alcohol.

## Efectos metabólicos del etanol

El destino del acetato depende de la proporción de  $\text{NADH}$  a  $\text{NAD}^+$ . Tanto la alcohol deshidrogenasa como la aldehído deshidrogenasa consumen  $\text{NAD}^+$ , contribuyendo a la elevación del cociente  $\text{NADH}:\text{NAD}^+$ , lo que implica:

- Inhibición del ciclo del ATC. Una elevación de este cociente inhibe la isocitrato deshidrogenasa, la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa y la citrato sintasa (v. fig. 2.22).



- Inhibición de la gluconeogénesis. Un cociente  $\text{NADH}:\text{NAD}^+$  alto afecta a las reacciones de la deshidrogenasa, desplazando el equilibrio en favor de los compuestos reducidos, de modo que el oxalacetato se convierte en malato y el piruvato en lactato (v. fig. 5.17). Por tanto, hay menos piruvato y oxalacetato (sustratos) disponibles para la neoglucogénesis hepática. En consecuencia, se excreta acetato del hígado para ser metabolizado por otros tejidos.

## Significado clínico de la ingestión excesiva de alcohol

Niveles elevados de alcohol pueden conducir a hiperlactatemia (es decir, favorece la conversión de piruvato a lactato, v. anteriormente). Dado que el lactato y el urato comparten el mismo mecanismo para la secreción tubular renal, cuanto más lactato se produzca más urato se retendrá. El urato puede cristalizar en las articulaciones, especialmente en las de los dedos de los pies, produciendo la gota.

En personas malnutridas o en ayunas puede desarrollarse hipoglucemia tras una sesión de bebida en abundancia. La inhibición de la gluconeogénesis da lugar a esta hipoglucemia; ¡prestad atención, estudiantes de medicina!

El alcohol puede inducir a las enzimas del citocromo P450 que son responsables del metabolismo de muchos fármacos, como los barbitúricos, por ejemplo. Por tanto, en un paciente alcohólico con tratamiento medicamentoso el metabolismo y los efectos de los fármacos pueden estar alterados.

## Metabolismo del sorbitol (vía del poliol)

### Síntesis

El sorbitol es un alcohol azucarado que puede sintetizarse endógenamente a partir de glucosa por una serie de tejidos como el cristalino, la retina, el hígado, el riñón y las células de Schwann (células del sistema nervioso periférico que fabrican la mielina).

La síntesis del sorbitol requiere la enzima aldosa reductasa que reduce la glucosa a sorbitol.

### Degradación

Algunos tejidos, especialmente el hígado, también poseen otra enzima, la sorbitol deshidrogenasa, que oxida el sorbitol a fructosa (fig. 2.43).

En el hígado proporciona un medio para que el sorbitol de la dieta entre en la glucólisis o la gluconeogénesis y sea metabolizado (v. fig. 2.39).

Esta vía también es útil en el esperma y en las vesículas seminales, donde la fructosa es la fuente de energía preferida.



**Fig. 2.43** Metabolismo del sorbitol a partir de la glucosa mediante la aldosa reductasa. Algunos tejidos contienen la enzima sorbitol deshidrogenasa que oxida el sorbitol a fructosa.

## Usos y complicaciones del aumento del sorbitol

El sorbitol se utiliza como edulcorante en muchos alimentos para diabéticos. Sólo tiene la mitad del poder edulcorante de la sacarosa, pero, lo que es más importante, es seguro porque se absorbe desde el intestino lentamente y también se transporta lentamente a través de las membranas celulares. Por





tanto, a los niveles normales, hay pocas posibilidades de que se acumule.

Los problemas surgen cuando aumenta la producción endógena de sorbitol. Dado que éste no cruza fácilmente las membranas celulares puede quedar «atrapado» en las células. La aldosa reductasa tiene una elevada  $K_m$  para la glucosa (aproximadamente 60-70 mM). A niveles normales de glucemia (3-5 mM) es sólo ligeramente activa y la producción de sorbitol es baja. Sin embargo, en diabetes mal controlada, donde la concentración de glucosa puede alcanzar valores diarios de 15-20 mM, hay una mayor producción de sorbitol, que se puede

acumular dentro de las células. Esto causa los mayores problemas en los tejidos en los que falta la sorbitol deshidrogenasa, que es la encargada de degradar el sorbitol. Por ejemplo:

- En el cristalino y en la retina el sorbitol aumentado ejerce un fuerte efecto osmótico, produciendo retención de agua; el cristalino se edematiza y se hace opaco, conduciendo a la formación de cataratas.
- En las células de Schwann los niveles elevados de sorbitol alteran la estructura y función celular, a lo que sigue la desmielinización de los nervios y la neuropatía periférica.



- ¿Cuáles son las principales funciones de la glucólisis?
- ¿En qué se diferencia el metabolismo del piruvato en la glucólisis aerobia y anaerobia?
- ¿Cuál es la importancia de las lanzaderas glicerol-3-fosfato y malato-aspartato?
- Describe las principales vías de producción y utilización del acetil CoA.
- ¿Cuál es la importancia de la descarboxilación oxidativa irreversible del piruvato para el metabolismo de los hidratos de carbono?
- Enumera las principales enzimas y coenzimas que intervienen en la descarboxilación oxidativa del piruvato.
- ¿Cuál es la importancia de la inhibición de la piruvato deshidrogenasa?
- Enumera las cuatro principales funciones del ciclo del ATC.
- Enumera los dos procesos de la producción del ATP y cita un ejemplo en el que suceda cada uno de ellos.
- ¿Cómo se produce ATP en la cadena de electrones?
- Cita un ejemplo fisiológico de desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones.
- Describe los principios del control respiratorio.
- ¿Cuáles son los papeles del glucógeno hepático y muscular en el organismo?
- Resume la síntesis del glucógeno (indica dónde se produce, las tres enzimas principales y los tres estadios).
- Explica el mecanismo de regulación hormonal del metabolismo del glucógeno.
- ¿Para qué sirve la derivación de Rapoport-Luebering?
- ¿En qué situaciones fisiológicas se producen diferencias en la afinidad de la hemoglobina por el 2,3-DPG respecto de un adulto normal?
- ¿Qué importancia tiene la vía del sorbitol en la aparición de complicaciones de una diabetes?
- ¿Qué importancia clínica tiene una ingestión excesiva de etanol?
- ¿Cuál de los sistemas enzimáticos que intervienen en el catabolismo del etanol justifica la menor tolerancia al alcohol de algunas razas?







### 3. Producción de NADPH

#### La vía de las pentosas fosfato y el ciclo piruvato-malato

##### La vía de las pentosas fosfato

La vía de las pentosas fosfato (VPP), también conocida como la derivación de la hexosamonofosfato o como la vía del fosfogluconato, proporciona una ruta alternativa para el metabolismo de la glucosa. La mayoría de las vías que ya se han discutido atañen a la generación de ATP. Sin embargo, en la vía de las pentosas fosfato ni se consume ni se produce directamente ATP. En vez de esto, esta vía se ocupa de la producción de capacidad reductora en forma de NADPH.

Como el NADH, el NADPH puede ser considerado como una molécula de alta energía, pero en vez de transferir sus electrones a la cadena transportadora de electrones para fabricar ATP, se emplean para reacciones de síntesis reductoras.

##### Localización

Principalmente en el hígado, en las glándulas mamarias en la lactancia, en el tejido adiposo, en la corteza suprarrenal y en los hematíes.

##### Zona

Citoplasma celular.

##### Principales funciones

Las principales funciones de la vía de las pentosas fosfato son:

- Generación del NADPH necesario para las reacciones reductoras de biosíntesis, por ejemplo, la síntesis de ácidos grasos y colesterol.
- Producción de unidades del azúcar de cinco carbonos, ribosa, para la síntesis de nucleótidos y ácido nucleico.
- En los hematíes el NADPH se utiliza para regenerar la forma reducida del antioxidante glutatión, que protege a las células contra el daño de productos intermedios oxigenados reactivos.

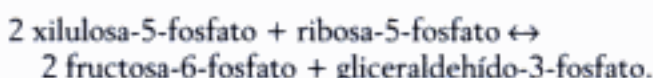
##### Vía

La vía tiene dos estadios:

- Fase oxidativa irreversible (fig. 3.1), que consta de tres reacciones irreversibles, dando como resultado la formación de ribulosa-5-fosfato,  $\text{CO}_2$  y dos moléculas de NADPH por molécula de glucosa-6-fosfato oxidada.

- Fase no oxidativa reversible (fig. 3.2), que consta de una serie de cinco interconversiones reversibles azúcar-fosfato por las que la ribulosa-5-fosfato se convierte en ribosa-5-fosfato para la síntesis de nucleótidos o en productos intermedios de la glucólisis como gliceraldehído-3-fosfato o fructosa-6-fosfato. Por tanto, la vía está ligada a las necesidades de la glucólisis.

La suma de las reacciones de la fase reversible es:



No es necesario conocer los nombres de todos los productos intermedios de la fase reversible, pero sí debes tener presente que implica la interconversión de azúcares de tres, cuatro, cinco y siete carbonos, como se muestra a continuación en los pasos 1 a 5 de la figura 3.2.

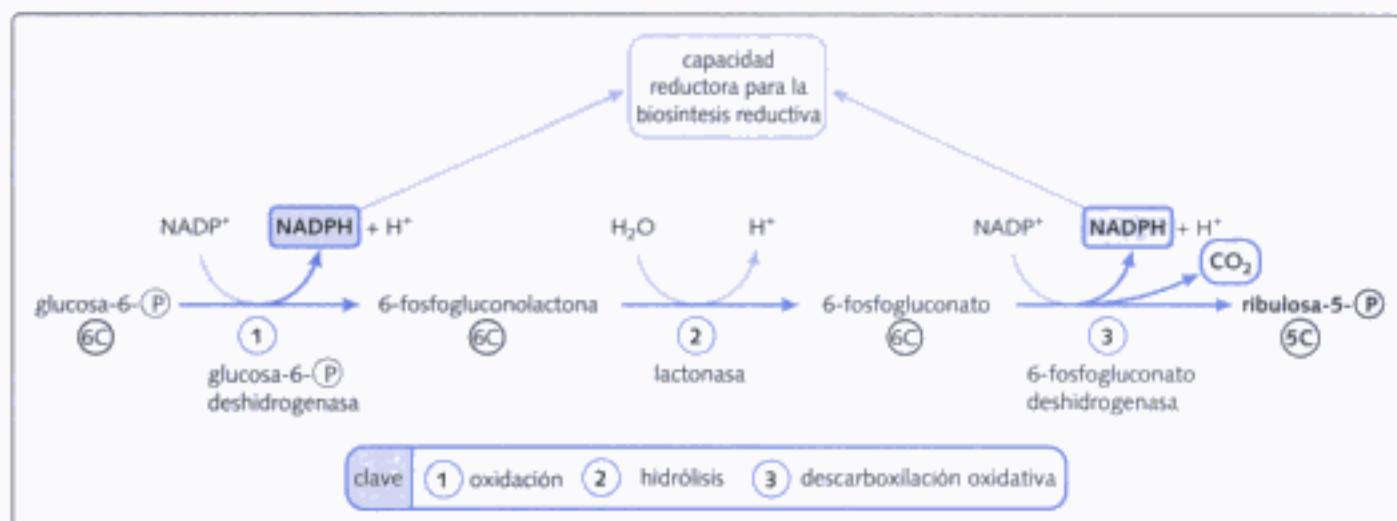
##### Destino de la fructosa-6-fosfato

El destino de la fructosa-6-fosfato formada en la vía de las pentosas fosfato depende de las necesidades específicas del tejido. Por ejemplo, en hígado, tejido adiposo y corteza suprarrenal la fructosa-6-fosfato estimula la síntesis de ácidos grasos.

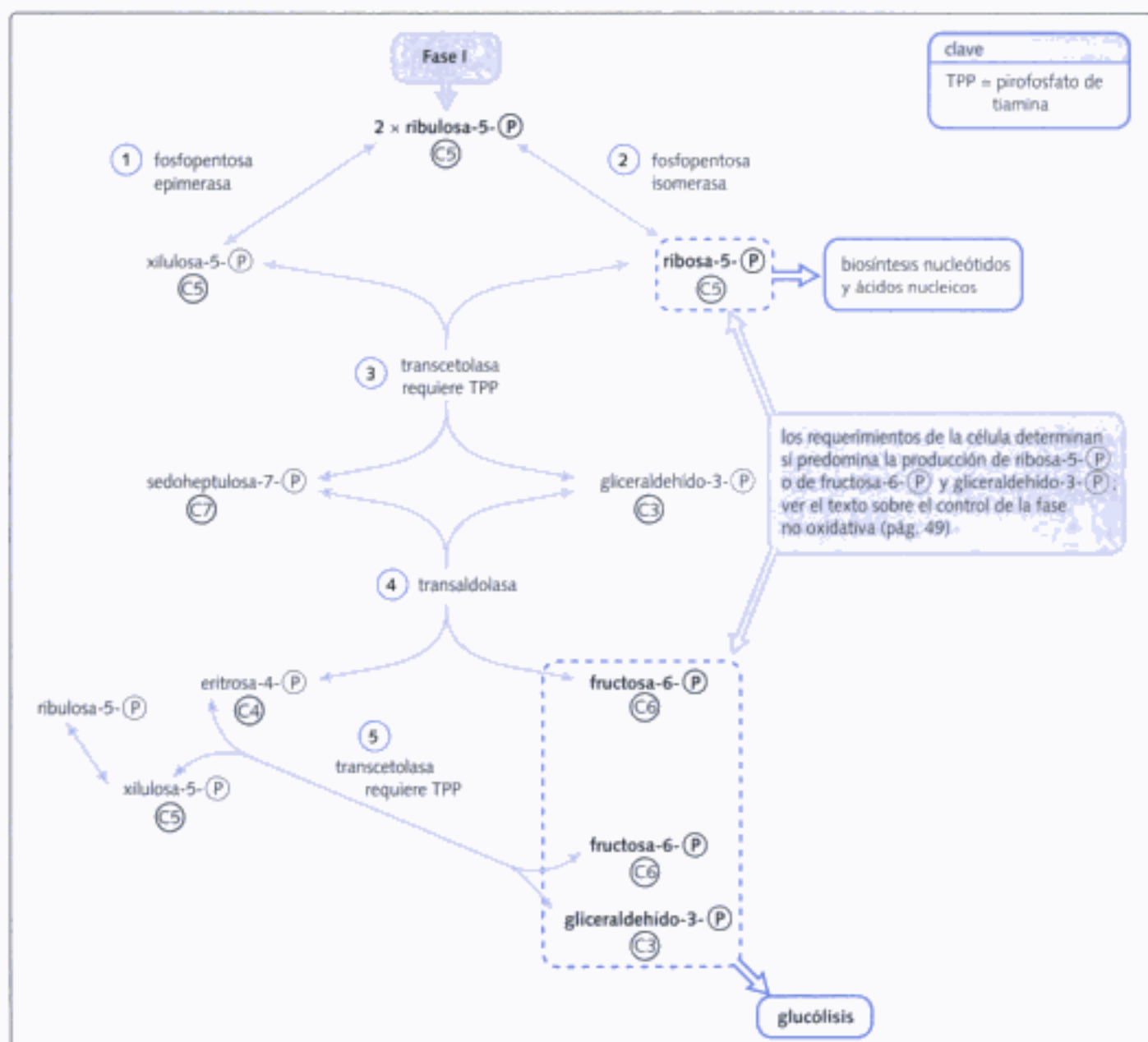
##### ¿Cómo sucede esto?

Cuando se está bien nutrido la glucosa es captada por el hígado y otros tejidos y fosforilada a glucosa-6-fosfato, que entra en la vía de las pentosas fosfato para formar fructosa-6-fosfato. La acumulación de ésta activa alostéricamente la enzima limitante de la velocidad de la glucólisis fosfofructocinasa que, a su vez, permite la formación de piruvato. Éste se descarboxila oxidativamente a acetil-CoA, que puede utilizarse para la síntesis de ácidos grasos.

En los hematíes la fructosa-6-fosfato tiene un destino diferente. La enzima fosfogluconasa la convierte de nuevo en glucosa-6-fosfato para reentrar en la vía de las pentosas fosfato, creándose así un ciclo que proporciona un aporte continuo de sustrato para la vía de las pentosas fosfato. Esto permite una producción continua del NADPH requerido para la regeneración del glutatión reducido, el antioxidante que protege a los glóbulos rojos (v. fig. 3.4).



**Fig. 3.1** La vía de las pentosas fosfato: fase I, la fase oxidativa irreversible. Tres reacciones irreversibles dan lugar a la producción de dos moléculas de NADPH.



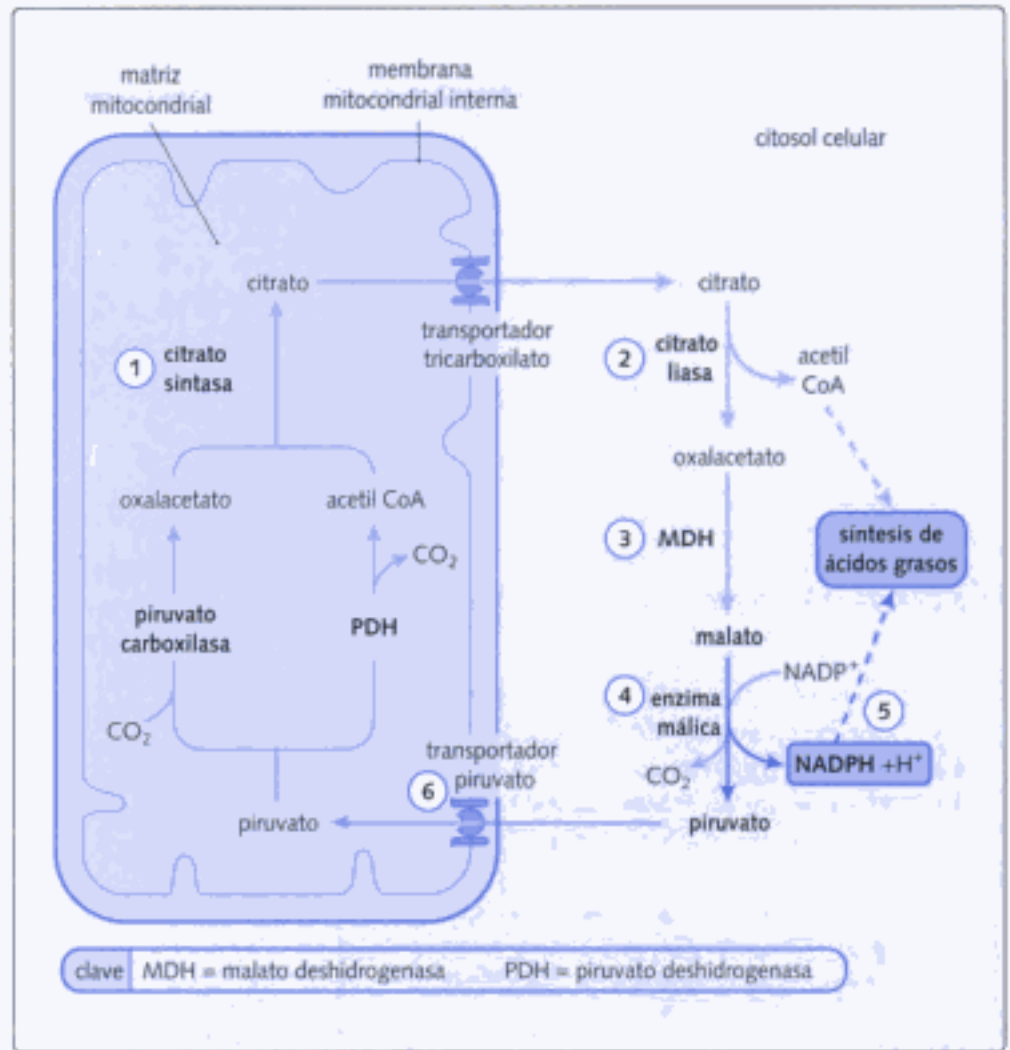
**Fig. 3.2** La vía de las pentosas fosfato: fase II, la fase no oxidativa reversible.





**Fig. 3.3** El ciclo piruvato-malato opera entre el citosol y la mitocondria celulares. La secuencia de la reacción es como sigue:

1. El oxalacetato y el acetil CoA se condensan para formar citrato, que deja la mitocondria a través del transportador tricarboxilato.
2. El citrato se escinde en el citosol mediante la citrato liasa, volviendo a formarse oxalacetato y acetil CoA.
3. El acetil CoA puede ser utilizado para la síntesis de ácidos grasos, mientras que el oxalacetato se reduce a malato.
4. El malato se descarboxila oxidativamente mediante la enzima málica, volviendo a formar piruvato.
5. La reacción produce una cantidad significativa de NADPH, que se usa principalmente para la síntesis de ácidos grasos.
6. El piruvato es transportado de nuevo a la mitocondria a través de un transportador piruvato, donde en parte es carboxilado a oxalacetato y en parte convertido a acetil CoA.



### Control de la vía de las pentosas fosfato

El principal control de la vía se ejerce en el primer paso, o sea, en la reacción de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Las características son:

- Se trata de una reacción esencialmente irreversible.
- El principal factor de control es la proporción entre NADPH y NADP<sup>+</sup>.
- Al utilizar la célula NADPH (p. ej., durante la síntesis de ácidos grasos), la concentración de NADP<sup>+</sup> aumenta. Esto activa la vía, incrementando la formación de NADPH para compensar.
- Por tanto, la vía de las pentosas fosfato se activa por un NADPH:NADP<sup>+</sup> bajo.

El control de la fase no oxidativa viene dado por el requerimiento de los productos, a saber, ribosa-5-fosfato y NADPH (v. fig. 3.2). Las necesidades individuales de la célula de cualquiera de éstos determina si predomina la producción de ribosa-5-fosfato o fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato. Por ejemplo:

- Si el requerimiento de NADPH es mayor que el de ribosa-5-fosfato en, por ejemplo, las células que toman parte en muchas reacciones sintéticas reductoras, toda la ribosa-5-fosfato formada se convierte en fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato. Éstos se convierten de nuevo en glucosa-6-fosfato para reentrar en la vía de las pentosas fosfato y, por tanto, generar más NADPH.
- Si el requerimiento de ribosa-5-fosfato es mayor que el de NADPH, como por ejemplo en células con un elevado recambio y velocidad de formación de ácidos nucleicos, la fructosa-6-fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato se convierten en ribosa-5-fosfato por ulteriores interconversiones de azúcares.

### Ciclo del piruvato-malato

El ciclo del piruvato-malato (fig. 3.3) tiene dos funciones:

- La producción de NADPH en la reacción catalizada por la enzima málica (malato deshidrogenasa-decarboxiladora).



- El transporte de unidades de acetil CoA desde la mitocondria hasta el citosol, lugar de síntesis de los ácidos grasos, mediante la lanzadera del citrato.

La glucólisis produce piruvato, que entra en la mitocondria, donde se oxida y descarboxila a acetil CoA, a partir del cual pueden sintetizarse los ácidos grasos. Sin embargo, la síntesis de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol celular, de modo que el acetil CoA requiere un mecanismo de transporte o «transportador» que le capacite para dejar la mitocondria, a saber, la lanzadera del citrato (v. más adelante, en el cap. 4).

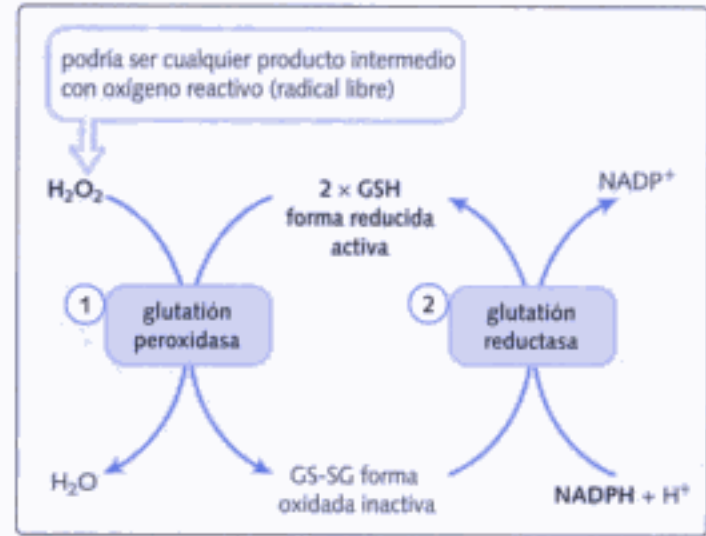
### Fuentes de NADPH para la síntesis de ácidos grasos

La vía de la pentosa fosfato es la principal fuente de NADPH: se producen dos moléculas de NADPH por cada molécula de glucosa que entra en la vía.

El ciclo piruvato-malato probablemente contribuye con entre el 25 y el 40% del NADPH total, dependiendo de la fuente de las unidades acetilo (es decir, glucosa, aminoácidos o lactato). Por cada acetil CoA transferido desde la mitocondria al citosol se genera una molécula de NADPH.



El ciclo del piruvato-malato muestra una interrelación entre el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos grasos. Cuando la demanda de ATP es baja, la oxidación de acetil CoA por el ciclo del ATC es mínima, proporcionando de este modo acetil CoA para la síntesis de ácidos grasos. Recuerda que estas vías no están todas activas al mismo tiempo.



**Fig. 3.4** Acción antioxidante del glutatión. El glutatión es un antioxidante. Reduce el peróxido de hidrógeno y otros productos intermedios con oxígeno reactivo, inactivándolos. Al hacerlo sufre oxidación, pasando a su forma inactiva, oxidada (GSSG). Se requiere NADPH para la regeneración de la forma reducida activa del glutatión por la glutatión reductasa, capacitándolo para proseguir con su función antioxidante.

en particular para la síntesis de lípidos. Cada ciclo de síntesis de lípidos, en el que la cadena del ácido graso en formación se ve alargada por dos átomos de carbono, utiliza dos reducciones, cada una de las cuales necesita NADPH como cofactor. Tanto la vía de las pentosas fosfato como el ciclo piruvato-malato generan el NADPH necesario para la síntesis de los ácidos grasos. El déficit de NADPH produce la inhibición de la síntesis de ácidos grasos (v. el cap. 4 para una discusión más a fondo sobre la síntesis de los ácidos grasos).

### NADPH en la producción de glutatión

El glutatión es un tripéptido de tres aminoácidos, glutamato, cisteína y glicina, y se encuentra en la mayoría de las células. Puede existir en dos formas: forma activa, reducida, y forma inactiva, oxidada (fig. 3.4). El glutatión reducido contiene un grupo tiol ( $-SH$ ) reactivo en el residuo cisteína, que puede reducir el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y otros productos intermedios con oxígeno reactivo (radicales libres), desintoxicándolos. Es decir, el glutatión es un antioxidante y protege a las células de ser dañadas.

## Funciones del NADPH

### NADPH en la biosíntesis de lípidos

El NADPH, como el NADH, es una molécula de alta energía, pero sus electrones en vez de ser transferidos al oxígeno por la vía de la cadena transportadora de electrones se emplean para la biosíntesis reductora,





## Función del NADPH en el metabolismo del glutatión (los números se refieren a los de la fig. 3.4)

1. El glutatión (GSH) reduce al peróxido de hidrógeno, inactivándolo. La reacción, catalizada por la glutatión peroxidasa (enzima que contiene selenio), produce glutatión oxidado, inactivo.
2. La forma reducida, activa, del glutatión se regenera mediante la glutatión reductasa, que requiere NADPH como agente reductor.

Por tanto, el NADPH proporciona indirectamente la capacidad reductora para inactivar al peróxido de hidrógeno. Esta vía es importante en todas las células del organismo, pero especialmente en los hematíes.

### Importancia del NADPH en los hematíes

Los hematíes no contienen mitocondrias, por lo que dependen por completo de la glucólisis y de la vía de las pentosas fosfato, lo que significa que su única fuente de NADPH es esta última. Si se inhibiera la vía se produciría una disminución del NADPH y, por consiguiente, una menor actividad de la glutatión reductasa. Aumentaría la cantidad de glutatión oxidado, inactivo, volviendo al hematí sensible al daño oxidativo causado por el  $H_2O_2$ . Esto se ve en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enfermedad ligada a X en la que el daño oxidativo conduce a:

- Oxidación de hemoglobina a metahemoglobina que no puede transportar oxígeno de manera eficaz (v. más adelante).
- Oxidación de proteínas y lípidos de membrana, «desestabilizándolas» e incrementando la posibilidad de lisis celular y, consiguientemente, de anemia hemolítica (v. más adelante).

### Acción de los radicales libres

Los productos intermedios con oxígeno reactivo se forman a partir del oxígeno molecular en la mayoría de las células, bien como productos secundarios del metabolismo aerobio o provenientes de fuentes exógenas, por ejemplo, por fumar, recibir radiaciones o por efectos secundarios de fármacos y productos químicos. Son muy reactivos y atacan componentes celulares como proteínas, ADN y ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, produciéndose una alteración de su estructura y de la integridad celular. Se piensa que los radicales libres son responsables, en parte, del daño celular asociado con la inflamación, el envejecimiento y algunos

cánceres. Más adelante expondremos los dos principales mecanismos de desintoxicación.

### Inactivación enzimática

Hay varias enzimas responsables de la inactivación de los radicales libres:

- La glutatión peroxidasa (enzima que contiene selenio) elimina el peróxido de hidrógeno (fig. 3.4).
- La catalasa (enzima que contiene hierro) elimina el peróxido de hidrógeno de acuerdo con la reacción:



- La superóxido dismutasa desintoxica el radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), como se muestra a continuación:



La superóxido dismutasa existe en dos formas: una forma citoplasmática que contiene cobre y zinc y otra mitocondrial que contiene manganeso.



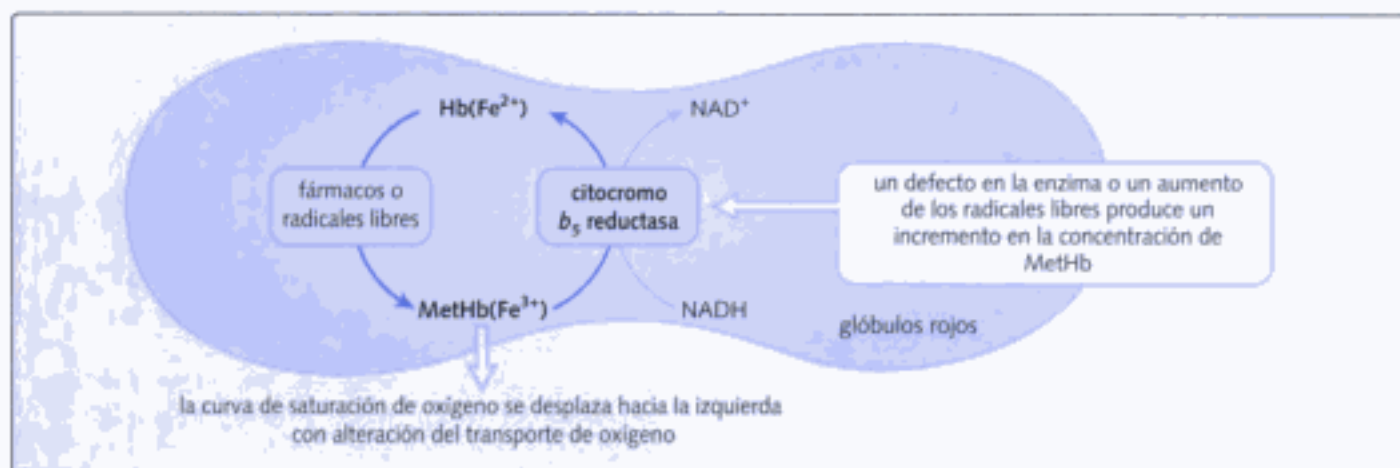
El déficit de cualquiera de los oligoelementos contenidos en estas enzimas puede producir su inhibición y, así, un aumento del daño celular por los radicales libres (v. cap. 8).

### Inactivación no enzimática: antioxidantes dietéticos

Las vitaminas A, C y E son antioxidantes (v. cap. 8). Se piensa que una mayor ingestión de estas vitaminas con la dieta disminuye la incidencia de enfermedad cardíaca y de algunos cánceres.

### Prevención de la oxidación de la hemoglobina

La oxidación del hierro ( $Fe^{2+}$ ; forma ferrosa) de la hemoglobina por  $H_2O_2$  u otros radicales libres forma metahemoglobina ( $Fe^{3+}$ ; forma férrica), que no puede transportar oxígeno eficazmente. Habitualmente, la metahemoglobina sólo está presente a concentraciones bajas porque los glóbulos rojos poseen un eficiente sistema enzimático NADPH-dependiente, la citocromo  $b_5$  reductasa



**Fig. 3.5** Reducción de la metahemoglobina. Un defecto de la enzima citocromo  $b_5$  reductasa puede dar lugar a metahemoglobinemia y cianosis.

(metahemoglobina reductasa), que cataliza la reducción de metahemoglobina a hemoglobina (fig. 3.5).

La generación de un exceso de radicales libres y la acción de ciertos fármacos y toxinas puede producir un aumento de la formación de metahemoglobina. En este escenario, el sistema de la citocromo  $b_5$  reductasa no puede solventar el problema y sube la concentración sanguínea de metahemoglobina, produciéndose metahemoglobinemia. Como la metahemoglobina no puede transportar oxígeno da lugar a mala perfusión de los tejidos y a cianosis (coloración de la piel azul oscura). Si el NADPH se encuentra presente en cantidad adecuada, los niveles de glutatión de los hematíes pueden hacer frente al exceso de radicales libres y medicamentos y, de este modo, evitar la oxidación de la hemoglobina.

Los bebés recién nacidos sólo tienen concentraciones bajas de la citocromo  $b_5$  reductasa y, por tanto, son susceptibles a la metahemoglobinemia.

## Metabolismo de medicamentos

Para la conjugación y desintoxicación de algunos fármacos y hormonas esteroideas se requiere un aporte continuo de glutatión reducido que aumenta su excreción, evitando de este modo su acúmulo y toxicidad. El NADPH es necesario para mantener un aporte continuo de glutatión reducido, como ya se ha descrito.

La vía de las pentosas fosfato de los hematíes aporta el NADPH necesario para mantener el glutatión reducido; esta sustancia evita que los hematíes sufran daños oxidativos. Un fallo de esta vía puede producir:

- Una reducción de la flexibilidad de la membrana del hematíes, que además se vuelve permeable.

- Oxidación de la hemoglobina y aumento de la destrucción de los hematíes, con hemólisis y anemia hemolítica.

## Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) controla el paso limitante de la vía de la pentosa-fosfato (v. fig. 3.1). Aunque el déficit de G6PDH es una causa poco corriente de anemia en el Reino Unido, afecta a 130 millones de personas en todo el mundo, sobre todo en África, países mediterráneos y el sureste de Asia. Recuerda que los hematíes no tienen mitocondrias y dependen de la glucólisis para producir ATP. El ATP es necesario para mantener la flexibilidad del hematíe y su forma, que le permiten atravesar los vasos pequeños. También contribuye a mantener el equilibrio osmótico a través de bombas dependientes de ATP en la membrana celular. La herencia del déficit de G6PDH está ligada al sexo, siendo los varones los afectados y las mujeres las transmisoras. Los portadores tienen aproximadamente la mitad de la actividad G6PDH normal, pero poseen un cierto grado de protección contra *Plasmodium falciparum*, que produce la malaria, confiriendo a dichos portadores una ventaja evolutiva. Se han identificado más de 400 mutaciones diferentes en el gen codificador de la G6PDH, pero sólo algunas variantes producen anemia hemolítica.

## Patogenia

El mecanismo es que la menor actividad de la G6PDH da lugar a una disminución de la formación



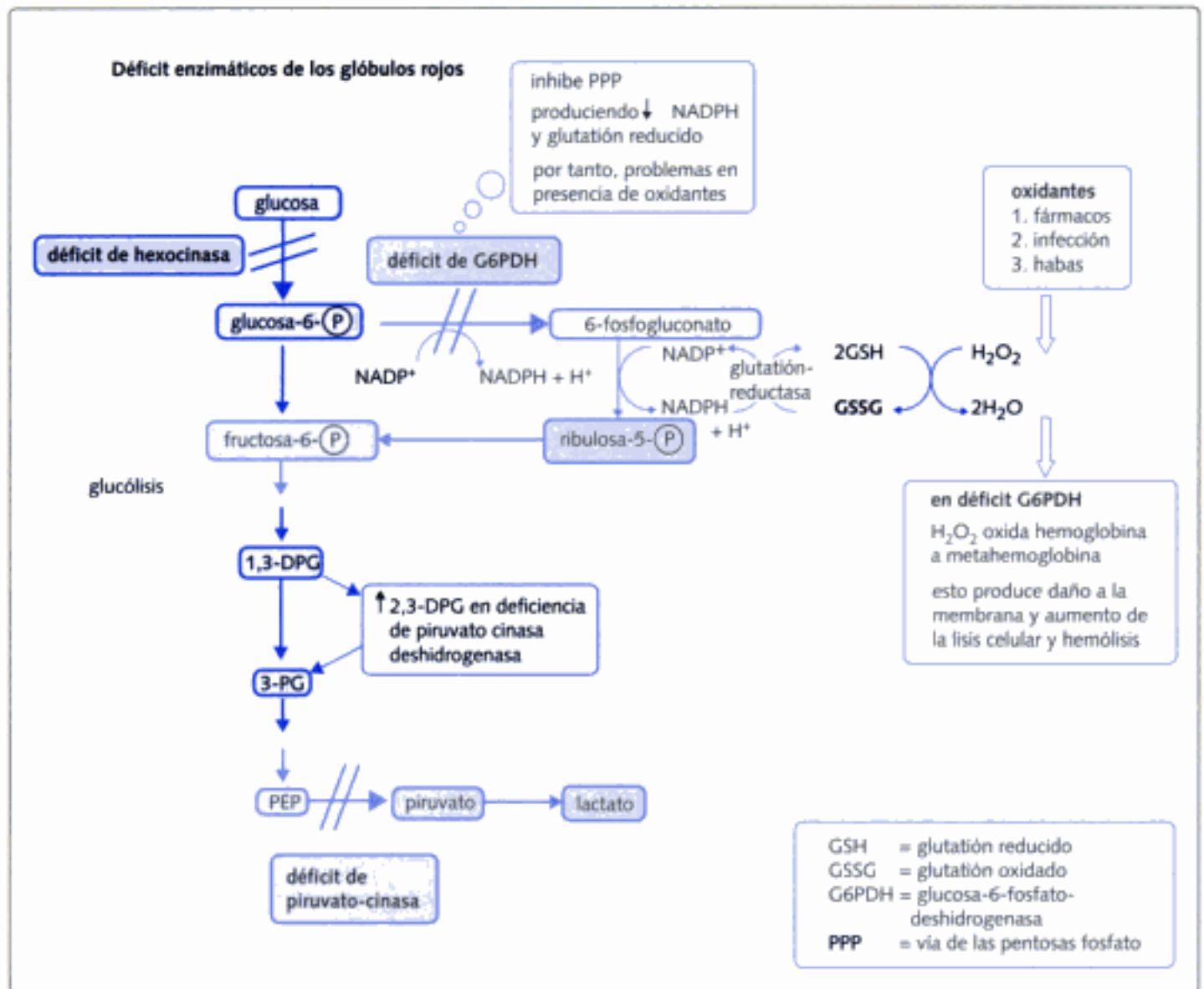


Fig. 3.6 Déficit enzimáticos de los glóbulos rojos.

de NADPH y, por tanto, a una reducción de la producción de glutatión reducido (v. fig. 3.6). De este modo, los hematíes son más propensos al daño oxidativo. La alteración de la membrana de los glóbulos rojos origina las células «mordidas» o en «ampolla». El daño a la hemoglobina da lugar a su oxidación a metahemoglobina y las cadenas de globina precipitan como cuerpos de Heinz. Ambos pueden observarse en la sangre periférica durante una crisis hemolítica.

Hay dos tipos de déficit de G6PDH: tipo A, que se observa habitualmente en afrocaribeños. La actividad de la G6PDH cae al incrementarse la edad de la célula, es decir, cuando se fabrican las células su actividad enzimática es normal. El tipo A es autolimitante y leve. El tipo B suele observarse en personas de origen mediterráneo y es más grave. La

actividad enzimática está reducida durante toda la vida de la célula. Cualquier factor que cause estrés oxidativo produce una gran hemólisis intravascular.

Los factores precipitantes que causan estrés oxidativo y hemólisis son:

- Fármacos: antibióticos (sulfametoxazol), antipalúdicos (quinina, primaquina) y antipiréticos (aspirina).
- La infección es el factor precipitante más habitual.
- Favismo, sólo en el tipo B. El consumo, o incluso la inhalación, del polen de las habas produce hemólisis.
- Ictericia neonatal.

El tratamiento consiste en evitar los factores precipitantes y, en casos graves, valorar la posibilidad de transfusión de sangre.



- ¿Cuáles son las principales funciones de la vía de las pentosas fosfato?
- Describe el concepto de capacidad reductora y su importancia para las reacciones biosintéticas reductoras.
- ¿Cuál es el papel del NADPH en la metahemoglobinemia y en el metabolismo de los fármacos?
- ¿Cuáles son los efectos negativos y positivos de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa?
- Describe el origen del NADPH y su papel en la síntesis de lípidos.





# 4. Metabolismo y transporte de los lípidos

## Biosíntesis de los lípidos

### Visión de conjunto de la biosíntesis de los lípidos

Los ácidos grasos son un combustible esencial y una fuente de energía principal. La dieta aporta mucha de la grasa empleada por el organismo, pero una serie de tejidos también pueden sintetizar de novo grasa a partir de acetil CoA.

#### Definición de trabajo

La síntesis de ácidos grasos (o lipogénesis) consiste en una serie de reacciones cíclicas en las que se «construye» una molécula de ácido graso mediante la adición secuencial de dos unidades de carbono derivadas de acetil CoA a una cadena de ácido graso en crecimiento.

La síntesis de ácidos grasos no es tan sólo el reverso de la vía de degradación (es decir, la  $\beta$ -oxidación), sino que consta asimismo de su propio conjunto de reacciones.

#### Localización

Principalmente en el hígado, tejido adiposo y glándulas mamarias durante la lactancia; hay una pequeña cantidad en el riñón.

#### Zona

Citosol celular.

La figura 4.1 ofrece una visión de conjunto de la biosíntesis de lípidos y de los principales pasos implicados en la formación de palmitato, un ácido graso saturado de 16 carbonos, que comienza con la formación de acetil CoA en la mitocondria, su transporte al citosol celular, donde se carboxila a malonil CoA, y a continuación la característica secuencia de reacciones catalizadas por la ácido graso sintasa. Sería una buena idea echar un vistazo ahora a este diagrama, antes de embarcarse en el resto de este capítulo.

La vía de la pentosa-fosfato y el ciclo del piruvato-malato generan el NADPH necesario para la síntesis de ácidos grasos (aproximadamente el 60% de la vía de las pentosas-fosfato y el 40% de la vía de la enzima málica; v. cap. 3). Ahora consideraremos los pasos de la síntesis de ácidos grasos con más detalle.

### Producción de acetil CoA

La piruvato deshidrogenasa (PDH) cataliza la descarboxilación oxidativa, irreversible, del piruvato a acetil CoA en la matriz mitocondrial (fig. 4.2). En el capítulo 2 se pormenorizan los detalles de esta reacción. El acetil CoA también puede producirse por la degradación de ácidos grasos, cuerpos cetónicos o aminoácidos.

### Transporte de acetil CoA desde la mitocondria al citosol

La misma vía que produce NADPH para la síntesis de ácidos grasos, es decir, el ciclo del piruvato-malato, también transporta acetil CoA desde la mitocondria hasta el citosol celular (v. fig. 4.2). La parte del ciclo que transporta acetil CoA se llama la lanzadera del citrato. El acetil CoA se produce en la mitocondria, pero la síntesis de ácidos grasos tiene lugar en el citosol. La porción CoA de la molécula no puede cruzar la membrana mitocondrial. Sin embargo, mediante la condensación con oxalacetato para formar citrato, el grupo acetilo puede ser transportado a su través mediante el transportador tricarboxilato. En el citosol, el citrato es escindido por la citrato-lyasa para liberar oxalacetato para reciclaje y acetil CoA para la síntesis de ácidos grasos.

### El destino del acetil CoA: el ciclo del ATC frente a la síntesis de ácidos grasos

Normalmente, en la mitocondria cualquier citrato formado entra al ciclo del ATC para ser oxidado y generar ATP. Sin embargo, cuando la concentración de ATP es alta, las enzimas del ciclo del ATC y, en especial, la isocitrato deshidrogenasa, son inhibidas porque no existe la necesidad de generar más energía. La concentración de citrato sube, lo que activa al transportador del tricarboxilato y, de este modo, el citrato es transportado al citosol. Como también se necesita ATP para la síntesis de ácidos grasos, los niveles elevados de ATP y de citrato favorecen la lipogénesis.

### Producción de malonil CoA a partir de acetil CoA

Éste es el paso irreversible, condicionante de la velocidad de reacción en la síntesis de ácidos grasos (fig. 4.3). La carboxilación del acetil CoA está catalizada por la acetil CoA carboxilasa, que requiere la vitamina biotina como cofactor.

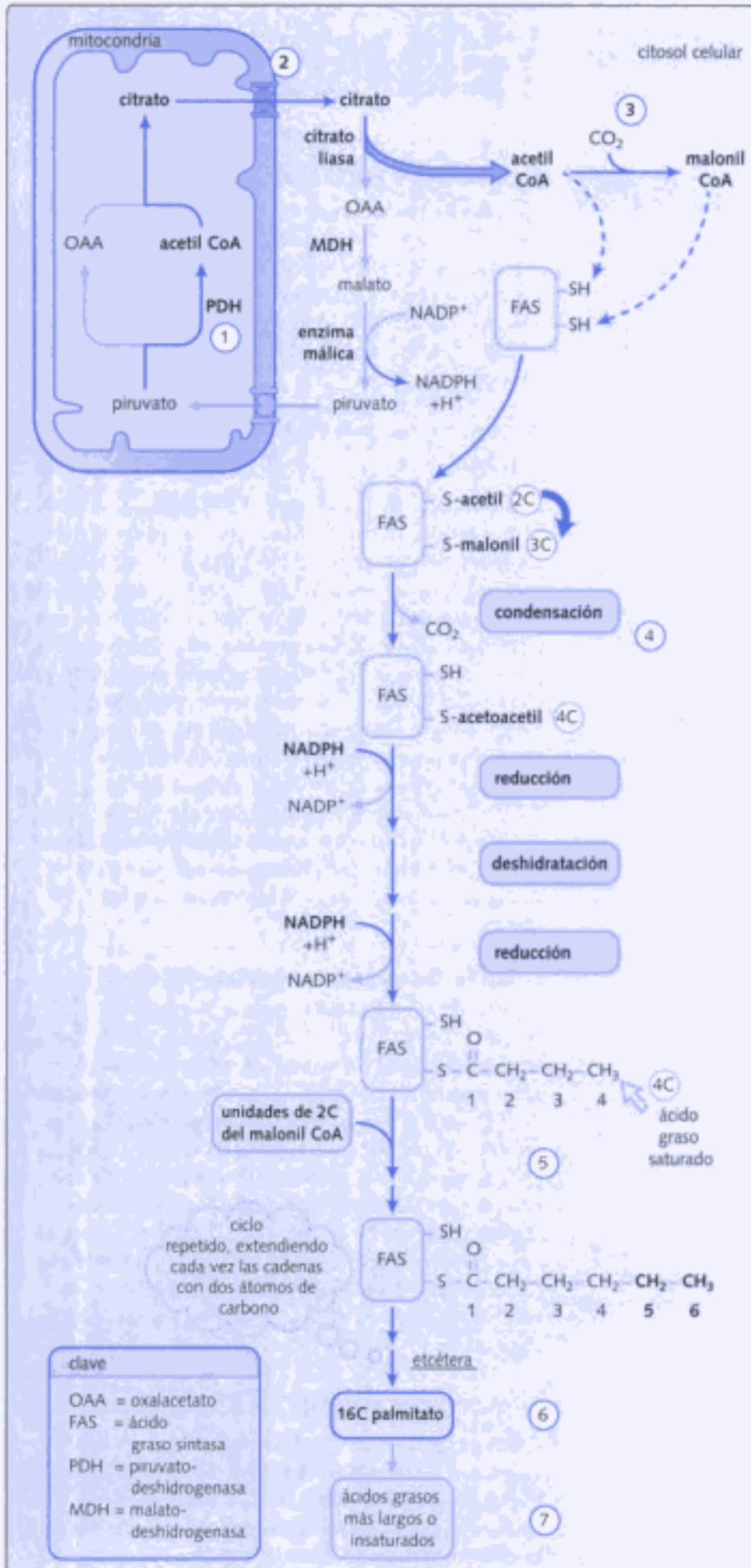


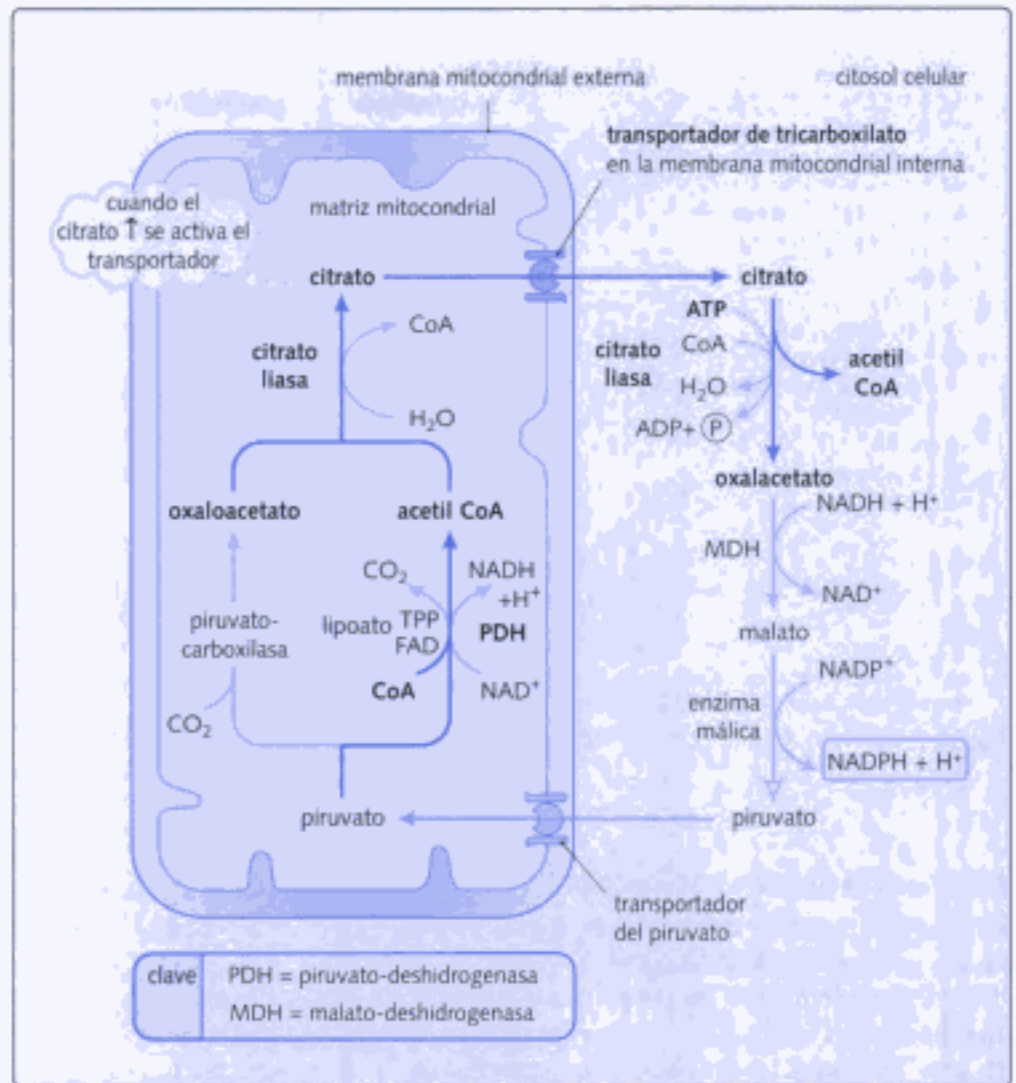
Fig. 4.1 Visión de conjunto de la biosíntesis de lípidos. Pasos implicados en la formación de palmitato:

1. Formación del precursor, acetil CoA, a partir del piruvato en la mitocondria.
2. Transporte del acetil CoA al interior del citosol. El acetil CoA combina con el oxalacetato para formar citrato (lanzadera del citrato).
3. Carboxilación del acetil CoA a malonil CoA mediante la acetil CoA-carboxilasa.
4. La iniciación de la síntesis de una nueva molécula de ácido graso requiere acetil CoA y malonil CoA. Se unen a la enzima ácido graso sintasa y se condensan para formar acetoacetil ACP. A continuación, éste sufre una secuencia característica de reacciones catalizadas por la ácido graso sintasa para fabricar un ácido graso saturado de cuatro carbonos.
5. La ácido graso sintasa también cataliza la adición secuencial de otras unidades de dos carbonos del malonil CoA a la cadena de ácido graso en crecimiento.
6. La elongación de la ácido graso sintasa se para en la formación del palmitato (16C).
7. Otras enzimas realizan la elongación ulterior y la inserción de dobles enlaces.

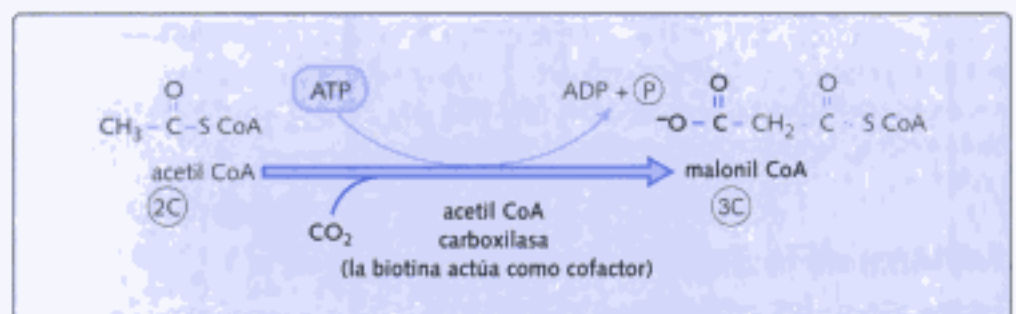




**Fig. 4.2** Producción y transporte de acetil CoA por la lanzadera del citrato.



**Fig. 4.3** Carboxilación del acetil CoA a malonil CoA por la acetil CoA-carboxilasa.



La biotina se une covalentemente a un residuo lisina de la enzima y toma parte en la reacción. Primero se carboxila el grupo biotina, dando origen a un grupo carboxilo activo para la posterior transferencia al acetil CoA.

Por tanto, la biotina es un «transportador de CO<sub>2</sub> activado» y, de hecho, es el cofactor para otras carboxilasas, incluyendo la piruvato carboxilasa (v. cap. 5).

### Ácido graso sintasa

La síntesis de ácidos grasos requiere de varias enzimas. En las bacterias todas estas enzimas están

separadas, pero en eucariotes están agrupadas formando un complejo multienzimático llamado ácido graso sintasa, que es un dímero de dos subunidades idénticas, que cada una contiene siete actividades enzimáticas diferentes, las cuales catalizan reacciones distintas de la síntesis de ácidos grasos. Cada subunidad también contiene una proteína transportadora del acilo. Las subunidades de la ácido graso sintasa están plegadas en tres campos unidos por regiones flexibles (fig. 4.4). Tanto la proteína transportadora de grupos acilo como una de las enzimas, la enzima condensadora (β-cetoacil sintasa), contienen importantes grupos tiol (sulfhidrilo).

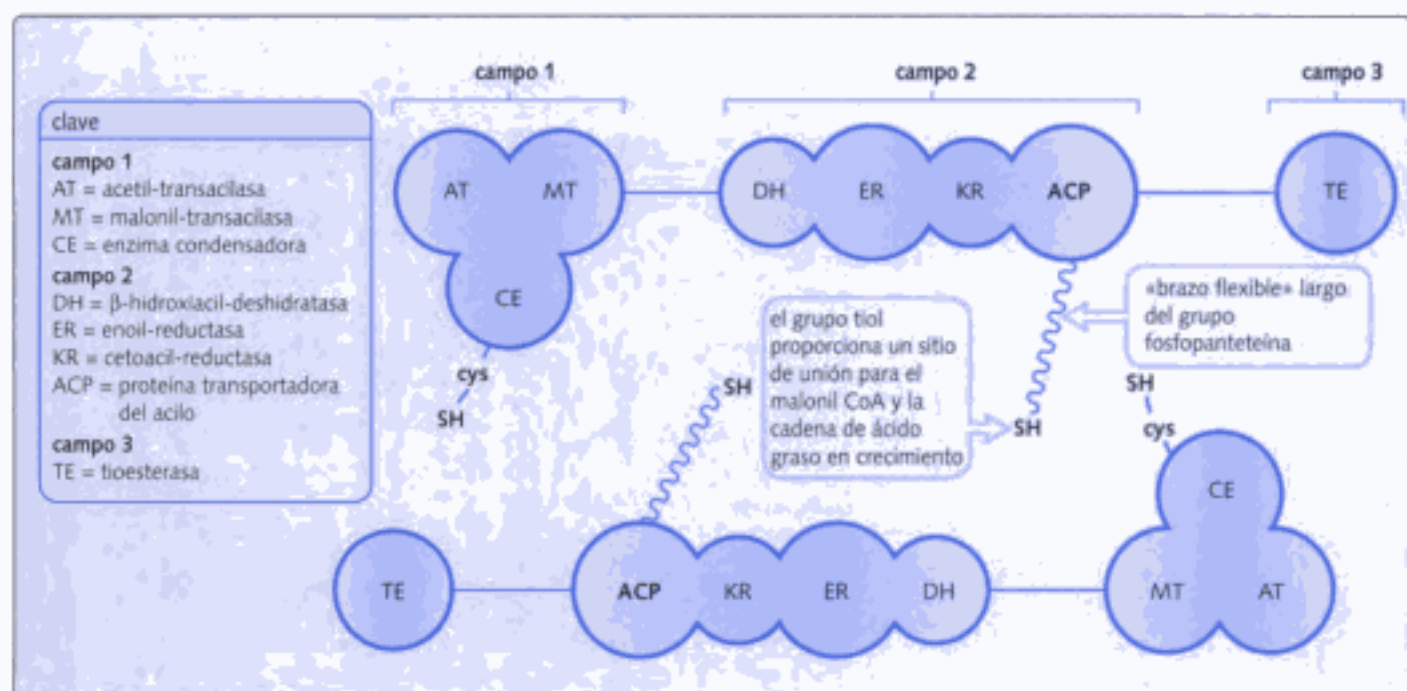


Fig. 4.4 Estructura de la ácido graso-sintasa: dímero de dos subunidades idénticas, cada una plegada en tres campos.

### Función de la proteína transportadora del acilo

La proteína transportadora del acilo contiene la vitamina ácido pantoténico como un grupo prostético 4' fosfopanteteína, con un grupo terminal tiol. Esto es similar al grupo del ácido pantoténico de la coenzima A (v. cap. 2). Todos los productos intermedios de la síntesis de ácidos grasos se juntan a la proteína transportadora del acilo. El grupo fosfopanteteínico forma un largo brazo flexible que transporta la cadena del acilo graso en fase de crecimiento de una zona activa a la próxima en la ácido graso sintasa, aumentando la eficacia del conjunto del proceso sintético.

## Estadios de la síntesis de ácidos grasos

### Formación de los ácidos grasos saturados

En la figura 4.5 se ilustran los estadios de la síntesis de ácidos grasos.

#### 1. Adición de los grupos acetilo y malonilo

La acetil transacilasa cataliza la transferencia del grupo acetilo del acetil CoA al grupo tiol (SH) de la proteína transportadora del acilo. A continuación, se transfiere al grupo tiol de la  $\beta$ -cetoacil sintasa. Luego, la malonil transacilasa transfiere el grupo malonilo del malonil CoA a la proteína transportadora del acilo.

#### 2. Condensación

La  $\beta$ -cetoacil sintasa cataliza la condensación de los grupos acetilo (2C) y malonilo (3C) para formar acetoacetyl-ACP (4C). La reacción está impulsada

por la pérdida de  $\text{CO}_2$ . El ATP que fue utilizado para carboxilar el acetil CoA para formar malonil CoA (fig. 4.3) se almacena en el malonil CoA; la descarboxilación libera esta energía y así ayuda a desarrollar la elongación. Los tres siguientes pasos convierten el acetoacetyl-ACP en una cadena de acilo graso saturada de cuatro carbonos.

#### 3. Reducción

El grupo ceto situado en C3 (el carbono  $\beta$ ) se reduce a grupo alcohólico mediante la  $\beta$ -cetoacil reductasa. El agente reductor en esta reacción es el NADPH.

#### 4. Deshidratación

La eliminación de agua por medio de la  $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa introduce un doble enlace.

#### 5. Reducción

La enoil reductasa cataliza la segunda reducción, produciendo una cadena de acilo graso saturada de cuatro carbonos. Con esto se completa el primer ciclo de elongación.

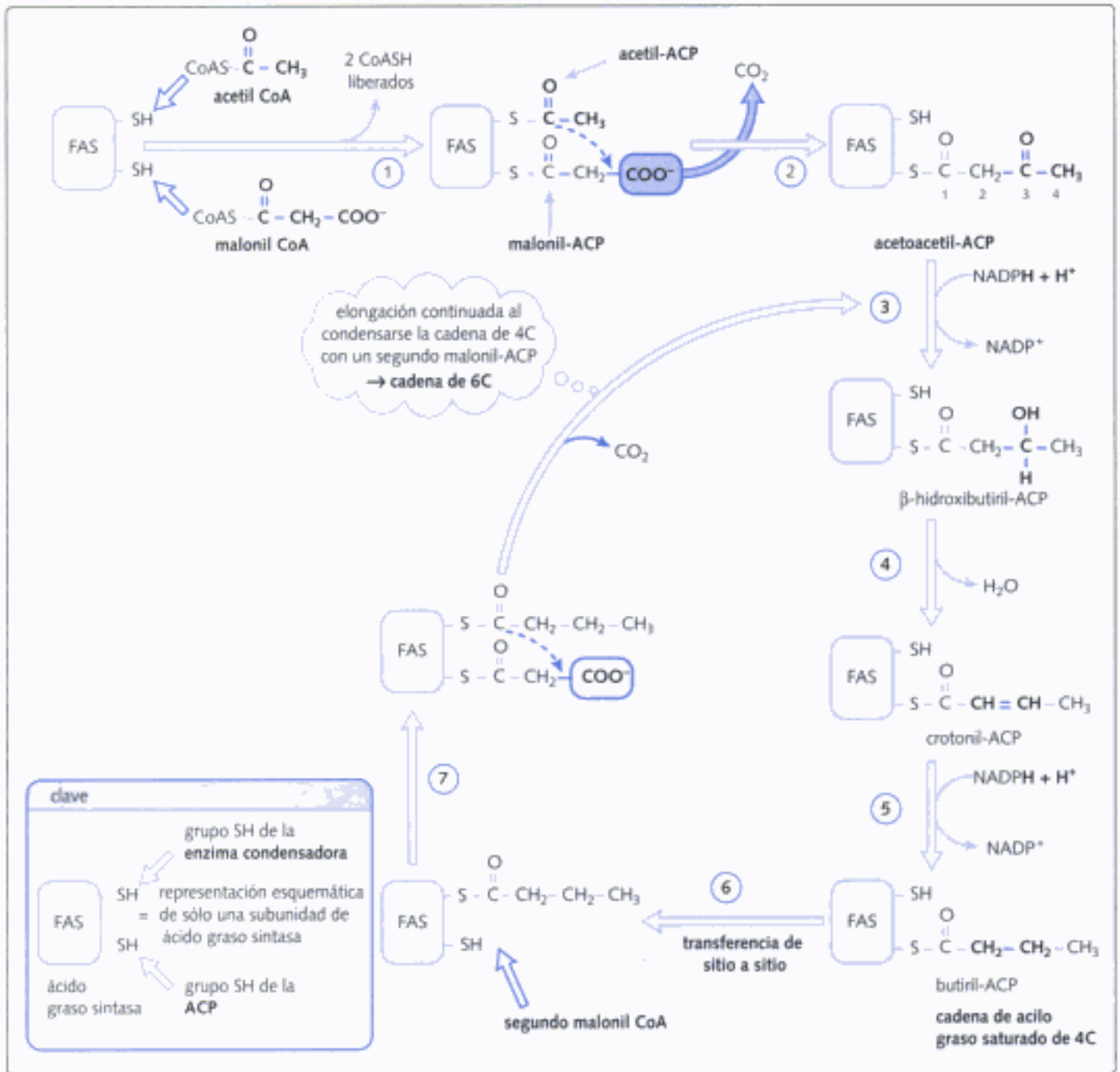
#### 6. Transferencia de lugar a lugar

La cadena de cuatro carbonos es transferida al grupo tiol del residuo cisteína de la  $\beta$ -cetoacil sintasa.

#### 7. Adición de un segundo malonil CoA a la proteína transportadora del acilo

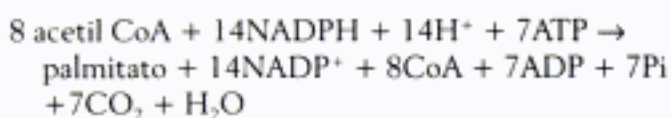
La cadena de cuatro carbonos se condensa con malonil CoA y se repiten los pasos 2-6 para formar una cadena de acilo graso saturado de seis carbonos.





**Fig. 4.5** Estadios de la síntesis de ácidos grasos. Los números 1 a 7 corresponden a los del texto. La síntesis de siete estadios de los ácidos grasos tiene su parte cíclica en los pasos 3-7, que añaden dos carbonos a la cadena de ácido graso en crecimiento por cada ciclo de la vía.

El ciclo, de hecho, se repite otras cinco veces hasta fabricar una cadena de 16 carbonos, el palmitato, es decir, siete ciclos en total (fig. 4.5). La enzima tioesterasa, a continuación, cataliza la liberación de palmitato. Por tanto, la síntesis de una molécula de palmitato emplea una molécula de acetil CoA y siete de malonil CoA. La reacción completa para la síntesis de palmitato es:



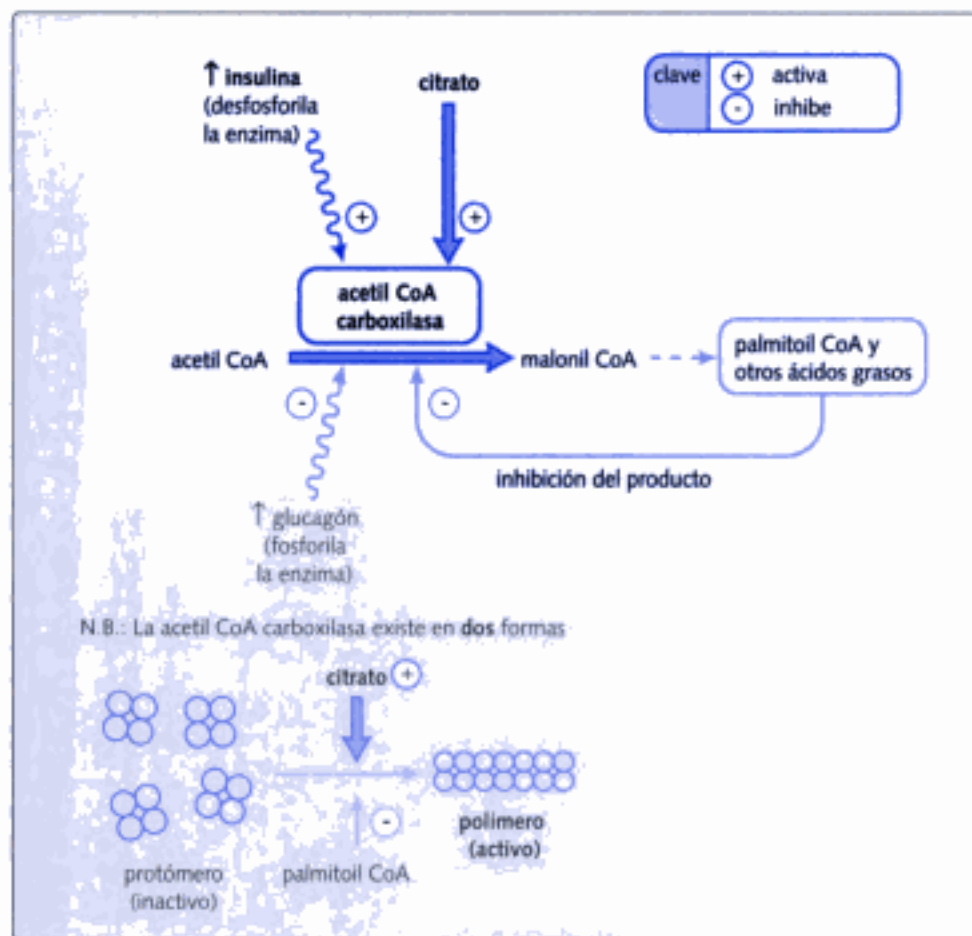
Recuerda, todos los átomos de carbono de los ácidos grasos originalmente provienen del acetil CoA.

### Regulación de la biosíntesis de lípidos

El principal punto de control es la reacción catalizada por la acetil CoA carboxilasa (fig. 4.6). Puede considerarse el control a dos niveles:

#### Regulación alostérica

La acetil CoA carboxilasa puede existir en dos formas: un protómero inactivo o forma de subunidad y un polímero activo o forma filamentosa. El citrato



**Fig. 4.6** Regulación de la biosíntesis de ácidos grasos. La insulina y el glucagón controlan la acetil CoA-carboxilasa por la vía de la fosforilación reversible, mientras que el citrato y el palmitoil CoA regulan alostéricamente la enzima.



Merece la pena recordar el conjunto característico de reacciones, a saber, reducción, deshidratación, reducción, de la síntesis de ácidos grasos. Lo opuesto a estas reacciones es la oxidación, hidratación y oxidación que tiene lugar en el ciclo de ATC (cap. 2), así como la rotura de los ácidos grasos.

activa la acetil CoA carboxilasa estimulando la polimerización de los protómeros para pasar a filamentos activos. ¿Cómo? Un aumento de la concentración de citrato indica que hay disponibilidad del sustrato acetil CoA y de ATP para la síntesis de ácidos grasos (dado que un aumento del ATP inhibe las enzimas del ciclo del ATC, produciéndose aumento de citrato).

La acetil CoA carboxilasa es inhibida por el producto palmitoil CoA, lo que origina la despolimerización de los filamentos.

### La fosforilación reversible

La acetil CoA carboxilasa también está controlada por la fosforilación reversible hormono-dependiente, de manera similar a la glucógeno sintasa (v. cap. 2). El glucagón activa una proteína cinasa AMPc-dependiente, que fosforila la acetil CoA carboxilasa, inactivándola. La insulina estimula la desfosforilación y activación de la enzima y, de este modo, la síntesis de lípidos.

### Síntesis de triacilglicerol

Los ácidos grasos se almacenan como moléculas de triacilglicerol en el citosol de las células adiposas. Observa que el término triglicérido, un sinónimo de triacilglicerol, es el que se utiliza habitualmente en la medicina clínica. Constan de una columna vertebral de glicerol esterificada con tres ácidos grasos. Se puede pensar en la formación de triacilglicerol dividida en tres estadios principales (los números corresponden a los de la fig. 4.7):

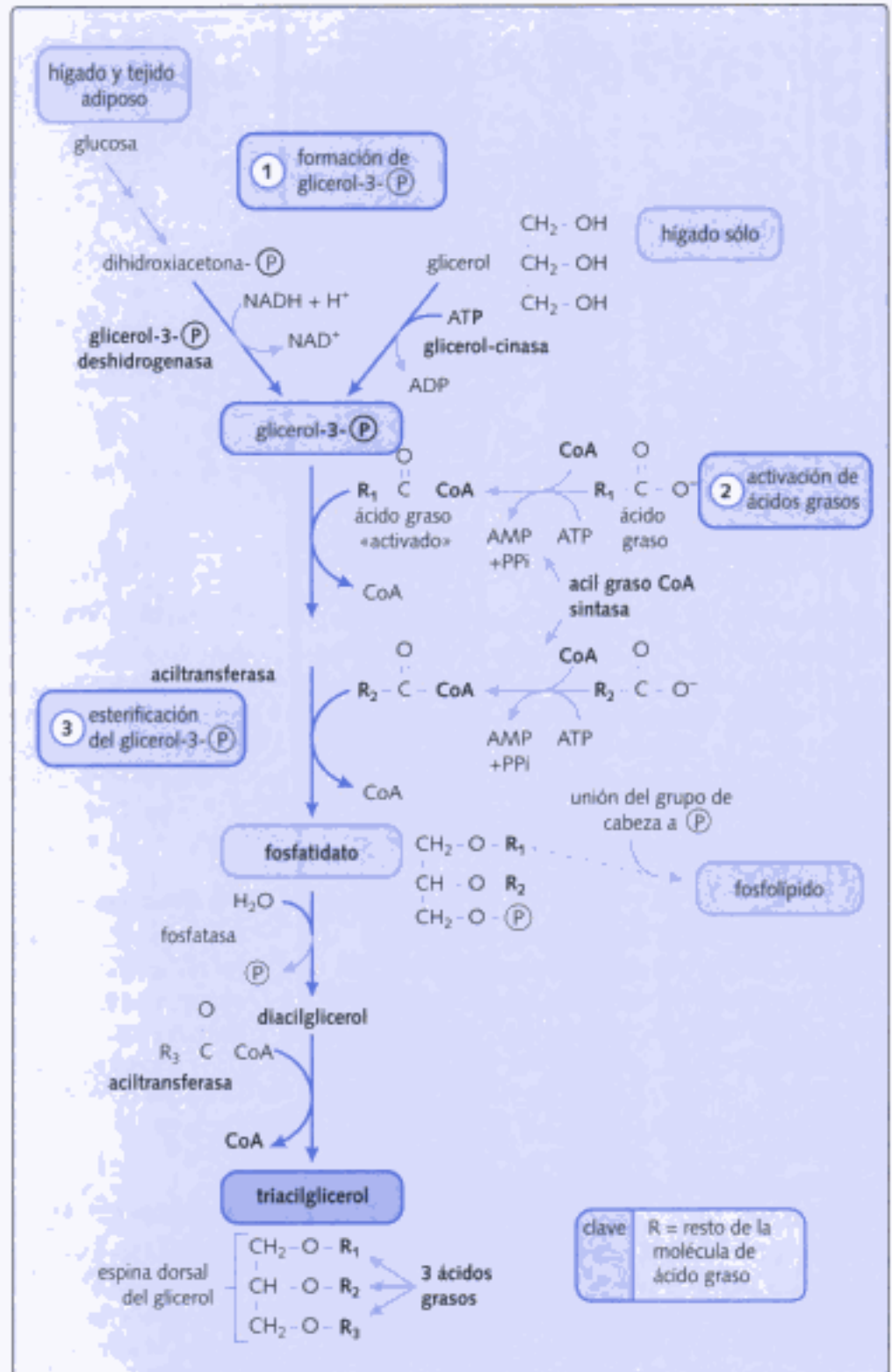
#### 1. Formación de glicerol-3-fosfato

Esto sucede directamente mediante la fosforilación del glicerol por la glicerol cinasa o por la reducción del producto intermedio glucolítico dihidroxiacetona fosfato por la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa.





**Fig. 4.7** La síntesis del triacilglicerol consta de tres estadios distintos, tal como se describe en el texto.



## 2. Activación de los ácidos grasos

La acil CoA sintetasa activa los ácidos grasos uniéndolos al CoA. Esta reacción requiere ATP.

## 3. Esterificación del glicerol-3-fosfato

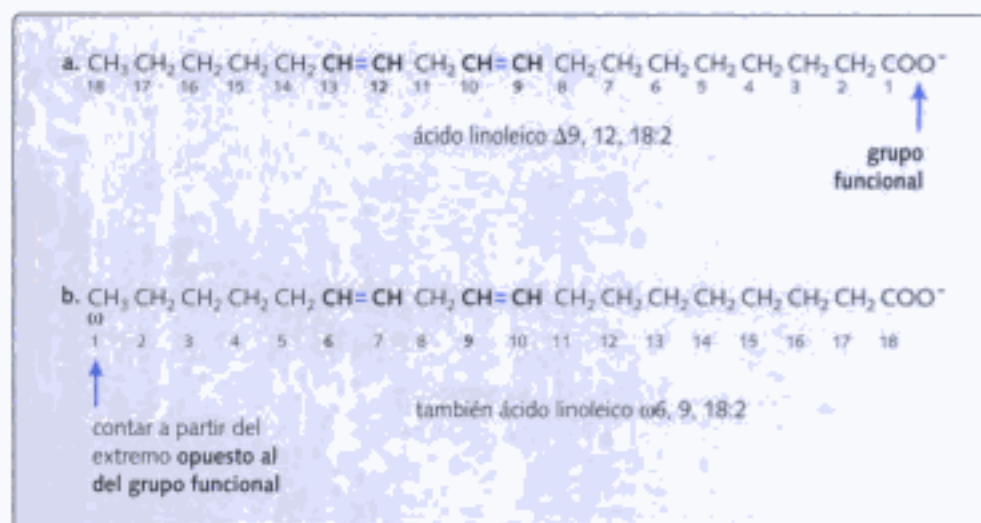
La acil transferasa «añade» los ácidos grasos activados al glicerol-3-fosfato en estadios.

Durante la síntesis de triacilglicerol, el producto intermedio fosfatidato formado también puede usarse

para la síntesis de fosfolípidos, como, por ejemplo, la adición de colina para formar fosfatidil colina, que se utiliza para la biosíntesis de membranas.

## Nomenclatura de los ácidos grasos

Los ácidos grasos varían en la longitud de la cadena y en el grado de insaturación. La configuración de los dobles enlaces en la mayoría de los ácidos grasos no saturados en animales es *cis* (*cis* se refiere a la



**Fig. 4.8** Las dos maneras de definir la posición de un doble enlace:

- Contando a partir del grupo funcional.
- Contando a partir del extremo opuesto ( $\omega$ ) al del grupo funcional.

orientación de los grupos respecto al **doble enlace**. Si los grupos metilo están en el mismo **lado del doble enlace** hablamos de *cis*, mientras que cuando están en **lados opuestos** se denomina *trans*, ¡recuerda lo que estudiaste en la asignatura de Química!).

Hay dos maneras de definir la posición de un **doble enlace**: contando desde el grupo funcional y contando desde el extremo opuesto al grupo funcional (figs. 4.8a y b).

#### Contando desde el grupo funcional (COOH)

Utilizada por los químicos. La posición del **doble enlace** se representa por el símbolo  $\Delta$ , seguido por un número. Por ejemplo,  $\Delta 9, 12, 18:2$ , significa un **ácido graso** de 18 carbonos que contiene dos **dobles enlaces** entre los átomos de carbono 9 y 10 y 12 y 13, que es el **ácido linoleico** (fig. 4.8a).

#### Contando desde el extremo opuesto al grupo funcional

Empleada por los biólogos y más confusa. El símbolo  $\omega$  se utiliza para designar al extremo opuesto al grupo funcional (el carbono metilo terminal). Por ejemplo,  $\omega 6, 9, 18:2$  es un **ácido graso** de 18 carbonos que contiene dos **dobles enlaces** entre los átomos de carbono 6 y 7 y 9 y 10. Sin embargo, en la **figura 4.8b** se puede apreciar que **también éste es el ácido linoleico**.

## Modificación de los ácidos grasos

### Elongación de los ácidos grasos

La **ácido graso sintasa** sólo produce **palmitato** (16C) y una pequeña cantidad de **estearato** (18C). Se requieren otras enzimas para fabricar cadenas más largas. Estas enzimas se encuentran en el **retículo endoplásmico** y en la **mitocondria**.

### Vía del retículo endoplásmico

Esta vía es similar a la normal, con los pasos de la **síntesis de ácidos grasos**. Sin embargo, existen dos **diferencias principales**:

- Las **enzimas** están todas separadas y localizadas en la **cara citosólica** del **retículo endoplásmico liso**.
- Los **productos intermedios** están ligados al **CoA** en vez de a una **proteína transportadora del acilo**.

### Vía mitocondrial

Básicamente, esta vía es la inversa a la **degradación de los ácidos grasos** ( $\beta$ -oxidación). Es importante para la **elongación de cadenas cortas de ácidos grasos**, las que contienen **catorce átomos de carbono o menos**, y tiene lugar en la **matriz mitocondrial**. Se añaden dos unidades de carbono directamente del **acetil CoA**, no del **malonil CoA**.

### Desaturación de los ácidos grasos

Esta vía está localizada en la **membrana del retículo endoplásmico liso** (fig. 4.9). De hecho, el sistema es una **cadena transportadora de electrones** que consta de tres enzimas:

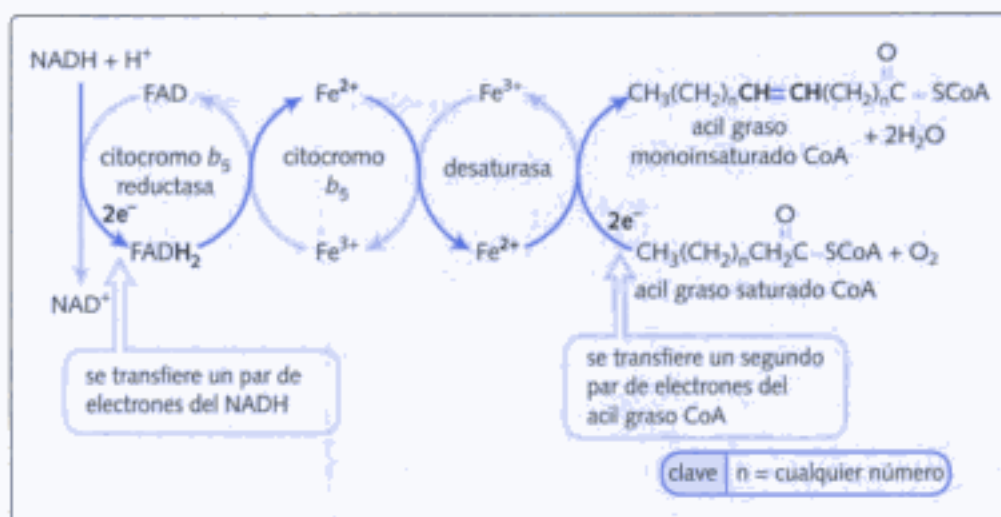
- NADH-citocromo  $b_5$  reductasa**.
- Citocromo  $b_5$** .
- Acil graso CoA desaturasa**.

Se transfieren dos pares de electrones a lo largo de la **cadena**: un par viene del **enlace simple del ácido graso** y otro par del **NADH**. Los sistemas de los **mamíferos** tienen cuatro **enzimas desaturasas** diferentes, capaces de producir **dobles enlaces** en las posiciones  $\Delta 4, \Delta 5, \Delta 6$  y  $\Delta 9$ . Los **ácidos grasos insaturados** son necesarios para la **síntesis de importantes fosfolípidos de membrana** y **mensajeros intracelulares** como las **prostaglandinas**.





**Fig. 4.9** Síntesis de los ácidos grasos insaturados. La vía de desaturación situada en el retículo endoplásmico liso es responsable de dobles enlaces en las posiciones  $\Delta 4$ ,  $\Delta 5$ ,  $\Delta 6$  y  $\Delta 9$ .



## Ácidos grasos esenciales

Los mamíferos sólo pueden formar dobles enlaces en las posiciones  $\Delta 4$ ,  $\Delta 5$ ,  $\Delta 6$  y  $\Delta 9$ , pero carecen de las enzimas necesarias para crear dobles enlaces más allá del noveno átomo de carbono. Por tanto, algunos ácidos grasos poliinsaturados que son vitales para la salud no pueden ser sintetizados endógenamente y deben ser ingeridos en la dieta. Los principales ácidos grasos esenciales son el linoleico (C18:2) y el  $\alpha$ -linolénico (C18:3), de las series  $\omega 6$  y  $\omega 3$ , respectivamente (v. fig. 4.10). A partir de éstos pueden hacerse otros ácidos grasos insaturados importantes. Por ejemplo, el ácido araquidónico (C20:4) se sintetiza a partir del ácido linolénico y es la molécula precursora para prostaglandinas, leucotrieno y tromboxano. Los aceites de pescado son una fuente especialmente buena para la serie de los  $\omega 3$ .

Ácidos grasos esenciales (EFA)				
Serie $\omega$	N.º de átomos de C	N.º de dobles enlaces	Posición de los dobles enlaces	Nombre
Serie $\omega 3$ $\omega 3, 6, 9$	18	3	<i>cis</i> $\Delta 9, 12, 15$	Ácido $\alpha$ -linolénico (EFA)
Serie $\omega 6$ $\omega 6, 9$	18	2	<i>cis</i> $\Delta 9, 12$	Ácido linoleico (EFA)
$\omega 6, 9, 12$	18	3	<i>cis</i> $\Delta 6, 9, 12$	Ácido $\gamma$ -linolénico (fabricado a partir del ácido linolénico)
$\omega 6, 9, 12, 15$	20	4	<i>cis</i> $\Delta 5, 8, 11, 14$	Ácido araquidónico

**Fig. 4.10** Ácidos grasos esenciales.

## Degradación de los lípidos

Los depósitos de triacilglicerol del tejido adiposo son la mayor reserva de combustible del organismo. Los ácidos grasos son fácilmente movilizados para proporcionar energía durante el ejercicio o el ayuno prolongados. La oxidación de las grasas produce unas 9 kcal/g (38,6 kJ) de energía, comparado con sólo 4 kcal/g (16,8 kJ) en el caso de las proteínas y de los carbohidratos.

## Visión de conjunto de la degradación de los lípidos

### Definición de trabajo

La degradación de los lípidos es el proceso por el que se eliminan de modo secuencial dos unidades de

carbono de la molécula de un ácido graso, produciendo acetil CoA, que puede entonces ser oxidado a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  por el ciclo del ATC.

### Localización

Muchos tejidos, especialmente el hígado y el músculo. Algunos tejidos son incapaces de oxidar ácidos grasos, en concreto el cerebro, los glóbulos rojos y la cápsula suprarrenal, porque no disponen de las enzimas necesarias.

### Los cuatro estadios de la degradación de lípidos

La degradación de lípidos puede dividirse en cuatro estadios principales:

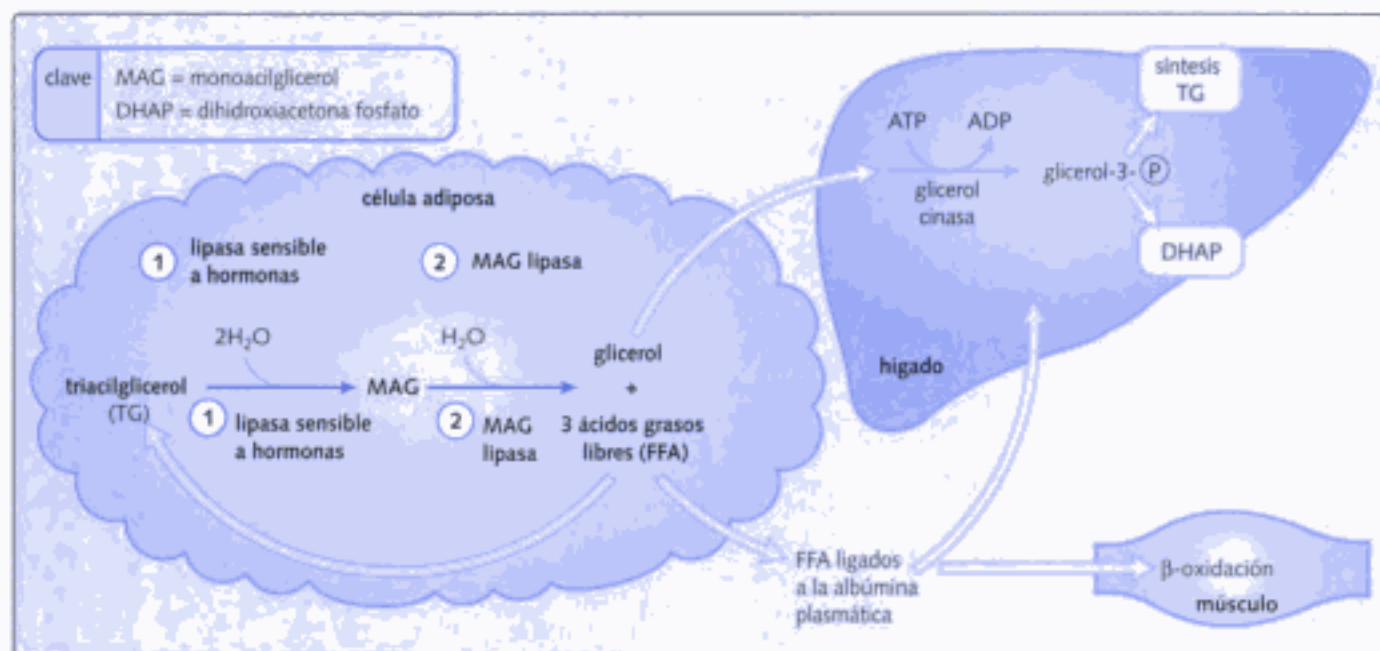


Fig. 4.11 Hidrólisis del triacilglicerol a glicerol y ácidos grasos libres (los números hacen referencia a los del texto).

## 1. Hidrólisis del triacilglicerol por la lipasa: lipólisis

La lipólisis tiene lugar en el citosol de las células adiposas. La hidrólisis del triacilglicerol produce glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol se fosforila y luego se oxida a dihidroxiacetona fosfato, que posteriormente se isomeriza a gliceraldehído-3-fosfato. Este producto intermedio pertenece tanto a la vía glucolítica como a la gluconeogénica. Luego se podrá convertir en piruvato o glucosa en el hígado. Los ácidos grasos libres viajan por el torrente sanguíneo ligados a la albúmina y son captados para ser oxidados por el músculo o las células hepáticas.

## 2. Activación de los ácidos grasos

Antes de que puedan ser oxidados los ácidos grasos se activan uniéndose al CoA para formar moléculas de acil CoA; esto tiene lugar en el citosol celular.

## 3. Transporte a la mitocondria

La β-oxidación se produce en la matriz mitocondrial. Las moléculas de acil CoA son transportadas al interior de la mitocondria por la lanzadera de la carnitina.

## 4. β-oxidación

Los ácidos grasos se degradan por una secuencia cíclica de cuatro reacciones: oxidación, hidratación, oxidación, tiólisis. El resultado es el acortamiento de la cadena del ácido graso en dos átomos de carbono

por secuencia. Los dos carbonos son eliminados como acetil CoA. Para ácidos grasos saturados de número par esto es la regla, pero se necesitan otras enzimas para la oxidación de los ácidos grasos insaturados y los de número impar (v. más adelante).

A continuación se tratan estos pasos con más detalle.

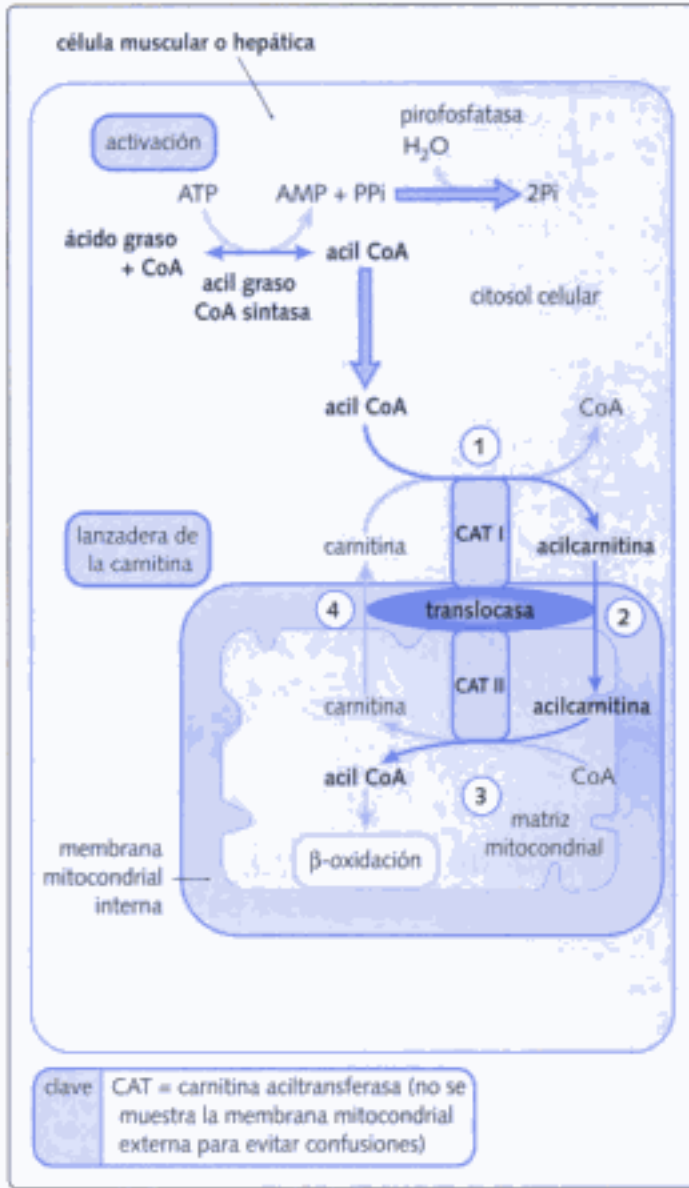
## Lipólisis

El suceso inicial en la degradación de las grasas es la hidrólisis de los depósitos de triacilglicerol en el tejido adiposo. El triacilglicerol se convierte en glicerol y tres ácidos grasos libres en dos pasos (fig. 4.11):

1. Una lipasa sensible a hormonas hidroliza el triacilglicerol en las posiciones C1 y C3 para formar monoacilglicerol.
2. Una lipasa específica del monoacilglicerol elimina el ácido graso restante.

El glicerol producido no puede ser metabolizado por el tejido adiposo porque éste no contiene la glicerol cinasa. El glicerol es transportado al hígado, donde es fosforilado, bien para ser utilizado de nuevo para fabricar triacilglicerol o para convertirse en dihidroxiacetona fosfato (DHAP), un producto intermedio de la glucólisis. Los ácidos grasos libres producidos son reesterificados a triacilglicerol en el tejido adiposo o viajan por la sangre hasta ser captados por las células para su oxidación.





**Fig. 4.12** Activación de ácidos grasos y su transporte a la mitocondria mediante la lanzadera de la carnitina.

1. Se transfiere el grupo acilo del CoA a la carnitina mediante la carnitina aciltransferasa I, enzima hallada en la cara citosólica de la membrana mitocondrial interna.
2. La acilcarnitina es transportada a través de la membrana, mediante la translocasa, hasta la matriz mitocondrial.
3. El grupo acilo se transfiere de vuelta a la CoA mediante la carnitina aciltransferasa II, localizada en la superficie interna de la membrana mitocondrial interna.
4. La carnitina vuelve al lado citosólico en intercambio por otra acilcarnitina.

### Activación de ácidos grasos a acilgraso CoA

La acilgraso CoA sintasa (tiocinasa) activa los ácidos grasos uniéndolos al CoA. La reacción tiene lugar en la cara citosólica de la membrana mitocondrial externa y requiere ATP, que se hidroliza a AMP y pirofosfato (PPi), rompiendo un enlace fosfato de alta energía. La reacción se hace

irreversible por la rápida hidrólisis del pirofosfato a dos fosfatos inorgánicos libres mediante la pirofosfatasa, consumiendo un segundo enlace de fosfato de alta energía (fig. 4.12). Por tanto, la activación de un ácido graso consume dos equivalentes de ATP. Los ácidos grasos son moléculas no polares y pueden difundir fácilmente fuera de las células, pero la unión a una molécula polar como el CoA «atrapa» al ácido graso dentro.

### Transporte de las moléculas de acilgraso CoA a la mitocondria

La activación de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol, pero las enzimas para la β-oxidación están en la matriz mitocondrial. La membrana mitocondrial interna es relativamente impermeable a las moléculas de acil CoA de cadena larga, de modo que es preciso un sistema especial de transporte para hacer pasar el ácido graso a su través. La lanzadera de la carnitina consta de tres enzimas: una translocasa y dos carnitina acil transferasas, CAT I y II, como se muestra en la figura 4.12.

### β-oxidación

Las moléculas de acil CoA dentro de la matriz mitocondrial sufren β-oxidación, una secuencia cíclica de cuatro reacciones (los números se refieren a los de la fig. 4.13).

#### 1. Oxidación

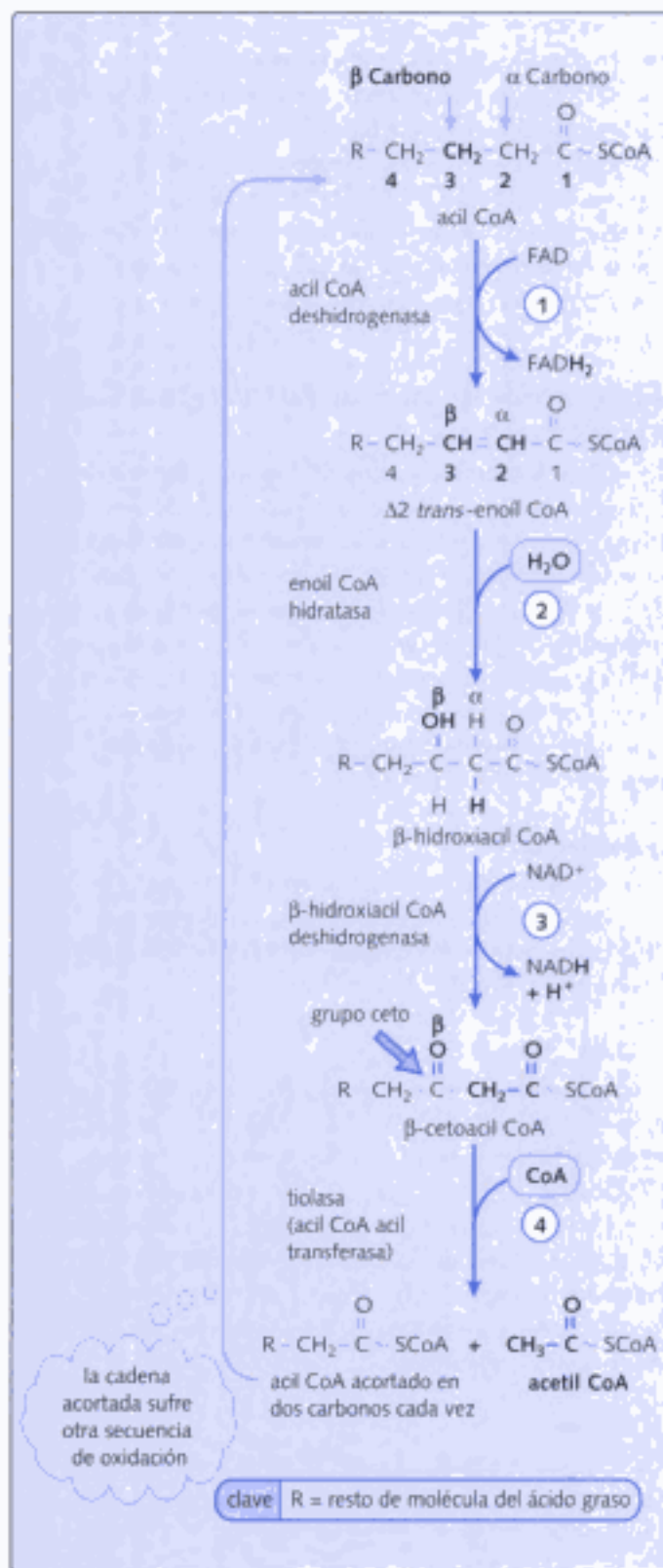
La oxidación del acil CoA introduce un doble enlace entre los átomos C2 y C3. El FADH<sub>2</sub> formado entra en la cadena transportadora de electrones para producir 1,5 ATP (v. cap. 2). En la mitocondria hay tres tipos de acil CoA deshidrogenasa, que actúan en los ácidos grasos de cadena larga, media y corta, respectivamente. Se ha reconocido una deficiencia de la acil CoA deshidrogenasa de cadena media (se discute más adelante).

#### 2. Hidratación

La hidratación es la adición de agua a través del doble enlace entre C2 y C3 mediante la Δ2 enoíl CoA hidratasa.

#### 3. Oxidación por el NAD<sup>+</sup>

La β-hidroxiacil CoA deshidrogenasa convierte el grupo OH en C3 (el carbono β) en un grupo ceto. El NADH resultante entra en la cadena transportadora de electrones para producir 2,5 moléculas de ATP. Estas tres reacciones de oxidación (deshidrogenación), hidratación y oxidación se parecen a las tres últimas reacciones del ciclo del ATC, que convierten succinato en oxalacetato (v. cap. 2).



**Fig. 4.13** Vía de la β-oxidación. La secuencia cíclica de cuatro reacciones –oxidación, hidratación, oxidación y tiólisis– acorta la cadena del ácido graso en dos carbonos por cada ciclo. Este proceso continúa hasta que el ácido graso se oxida completamente a acetil CoA.

#### 4. Escisión tiolítica por el CoA

La tiolasa rompe la molécula para liberar acetil CoA y el acil CoA se acorta en dos átomos de carbono. El acil CoA acortado está listo para sufrir otra secuencia de β-oxidación. Se repiten los cuatro pasos hasta que el ácido graso queda completamente oxidado a acetil CoA. El último paso de la oxidación produce dos moléculas de acetil CoA.



Para ácidos grasos saturados de número par se requieren  $(n/2)-1$  ciclos para que la oxidación sea completa, donde  $n$  = al número de carbonos del ácido graso. Por ejemplo, el palmitato C16 requiere  $(16/2)-1 = 7$  ciclos.

#### Producción de ATP a partir de la oxidación del ácido graso palmitato

Cada ronda de β-oxidación produce una molécula de FADH<sub>2</sub>, NADH y acetil CoA. La β-oxidación del palmitato requiere siete ciclos, produciéndose 7 FADH<sub>2</sub>, 7 NADH y 8 acetil CoA en total (v. fig. 2.21).

#### Producción de ATP

La activación de palmitato a palmitoil CoA consume dos moléculas de ATP. La β-oxidación genera:

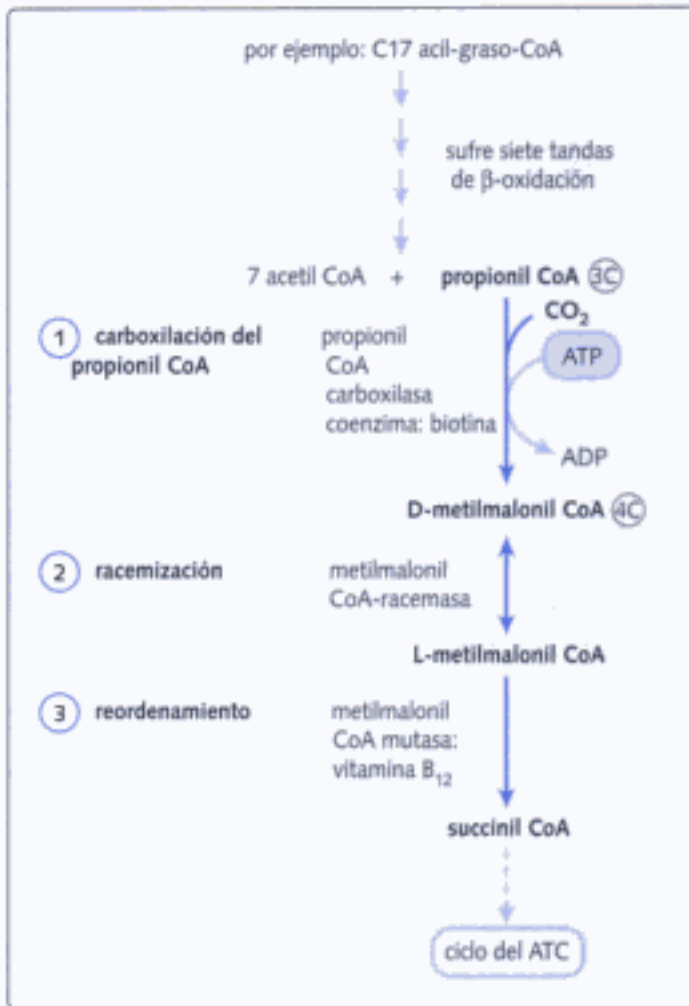
- 7 FADH<sub>2</sub>, que son oxidados por la cadena transportadora de electrones para producir 10,5 ATP.
- 7 NADH, que se oxidan por la cadena para generar 17,5 ATP.
- 8 acetil CoA, que se oxidan en el ciclo del ATC para originar 80 ATP (recuerda, la oxidación de cada acetil CoA por el ciclo del ATC produce 10 ATP).

Por tanto, la energía total generada por la oxidación de una molécula de palmitato es 106 ATP.

#### Oxidación de ácidos grasos de cadena impar

La oxidación de ácidos grasos de cadena impar (fig. 4.14) es, en esencia, igual que para los de número par, excepto porque la última β-oxidación produce una molécula de acetil CoA y una de propionil CoA (3C), en vez de dos moléculas de acetil CoA. El propionil CoA es metabolizado a





**Fig. 4.14** La oxidación de ácidos grasos de cadena impar produce propionil CoA, que se metaboliza a succinil CoA en tres pasos para entrar en el ciclo del ATC.

succinil CoA, que puede entonces entrar en el ciclo del ATC.

### Oxidación de ácidos grasos insaturados

En la oxidación de ácidos grasos insaturados la mayoría de las reacciones son las mismas que para los saturados, excepto por lo que respecta a la intervención de dos enzimas adicionales, la enoíl CoA isomerasa y la 2,4-dienoíl reductasa. Los ácidos grasos insaturados que se dan espontáneamente contienen dobles enlaces *cis*. No se metabolizan con facilidad por las enzimas de la  $\beta$ -oxidación, en particular por la enoíl CoA hidratasa, que es específica para la configuración *trans* de dobles enlaces. Sin embargo, la enoíl CoA isomerasa convierte un doble enlace *cis* en otro *trans*, posibilitando que proceda la  $\beta$ -oxidación.

Durante la oxidación de algunos ácidos grasos insaturados, por ejemplo, el ácido linolénico (*cis*  $\Delta 9, 12, 18:2$ ) se produce el producto intermedio 2,4-

dienoíl CoA. Tampoco éste es un sustrato para la enoíl CoA hidratasa, pero la 2,4-dienoíl reductasa NADPH-dependiente lo reduce a *trans* enoíl CoA, capacitando, de este modo, que continúe la  $\beta$ -oxidación. Esta enzima 2,4-dienoíl CoA-reductasa sólo se ha descrito recientemente. Previamente se pensó que hacía falta una enzima epimerasa para la oxidación de los ácidos grasos insaturados, pero ahora se sabe que esta enzima sólo está presente en los peroxisomas y no en la mitocondria.

### $\beta$ -oxidación peroxisómica

La oxidación de los ácidos grasos también puede tener lugar en los peroxisomas, en el riñón y en el hígado. Aproximadamente el 5-10% de la oxidación total de los ácidos grasos sucede en los peroxisomas y el resto en la mitocondria. La vía de la  $\beta$ -oxidación es idéntica en ambos sitios, pero las enzimas son diferentes. Las enzimas de los peroxisomas son más versátiles y pueden oxidar a una mayor cantidad de sustratos, incluyendo las prostaglandinas. La principal función de la oxidación en los peroxisomas es el acortamiento de los ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, los mayores de 22-24 átomos de carbono, preparándolos para la  $\beta$ -oxidación por el sistema mitocondrial.

### Diferentes enzimas de la $\beta$ -oxidación peroxisómica y mitocondrial

#### Oxidación

La enzima acil CoA deshidrogenasa, que contiene FAD, pasa sus electrones directamente al oxígeno, de modo que no se forma ATP. En lugar de ello la energía se disipa como calor.

#### Hidratación y oxidación

Las realiza la enzima bifuncional que tiene actividad enoíl CoA hidratasa y 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa.

#### Tiólisis

La tiolasa rompe el acil CoA, liberando acetil CoA y una cadena acilo acortada.

La oxidación continúa hasta que las moléculas de acil CoA son de una longitud menor a 22 carbonos, en cuyo punto difunden fuera de los peroxisomas a través de una proteína formadora de poros en la membrana peroxisómica, para una ulterior oxidación en la mitocodria.

### Regulación de la degradación de los lípidos

El control de la degradación de lípidos se ejerce a tres niveles (fig. 4.15): la lipólisis, la lanzadera de la carnitina y la  $\beta$ -oxidación.

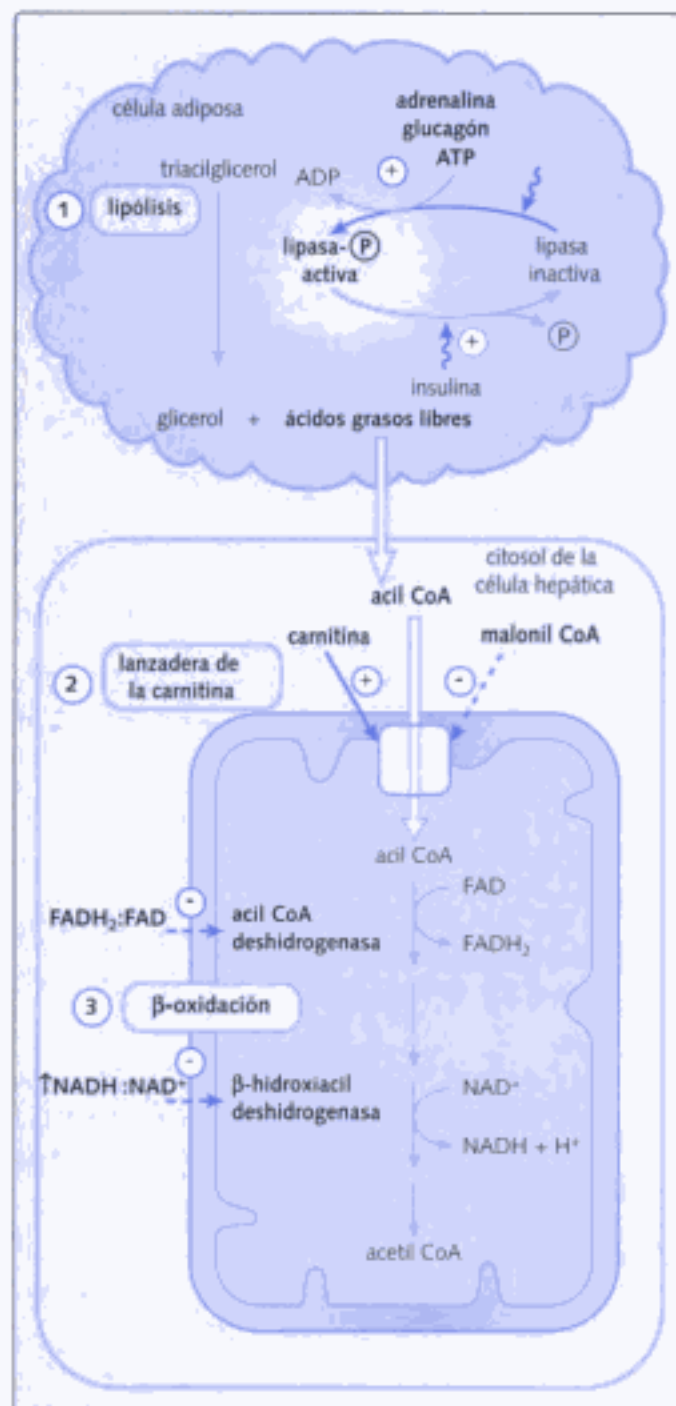


Fig. 4.15 Regulación de la degradación de lípidos. El control se ejerce a tres niveles: 1. lipólisis, 2. lanzadera de la carnitina, 3. β-oxidación.

### Control de la lipólisis

La lipasa sensible a hormonas (v. fig. 4.11) está regulada por la fosforilación reversible. La adrenalina durante el ejercicio y el glucagón y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) durante el ayuno activan la adenilato ciclasa, que aumenta los niveles de AMPc. Esto activa a una proteína cinasa AMPc-dependiente que fosforila a la lipasa, activándola. La

misma proteína cinasa AMPc-dependiente también fosforila la acetil CoA carboxilasa, inhibiéndola (v. fig. 4.6); o sea, estimula la lipólisis pero inhibe la síntesis de ácidos grasos. Esto es semejante al mecanismo recíproco de control de las enzimas glucógeno fosforilasa y sintasa por la fosforilación reversible (v. fig. 2.34). La insulina provoca la desfosforilación de la lipasa, inhibiendo la lipólisis.

### Lanzadera de la carnitina

El malonil CoA inhibe la carnitina acil transferasa I (CAT I), inhibiendo de este modo la entrada de grupos acilo en la mitocondria. Durante la síntesis de ácidos grasos se produce un aumento en el malonil CoA, asegurándose que los ácidos grasos recién sintetizados no sean transportados a la mitocondria para ser oxidados nada más creados.

### Inhibición de la β-oxidación por NADH y FADH<sub>2</sub>

Las reacciones de oxidación requieren un aporte de FAD y NAD<sup>+</sup>, que se regeneran a través de la cadena transportadora de electrones. Las enzimas de la β-oxidación tienen que competir con las enzimas deshidrogenasa del ciclo del ATC por el NAD<sup>+</sup> y el FAD porque ambas vías suelen estar activas al mismo tiempo.



En los exámenes te pedirán a menudo que compares los procesos de síntesis y degradación de los ácidos grasos. La figura 4.16 debe darte una idea sobre los principales puntos a incluir.

### Errores del metabolismo de los ácidos grasos

#### Déficit de acil graso CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media

Esta enfermedad tiene una incidencia de 1:10.000 nacimientos. Se cree que la deficiencia de esta enzima produce una menor oxidación de los ácidos grasos y con ello un aumento y una mayor dependencia en la oxidación de la glucosa. Cuando se agotan las reservas de glucógeno se produce hipoglucemia grave. Se cree que ésta es la causa del





**Fig. 4.16** Comparación de la síntesis y degradación de los ácidos grasos.

Comparación de la síntesis y degradación de los ácidos grasos		
	Síntesis	Degradación
Activa	Tras comidas: situación posprandial	Ayuno y ejercicio prolongado
Principales tejidos implicados	Hígado y tejido adiposo	Músculo e hígado
Zona	Citosol	Mitocondria
Donante/productor de 2C	Acetil CoA	Acetil CoA
Transportador de ácido graso activo	Unido a ACP	Unido a CoA
Enzimas	FAS: enzimas todas parte de complejo multienzimático	Probablemente no asociadas
Oxidante/reductor	NADPH	NAD <sup>+</sup> y FAD
Control alostérico	El citrato activa la acetil CoA carboxilasa; el palmitoil CoA la inhibe	El malonil CoA inhibe la CAT I
Control hormonal	La insulina activa la acetil CoA carboxilasa; la adrenalina y el glucagón la inhiben	La adrenalina y el glucagón activan la lipasa; la insulina la inhibe
Producto	Palmitato	Acetil CoA

fallecimiento de algunos afectados por el síndrome de la muerte súbita del lactante (muerte en la cuna).

### Enfermedad de los vómitos jamaicanos

Se cree debida a la ingestión de fruta inmadura que crece en un árbol autóctono de Jamaica. El fruto contiene una toxina, la hipoglicina, que es un aminoácido no habitual que inhibe la acil graso CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena corta y media. Ello produce una inhibición de la  $\beta$ -oxidación y, por tanto, se produce en su lugar la oxidación de la glucosa. Cuando se agotan las reservas de glucógeno sobreviene la hipoglucemia.

- Un precursor de los cinco tipos principales de hormonas esteroideas: progestágenos, estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralcorticoides.
- Un precursor de los ácidos biliares y de la vitamina D.

Por tanto, el organismo requiere un aporte continuo de colesterol.

### Fuentes del colesterol

El colesterol puede obtenerse a partir de la dieta o bien ser sintetizado endógenamente por el organismo. Existen mecanismos reguladores que tratan de equilibrar la cantidad de colesterol que el organismo almacena diariamente tanto con la ingestión dietética como con la cantidad excretada en la bilis, o como sales biliares para facilitar el control del nivel de colesterol plasmático. El fracaso de este mecanismo de control puede dar lugar a una elevación del colesterol plasmático y a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

## Metabolismo del colesterol

### Papel del colesterol en el organismo

El colesterol desempeña muchas funciones en el organismo, incluyendo el ser:

- Un componente esencial de las membranas celulares.



## Síntesis del colesterol

El colesterol es una molécula esteroidea de 27 carbonos. Los 27 átomos de carbono del colesterol provienen del acetil CoA. Se trata de uno de los grandes grupos de compuestos derivados del grupo isopreno de cinco carbonos (otros incluyen la ubiquinona y las vitaminas A, E y K). La manera más sencilla de apreciar la síntesis del colesterol es dividirla en dos estadios (fig. 4.17):

- **Estadio I:** formación de la unidad de isopreno, isopentenil pirofosfato (IPP). Se forma por la condensación de tres moléculas de acetil CoA para dar 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), seguido por la pérdida de  $\text{CO}_2$ .
- **Estadio II:** condensación progresiva de las unidades de isopreno para formar colesterol. Se ligan seis unidades de cinco carbonos de isopreno para formar escualeno (30 átomos de carbono), que se cicla para formar lanosterol, del que se deriva el colesterol.

### Localización

El colesterol se sintetiza en la mayoría de los tejidos (excepto en los glóbulos rojos), pero el lugar principal es el hígado.

### Zona

En el citosol celular, aunque algunas de las enzimas se encuentran en el retículo endoplásmico.

A continuación veremos con más detalle estos estadios, que se ilustran con claridad en la figura 4.17.

## Estadio I: formación de IPP

### 1. Formación de HMG CoA a partir del acetil CoA

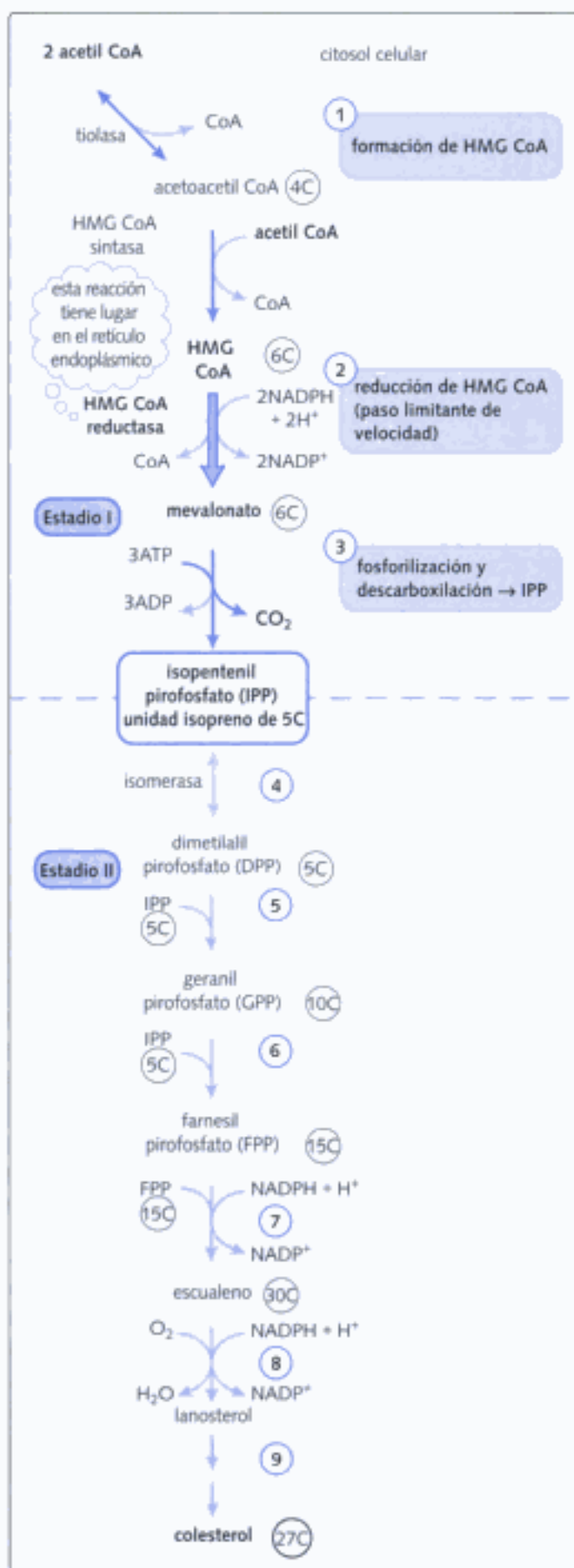
Esto acontece en dos pasos:

- Dos moléculas de acetil CoA se condensan para formar acetoacetil CoA (4C).
- La HMG CoA sintasa cataliza la adición de una tercera molécula de acetil CoA para formar HMG CoA (6C).

El HMG CoA también es un producto intermedio en la síntesis de cuerpos cetónicos. Sin embargo, la formación de cuerpos cetónicos tiene lugar en la mitocondria, mientras que las reacciones de síntesis de colesterol se producen en el citosol celular. Por tanto, el hígado contiene dos isoenzimas de la HMG CoA sintasa: una enzima citosólica para la síntesis del colesterol y otra mitocondrial para la formación de los cuerpos cetónicos.

### 2. Reducción del HMG CoA a ácido mevalónico (mevalonato)

Éste es el paso irreversible que limita la velocidad de síntesis del colesterol y, de este modo, la zona de



**Fig. 4.17** Síntesis del colesterol. Esta vía de múltiples pasos se divide en dos estadios (los números se refieren a los del texto).





control más importante. La enzima HMG CoA reductasa se encuentra en el retículo endoplásmico y requiere NADPH como agente reductor.

### 3. Fosforilación y descarboxilación de mevalonato a IPP

El mevalonato se convierte en IPP en tres reacciones que precisan tres moléculas de ATP. Las dos primeras reacciones son fosforilaciones, formándose el producto intermedio 5-pirofosfomevalonato (no se muestra en la fig. 4.17), que a continuación se descarboxila para formar isopentenil pirofosfato (IPP).

### Estadio II: condensación progresiva de unidades de isopreno para formar colesterol

#### 4. Isomerización del IPP para dar dimetilalil pirofosfato

Las unidades de cinco carbonos de isopreno se van ligando paso a paso, tal como muestra la figura 4.17.

#### 5. El IPP y el dimetilalil pirofosfato se condensan para formar el geranil pirofosfato, de diez carbonos

#### 6. Otro IPP se condensa con geranil pirofosfato para formar farnesil pirofosfato, de quince carbonos

#### 7. La escualeno sintasa cataliza la condensación reductora de dos moléculas de farnesil pirofosfato, formando la molécula de treinta carbonos, escualeno

Las tres reacciones de condensación (5, 6 y 7) liberan pirofosfato (que «dirige» las reacciones), haciéndolas favorables.

#### 8. Ciclación de escualeno a lanosterol (30C) mediante la escualenomonooxigenasa

#### 9. Conversión de lanosterol a colesterol

No se conoce la vía exacta, pero se piensa que consta de unos 20 pasos! Básicamente, se eliminan tres grupos metilo para producir una molécula de 27 carbonos, seguido por la migración del doble enlace a la posición  $\Delta^5$  para producir colesterol (fig. 4.18).

### Regulación de la síntesis de colesterol

Dicha regulación es necesaria para evitar la elevación de los niveles del colesterol plasmático, lo que podría conducir al depósito de colesterol en las paredes de las arterias y a la formación de placas ateroscleróticas. Ciertamente, el lugar de control primario es la

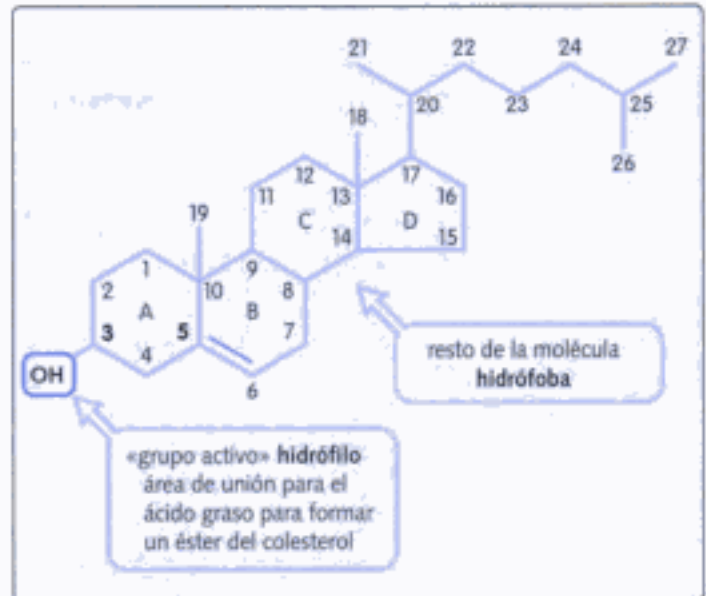


Fig. 4.18 Estructura del colesterol.

enzima limitante de la velocidad de la reacción HMG CoA reductasa (fig. 4.19).

### Inhibición por el producto

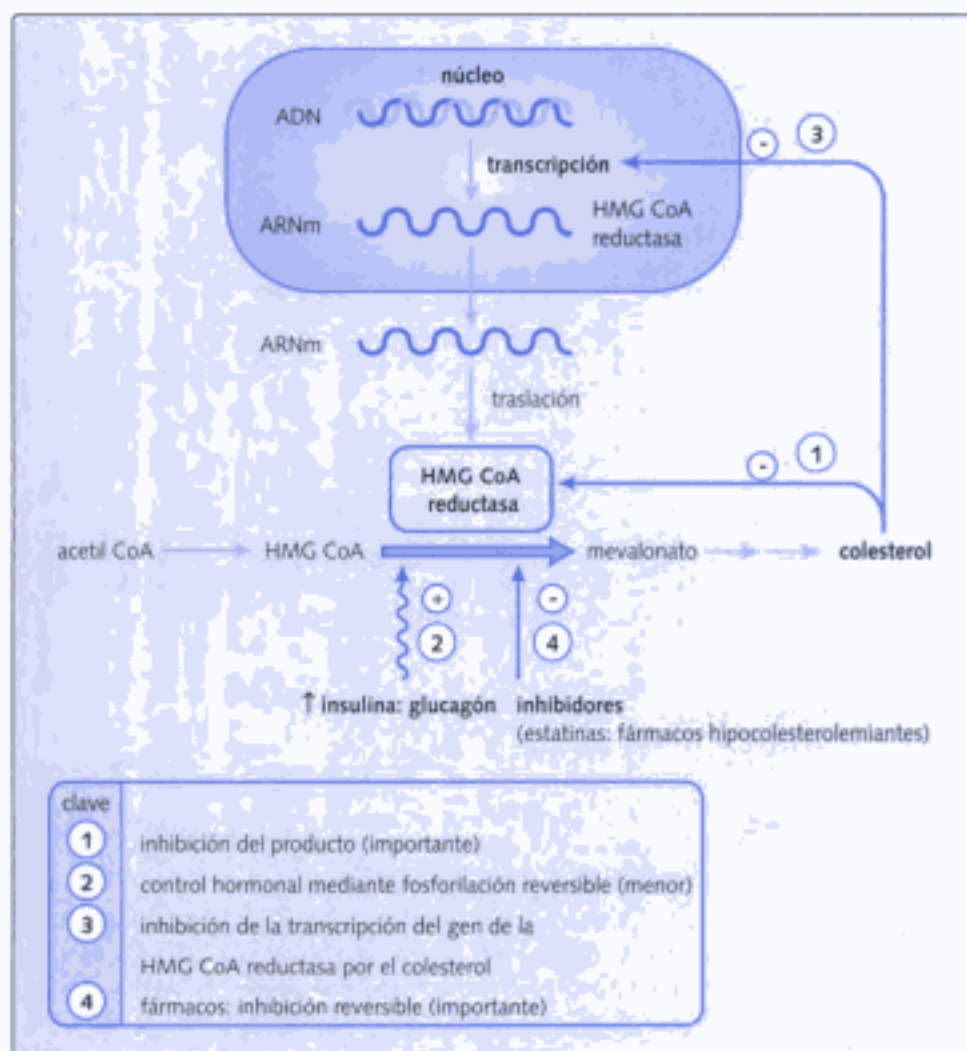
La HMG CoA reductasa es inhibida alostéricamente por el colesterol. La inhibición de la HMG CoA reductasa es el mecanismo de acción de los fármacos que inhiben la síntesis de colesterol (estatinas).

### Regulación hormonal a corto plazo

- La HMG CoA reductasa también está regulada por una fosforilación reversible hormono-dependiente por un mecanismo similar al de la glucógeno sintasa (v. fig. 2.34) y la acetil CoA carboxilasa.
- El glucagón activa una proteína cinasa AMPc-dependiente que fosforila reversiblemente la HMG CoA reductasa, inhibiéndola, por lo que disminuye la velocidad de síntesis del colesterol.
- La insulina desfosforila la enzima, lo que produce su activación y un aumento de la síntesis de colesterol.

### Regulación a largo plazo de la HMG CoA reductasa

- Éste es el mecanismo de control más importante.
- La cantidad de colesterol, tanto dietético como endógeno, captado por las células afecta a la cantidad de HMG CoA reductasa sintetizada.
- Un nivel alto de colesterol en las células origina una disminución de la velocidad de transcripción del gen de la HMG CoA reductasa, inhibiéndolo, lo que produce una reducción de la síntesis del colesterol.



**Fig. 4.19** Control de la HMG CoA reductasa. Esta enzima no sólo está influida por el colesterol como su producto de manera alostérica, sino que también depende del colesterol al producir éste una regulación por disminución de la transcripción de HMG CoA reductasa, que cataliza el paso de la síntesis del colesterol limitante de la velocidad.

El aumento de los niveles intracelulares de colesterol también suprime la síntesis de los receptores del mismo, con lo que resulta una disminución de la captación de colesterol por la célula. Una concentración baja de colesterol intracelular estimula la síntesis de receptores. Éste es el mecanismo más importante de regulación de los niveles de colesterol plasmático.

### «Empaquetado» del colesterol

La mayoría del colesterol de la sangre se encuentra en forma de ésteres de colesterol formados por la adición de un ácido graso al grupo OH de C3 (v. fig. 4.18). La esterificación hace que el colesterol sea más hidrófobo, capacitándolo para ser «empaquetado» y almacenado fácilmente. Dos sistemas enzimáticos son responsables de la esterificación del colesterol (los números se refieren a los de la fig. 4.20):

1. En las células:

- Si el colesterol captado o sintetizado por las

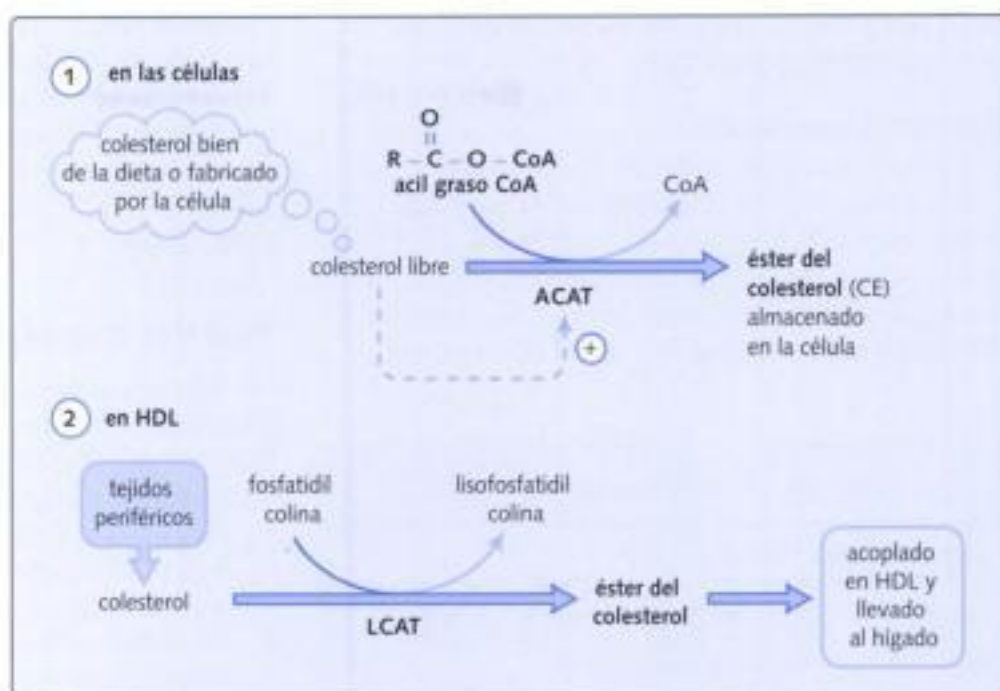
células no se necesita de manera inmediata es esterificado por la acil CoA: colesterol acil transferasa (ACAT).

- La ACAT transfiere un ácido graso de un acil graso CoA al colesterol, formando un éster de colesterol que puede ser almacenado en la célula.
2. En las lipoproteínas de alta densidad:
- Una enzima similar, la lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT), se encuentra asociada con las lipoproteínas de alta densidad (HDL).
  - La HDL se encarga de recoger el colesterol libre de los tejidos periféricos y de transportarlo al hígado; o sea, actúa como un «basurero» del colesterol.
  - La LCAT cataliza la transferencia de un ácido graso de los fosfolípidos, la fosfatidilcolina, al colesterol.
  - Entonces, la HDL transporta los ésteres del colesterol al hígado para ser reutilizados o excretados.

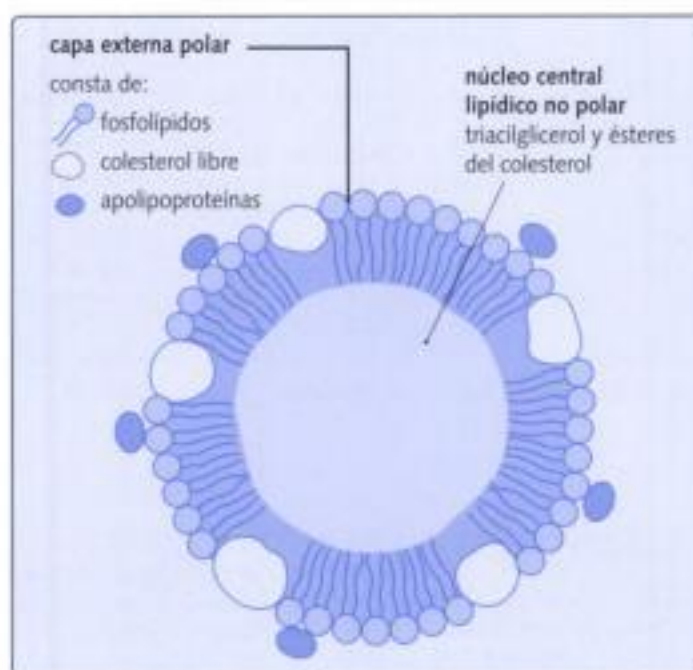




**Fig. 4.20** Hay dos sistemas enzimáticos responsables de la esterificación del colesterol: acil CoA:colesterol acil transferasa en las células y lecitina colesterol acil transferasa en HDL (v. texto de la pág. 77).



En pacientes con un nivel elevado de colesterol plasmático (hipercolesterolemia), el tratamiento incluye medicamentos que inhiben reversiblemente la HMG CoA reductasa. Por tanto, estos fármacos, conocidos como estatinas disminuyen la velocidad de la síntesis del colesterol por las células. Las células compensan los niveles bajos de colesterol incrementando la síntesis y, de este modo, el número de receptores de colesterol en su superficie. Esto aumenta la captación de colesterol por las células y, en consecuencia, reduce el colesterol plasmático.



**Fig. 4.21** La estructura básica de una partícula lipoproteica consta de un núcleo central lipídico no polar, que contiene triacilglicerol (TG) y ésteres del colesterol, rodeado de una capa externa polar de fosfolípidos, colesterol libre y proteínas conocidas como apolipoproteínas.

## Transporte de lípidos

### Lipoproteínas

Los lípidos son insolubles en solución acuosa y, por tanto, son transportados en plasma asociados con proteínas, formando lipoproteínas (fig. 4.21). La función de las lipoproteínas es tanto solubilizar a los lípidos como proporcionarles un sistema de transporte eficaz. Si el sistema falla, la concentración plasmática de lípidos aumenta. A largo plazo, un nivel elevado de colesterol en plasma se asocia con un incremento del riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Algunas apolipoproteínas sólo están débilmente asociadas con complejos lipoproteicos, por lo que la transferencia entre ellas es fácil. Tienen una serie de funciones, incluyendo actuar:

- Como sitios de reconocimiento o ligandos para los receptores.
- Desempeñando un papel estructural.
- Como activadores o como coenzimas de las enzimas implicadas en el metabolismo lipídico.



En la figura 4.22 se resumen las funciones de las principales apolipoproteínas.

### Tipos de lipoproteínas

Hay cinco clases principales de lipoproteínas: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). Se clasifican en orden creciente de densidad, siendo los QM los de menor densidad y las HDL las de más

Funciones de las principales apolipoproteínas	
Apolipoproteína	Función
A-I	Activa la lecitina colesterol acil transferasa
A-II	Activa la lipasa hepática
B-48	Quilomicrones (QM) estructurales
B-100	Estructural; se une al receptor apoB/E (LDL) aumenta la captación de colesterol
C-I	Cofactor de la lecitina colesterol acil transferasa
C-II	Activa la lipoproteína lipasa
C-III	¿Inhibe la lipoproteína lipasa?
E	Se une al receptor apoB/E (LDL) y aumenta la captación de LDL y de partículas remanentes incluidos los QM remanentes

Fig. 4.22 Funciones de las principales apolipoproteínas.

elevada densidad. Recuerda, la proteína es más densa que el lípido, por lo que las HDL con la mayor densidad deben de contener más proteínas. Las lipoproteínas difieren en su composición, tamaño, función y en las apolipoproteínas presentes en su superficie. En la figura 4.23 se resumen estas propiedades.

### Vías del transporte de lípidos

Los lípidos pueden obtenerse a partir de la dieta (exógenos) o ser sintetizados por el organismo (endógenos). Hay dos vías distintas para el transporte de lípidos en el organismo:

- Vía exógena: los quilomicrones transportan los lípidos de la dieta, absorbidos en el intestino, hasta los tejidos (fig. 4.24).
- Vía endógena: las VLDL, IDL y LDL forman una cascada continua. Las VLDL transportan el triacilglicerol sintetizado endógenamente desde el hígado hasta los tejidos (fig. 4.25).

Ahora podemos considerar estas vías con más detalle.

#### Vía exógena (los números se refieren a los de la fig. 4.24)

##### 1. Formación de QM

Los QM se forman en las células de la mucosa intestinal a partir de la grasa de la dieta. Contienen principalmente triacilglicerol con algo de colesterol y de apolipoproteína B-48. A estos QM recién formados se les denomina QM nacientes.

Clasificación y propiedades de las lipoproteínas				
Clase	Composición principal	Diámetro (nm)	Fuente y función	Principales apolipoproteínas
QM	90% triacilglicerol	500	Transporte de triacilglicerol dietético	A-I, II, B-48, C-I, II, III, E
VLDL	65% triacilglicerol	43	Transporte del triacilglicerol sintetizado endógenamente desde el hígado hasta los tejidos periféricos	B-100, C-I, II, III, E
IDL	35% fosfolípidos 25% colesterol	27	Formada por la degradación parcial de VLDL, precursora de LDL	B-100, C-III, E
LDL	50% colesterol 25% proteínas	22	Formada por la degradación de IDL; transporta colesterol a los tejidos de la periferia	B-100
HDL	55% proteínas 25% fosfolípidos	8	Formada en hígado; 2 func. principales: • transporte del colesterol reverso elimina el colesterol «usado» de los tejidos y lo acarrea al hígado; «basurero del colesterol» • proporciona apolipoproteínas C-II y E para quilomicrones y VLDL	A-I, II, C-I, II, III, D, E

Fig. 4.23 Clasificación y propiedades de las lipoproteínas.



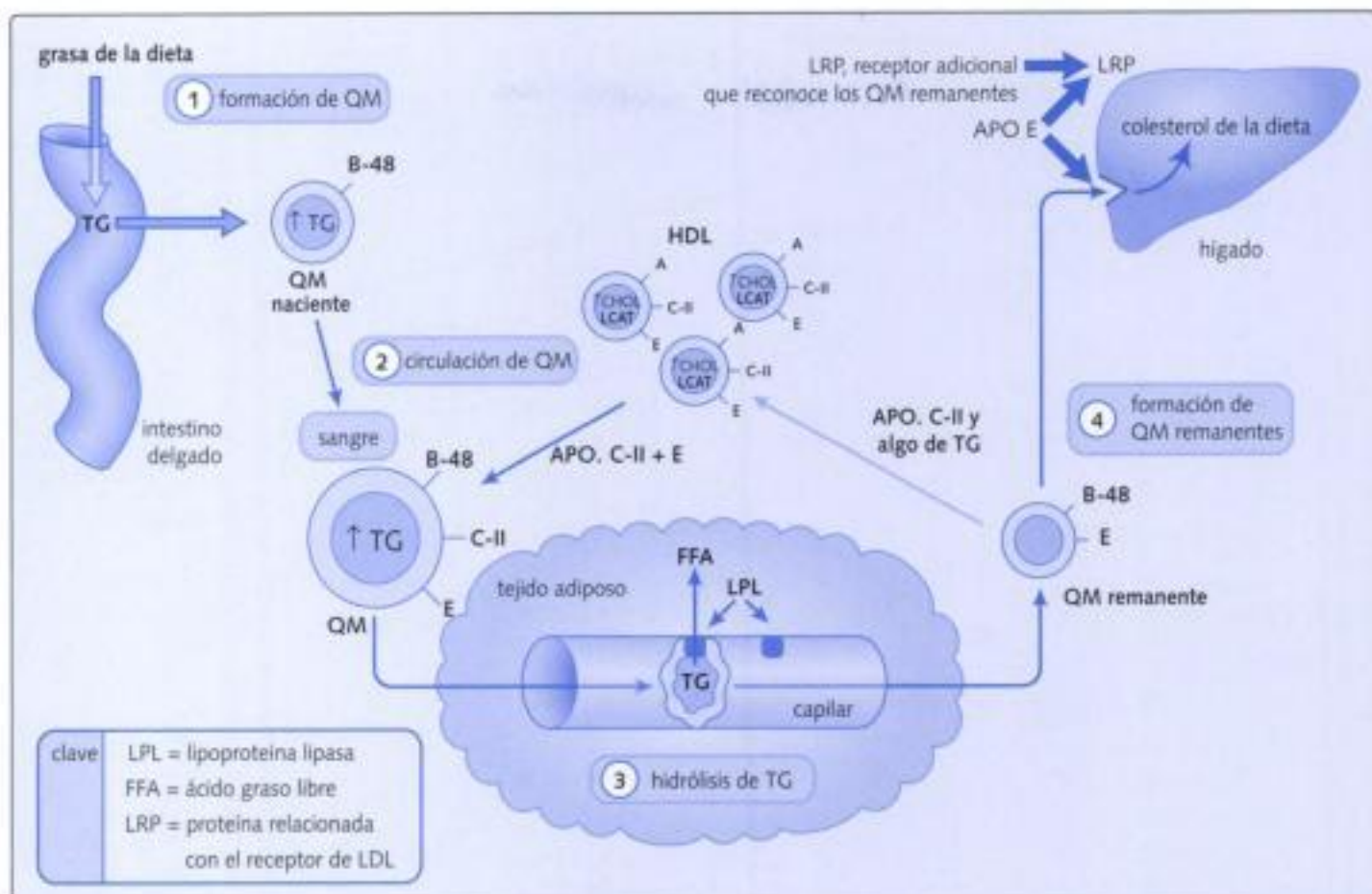


Fig. 4.24 Vía exógena del transporte de lípidos (los números se refieren al texto).

## 2. Circulación de QM

Los QM nacientes viajan por el sistema linfático para entrar en la sangre a través del conducto torácico. Cuando alcanzan la sangre adquieren las apolipoproteínas C-II y E de las HDL.

## 3. Hidrólisis del triacilglicerol

Los QM son transportados por la sangre hasta los tejidos, como el tejido adiposo y el músculo. Al pasar a través de los capilares de los tejidos la enzima lipoproteína lipasa, que se encuentra en la superficie luminal del endotelio capilar, es activada por la apolipoproteína C-II de los QM. La lipoproteína lipasa hidroliza el contenido de triacilglicerol de los QM para dar glicerol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos son captados por las células bien para su oxidación o bien para sintetizar de nuevo triacilglicerol.

## 4. Formación de remanentes de QM

La eliminación de triacilglicerol resulta en una partícula de remanente de QM mucho más pequeña. La apolipoproteína C-II vuelve a la HDL. Las apolipoproteínas B-48 y E son reconocidas por los receptores de remanentes en las células hepáticas y los remanentes de QM son captados por el hígado y degradados (v. fig. 4.19).

## Vía endógena (los números se refieren a los de la fig. 4.25)

El hígado es el principal lugar para la síntesis de lípidos.

### 1. Ensamblaje de las VLDL

Las VLDL se sintetizan en el hígado, principalmente a partir de triacilglicerol, liberándose como partículas de VLDL nacientes que contienen apolipoproteínas de superficie B-100. Como los QM, las VLDL adquieren apolipoproteínas C-II y E de las HDL. Las VLDL transportan triacilglicerol endógeno a los tejidos de la periferia.

### 2. Hidrólisis por la lipoproteína lipasa (LPL) en los tejidos

La lipoproteína lipasa elimina triacilglicerol del mismo modo que para los QM. La VLDL se hace más pequeña y más densa (VLDL remanente). El colesterol liberado por estos remanentes contribuye a la inhibición de la HMG CoA reductasa, con la consiguiente disminución de la síntesis hepática de colesterol.

### 3. Formación de IDL y LDL

Parte de triacilglicerol, fosfolípidos y apolipoproteína C-II se transfiere a la HDL, convirtiendo la VLDL en IDL más densa. Los ésteres

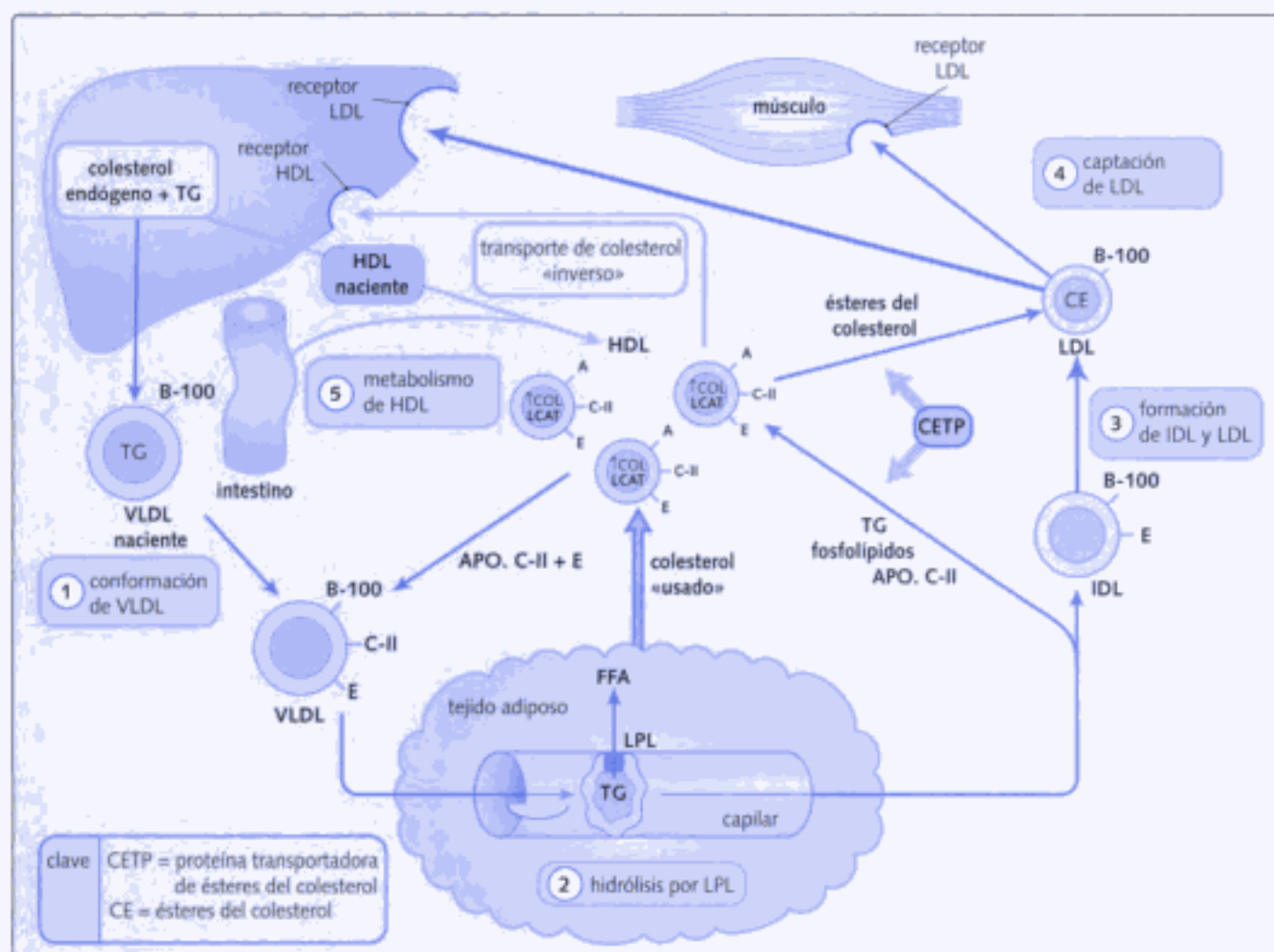


Fig. 4.25 Vía endógena del transporte de lípidos (los números se refieren al texto).

del colesterol son transferidos de HDL a IDL en intercambio por triacilglicerol y fosfolípidos mediante la proteína de transferencia de ésteres del colesterol (PTEC). Algo de la IDL es captado por el hígado a través de receptores que reconocen tanto a la apolipoproteína B como a la E en la superficie de la IDL (no se muestra en la fig. 4.25), pero el resto forma LDL (debes observar que el famoso receptor de LDL es en realidad un receptor de apoB/E).

#### 4. La LDL proporciona colesterol para los tejidos periféricos

La LDL se liga a los receptores de LDL en las membranas celulares y se interioriza mediante endocitosis mediada por receptores. El receptor de la LDL reconoce la apolipoproteína B-100 en la LDL. Las enzimas lisosómicas hidrolizan LDL, liberando colesterol libre al interior de la célula.

#### 5. Metabolismo de la HDL

La HDL se fabrica en el hígado y tiene dos funciones principales:

- Acepta el colesterol libre «usado» de los tejidos periféricos y de las lipoproteínas y lo esterifica mediante la acción de la LCAT (v. fig. 4.20). Los ésteres del colesterol formados son transferidos a las VLDL o IDL para formar LDL o son llevados de nuevo al hígado mediante el «transporte inverso del colesterol».
- La HDL también proporciona apolipoproteínas para otras lipoproteínas (QM y VLDL), como ya se ha descrito.

#### Efectos del colesterol en el interior de las células

El colesterol inhibe la actividad de la HMG CoA reductasa y, por tanto, la síntesis del colesterol. Para ello, actúa inhibiendo el producto, así como inhibiendo la transcripción del gen de la HMG CoA reductasa (v. fig. 4.19). El colesterol también inhibe la síntesis del receptor de la LDL. Un aumento de la concentración del colesterol en la célula provoca una disminución en la síntesis de receptores de LDL, disminuyendo la velocidad de transcripción del gen del receptor de LDL. Por tanto, la captación de colesterol queda limitada.





Mientras que un incremento del LDL-colesterol es perjudicial, el aumento del HDL-colesterol tiene un efecto protector porque elimina colesterol antiguo, transportándolo al hígado para su degradación y excreción. Se sabe que uno o dos vasos de vino tinto al día aumentan los niveles de HDL. Por desgracia, esto sólo se ve con uno o dos vasos, ¡de modo que la mayoría de la gente no notará dicho efecto beneficioso!

Si las células no requieren colesterol de manera inmediata, la enzima ACAT esterifica

colesterol para ser almacenado en las células (v. fig. 4.20).

## Alteraciones del metabolismo y del transporte lipídicos

Las dislipemias son un grupo de enfermedades originadas por un defecto en un estadio en el curso de la formación, del transporte o de la degradación de las lipoproteínas (fig. 4.26). El resultado es el acúmulo de lípidos en la sangre y, la mayor parte de las veces, el incremento del riesgo de padecer aterosclerosis (coronariopatía, ictus y enfermedad vascular periférica). Habitualmente, los trastornos se presentan a consecuencia de un déficit de:

- Una enzima, como, por ejemplo, en el déficit de LPL.

Trastornos del metabolismo de los lípidos: dislipemias (hiperlipemias)

Tipo	Nombre	Causa	Efecto sobre las lipoproteínas
I	Déficit familiar de LPL o déficit de apo C-II autosómica recesiva	Actividad LPL disminuida o ausente	El aumento de QM produce un suero lechoso, el incremento de triacilglicerol puede originar una pancreatitis aguda
IIa	Hipercolesterolemia familiar autosómica dominante (1:500)	Déficit o ausencia total de receptores LDL (ocasionalmente causada por un defecto en la apolipoproteína B-100)	Captación de LDL por los tejidos disminuida y concentración de colesterol en plasma aumentada los homocigotos no tienen receptores y fallecen en la infancia por enfermedad coronaria
IIb	Dislipemia familiar combinada autosómica dominante	Producción excesiva de apolipoproteína B por el hígado	El aumento de secreción de VLDL conduce al aumento de LDL (incremento del colesterol y del triacilglicerol plasmáticos)
III	Dislipemia remanente (dis-β-lipoproteinemia familiar)	Apolipoproteína E anómala disminución del aclaramiento hepático del remanente	IDL aumentada; mayor riesgo de enfermedad vascular periférica y de coronariopatía
IV	Hipertrigliceridemia familiar: forma leve	Hiperproducción hepática de VLDL	VLDL aumentada
V	Hipertrigliceridemia familiar: forma grave	Hiperproducción hepática de VLDL	Aumento de VLDL y de QM

**Fig. 4.26** Trastornos del metabolismo de los lípidos: dislipemias (hiperlipemias).



Principales fármacos para controlar el metabolismo de los lípidos	
Fármaco	Mecanismo de acción
<b>Estatinas:</b> simvastatina, lovastatina	Inhiben la <b>HMG CoA reductasa</b> , con menor síntesis de colesterol; las células compensan los niveles más bajos incrementando la síntesis de receptores de LDL, lo que da como resultado una mayor captación de colesterol y, por tanto, un menor colesterol plasmático
<b>Fibratos:</b> bezafibrato, gemfibrozilo	Activan la LPL (efecto principal), reduciendo los TG plasmáticos; suprimen ligeramente la HMG CoA reductasa, reducen la síntesis de apo-B y aumentan la de apo-A
<b>Resinas de intercambio aniónico:</b> colestiramina, colestipol	Ligan los ácidos biliares del tracto gastrointestinal, evitando su reabsorción y disminuyendo los niveles plasmáticos de LDL
<b>Ácido nicotínico</b>	Disminuye la producción de VLDL por el hígado, y de LDL; aumenta la actividad LPL, lo que conduce a un descenso del triacilglicerol
<b>Aceite de pescado</b>	Aumenta la concentración de ácidos grasos poliinsaturados; reduce la síntesis de triacilglicerol en el hígado

Fig. 4.27 Principales fármacos utilizados para controlar el metabolismo de los lípidos.

- Una apolipoproteína, como sucede en el déficit de la apolipoproteína C-II.
- Un receptor, como el receptor de LDL.

## Las dislipemias

Es un grupo de trastornos hereditarios del metabolismo de los lípidos. También se denomina hiperlipemias, pero resulta más correcto hablar de dislipemias porque en algunos casos el trastorno consiste en una disminución del nivel de una lipoproteína (como HDL).

En la figura 4.26 se muestra la clasificación de estas enfermedades, basada en la clasificación de Fredrickson, aunque ésta casi no se utiliza en la práctica clínica. La forma de clasificación más correcta divide estos procesos en hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias y trastornos mixtos.

Aquí se consideran las principales características clínicas de las dislipemias más importantes. Existen dos formas complementarias de tratar estos trastornos: dieta y/o fármacos. La figura 4.27 resume los fármacos más utilizados en el control del metabolismo lipídico.

### Déficit familiar de lipoproteína lipasa o apolipoproteína-C2 (tipo I)

Enfermedad rara, autosómica recesiva, que se debe a una deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) o de la apolipoproteína-C2, necesaria para activar la LPL. El resultado es la incapacidad de eliminar quilomicrones del torrente sanguíneo, por lo que

Características clínicas y diagnóstico de la hiperlipemia tipo I		
Características clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
<b>Presente en niños con:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• xantomas eruptivos</li> <li>• lipemia retinalis y trombosis de la vena central de la retina</li> <li>• dolor abdominal recidivante</li> <li>• riesgo de pancreatitis</li> <li>• hepatosplenomegalia</li> </ul>	Basado en la presencia de niveles elevados de quilomicrones en muestras basales de plasma conservadas durante la noche  Por la mañana, capa blanca encima de la muestra debido a los quilomicrones, que flotan como crema	Depende de la concentración de triglicéridos en el suero: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;2 mmol/l = normal</li> <li>2-4 mmol/l = problema menor; comprobar otros factores de riesgo</li> <li>&gt;4 mmol/l = requiere tratamiento (dieta o dieta y fármacos)</li> </ul>

Fig. 4.28 Características clínicas y diagnóstico de la hiperlipemia tipo I, déficit de LPL familiar (es muy rara).

también se la denomina quilomicronemia familiar. En la figura 4.28 pueden verse sus principales características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

### Hipercolesterolemia familiar (HF) (tipo IIa)

La HF es el trastorno hereditario de los lípidos más frecuente y que genera los resultados más devastadores. Es una enfermedad autosómica dominante, con una prevalencia de 1:500 (0,2%) para los heterocigotos y de 1:10<sup>6</sup> para los homocigotos. En la mayoría de los casos (95%), el origen es un defecto en el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL): existe una disminución real en el número de receptores o los receptores no funcionan bien (p. ej., si se produce una mutación en la zona de unión apo-B100). Un número menor de pacientes (5%) tienen una molécula apo-B100 defectuosa. Todos los pacientes presentan un defecto en la captación de LDL, lo que produce un aumento de la concentración de LDL en plasma.

En los homocigotos no hay receptores LDL, lo que ocasiona una elevación muy importante del colesterol plasmático, que llega a 20 mmol/l. Ello produce un masivo depósito de colesterol en las paredes arteriales y en la piel. Estos pacientes suelen desarrollar cardiopatía isquémica en la infancia y, si no se les trata, rara vez logran sobrevivir hasta la edad adulta.

En la figura 4.29 se comentan las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la HF. El pronóstico es malo para los homocigotos. A corto plazo, la plasmáfesis, si se hace con regularidad, obtiene éxito. El trasplante hepático ofrece la posibilidad de curación. En los heterocigotos el





Características clínicas de la HF

Características clínicas	Diagnóstico y tratamiento
<b>Homocigotos:</b> Xantomas tendinosos: engrosamiento del tendón de Aquiles y xantomas sobre los tendones de los extensores de los dedos Xantelesmas: depósitos grasos blanco-amarillentos en piel de los párpados Arco senil prematuro: borde blanco fino alrededor del iris del ojo	<b>Diagnóstico:</b> colesterol basal >16 mmol/l <b>Tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta: muy baja en colesterol y grasas saturadas</li> <li>• fármacos: estatinas, resinas ligadoras de colesterol, ácido nicotínico (v. fig. 4.27)</li> <li>• lipoproteínas de baja densidad eliminadas por plasmaféresis</li> <li>• trasplante hepático</li> <li>• tratamiento génico: ensayos clínicos en curso</li> </ul>
<b>Heterocigotos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• como la anterior, pero menos grave</li> <li>• puede no tener signos físicos</li> </ul>	<b>Diagnóstico:</b> colesterol basal >8 mmol/l <b>Tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta</li> <li>• fármacos</li> </ul>

**Fig. 4.29** Características clínicas de la hipercolesterolemia familiar.

pronóstico es razonable; tras el tratamiento los pacientes tienden a desarrollar cardiopatía isquémica antes que la población general, por lo que necesitan tratamiento hipolipemiante.

No hay que confundir la hipercolesterolemia familiar con la forma poligénica, la hipercolesterolemia común.

### Hiperlipemia familiar combinada (tipo IIb)

La hiperlipemia familiar combinada es relativamente frecuente, con una prevalencia de 1:300. La base genética no está clara, pero es probable que sea autosómica dominante. La anomalía consiste en hiperproducción de apolipoproteína-B, lo que aumenta la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el hígado, dando lugar a un aumento de LDL en plasma. Habitualmente, tanto el colesterol como los triglicéridos están elevados (fig. 4.30).

### Hiperlipemia de remanentes

#### (disbetalipoproteinemia familiar) (tipo III)

La hiperlipemia de remanentes (disbetalipoproteinemia familiar) es rara, con una prevalencia de 1:10.000. Se produce por la herencia de una molécula de apolipoproteína-E anormal. La consecuencia es el mayor acúmulo de remanentes IDL en la sangre. Los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Las características clínicas son la aparición de xantomas en los pliegues palmares (que pueden

Características clínicas y diagnóstico de la hiperlipemia combinada familiar

Características clínicas	Diagnóstico y tratamiento
Suelen presentar signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• xantelasma</li> <li>• arco senil</li> </ul>	<b>Diagnóstico:</b> ↑ Lipoproteínas de baja densidad y ↑ triacilglicerol (triglicéridos; TG) antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz el propósito del tratamiento es reducir el colesterol <5 mmol/l y TG <2 mmol/l <b>Tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta</li> <li>• los fibratos reducen colesterol y TG y ↑ lipoproteínas de alta densidad</li> </ul>

**Fig. 4.30** Características clínicas y diagnóstico de la hiperlipemia combinada familiar.

considerarse como razonablemente diagnósticos) y xantomas tuberosos en rodillas y codos.

El diagnóstico se basa en la determinación de unos niveles elevados de colesterol total y triglicéridos, y en la electroforesis del suero, en la que aparece una «banda β» ancha por el exceso de remanentes de IDL (v. fig. 11.13).

### Hipertrigliceridemia familiar (tipos IV y V)

#### Tipo IV

Es la forma leve de hipertrigliceridemia. La prevalencia es 1:600. Se trata de una enfermedad autosómica dominante producida por un aumento de la síntesis de VLDL por el hígado, incrementándose su nivel plasmático.

#### Tipo V

Es la forma grave de la hipertrigliceridemia. En su etiología también están implicados otros factores de riesgo, como obesidad y alcoholismo, causando un aumento del VLDL y de los quilomicrones en el plasma.

### Características clínicas

Los signos físicos sólo aparecen en la forma grave, por ejemplo xantomas eruptivos y lipemia de la retina. El triacilglicerol plasmático está muy elevado y suele acompañarse de niveles plasmáticos altos de colesterol. El aumento de la concentración de triacilglicerol se asocia a un incremento del riesgo de pancreatitis.

### Tratamiento

El tratamiento es dietético con el objetivo de reducir peso corporal y modificar cualquier factor de riesgo coexistente, como alcohol, diabetes u obesidad. El tratamiento farmacológico incluye los fibratos,





derivados del ácido nicotínico, que disminuyen la síntesis de VLDL, y los aceites de pescado.

### Hipercolesterolemia común

Incluye a pacientes que tienen elevados niveles de colesterol sérico, pero no hipercolesterolemia familiar. Es de herencia poligénica, es decir, influenciada por varios genes. El colesterol del plasma no aparece tan alto como en la hipercolesterolemia familiar y está influido por el ambiente (p. ej., por la dieta). El tratamiento dietético exclusivo suele conseguir éxito.



La adaptación metabólica a la inanición, al ejercicio y a la diabetes es una pregunta de examen muy típica. El uso de los cuerpos cetónicos como combustible es sólo uno de los mecanismos de adaptación. Debes conocer qué combustibles se emplean y por qué.

## Cuerpos cetónicos y cetogénesis

### Función de los cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos, a saber, el ácido acetoacético, el ácido 3-hidroxibutírico y la acetona, proporcionan un combustible alternativo para las células y se producen a niveles bajos de manera continua. Sin embargo, sólo se producen en cantidades significativas durante situaciones adversas como la inanición, el ejercicio intenso prolongado o la diabetes mal controlada. Un incremento importante de los cuerpos cetónicos causa acidosis (reducción del pH).

#### Inanición

Durante el ayuno el cerebro utiliza solamente glucosa como fuente de energía, dado que los ácidos grasos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. En situaciones de ayuno prolongado el cerebro se adapta para emplear cuerpos cetónicos como combustible principal debido a que son solubles y, por tanto, pueden cruzar la barrera hematoencefálica. Esto disminuye la necesidad de glucosa que, durante la inanición, cuando se han agotado las reservas de glucógeno, proviene de la degradación de las proteínas musculares, dando aminoácidos que, a continuación, son oxidados a glucosa por la gluconeogénesis. Por tanto, el uso de cuerpos cetónicos como combustible ahorra glucosa y conserva las proteínas musculares. En el ayuno

prolongado la producción de cuerpos cetónicos suele controlarse normalmente de manera que su velocidad de formación es igual a la de utilización. Esto evita la acumulación de cuerpos cetónicos ácidos, por lo que el pH de la sangre se mantiene dentro de los límites normales.

#### Diabetes

En la diabetes bien controlada los tejidos reciben un aporte adecuado de glucosa y la producción de cuerpos cetónicos es mínima. La diabetes gravemente descompensada da lugar a la producción masiva de cuerpos cetónicos ácidos, hasta el punto de que la velocidad de formación es mucho mayor que la de utilización, lo que puede conducir a cetoacidosis grave con compromiso vital al exceder la acumulación de iones hidrógeno la capacidad de tampón de la sangre.

### Síntesis de cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos se forman a partir del acetyl CoA, proviniendo principalmente de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos (fig. 4.31).

#### Localización

Mitocondria hepática.

#### Vía

La síntesis de los cuerpos cetónicos (cetogénesis) es un proceso de cinco pasos que se ilustra en la figura 4.31. Se condensan tres moléculas de acetyl CoA para formar HMG CoA, que a continuación se escinde para dar acetoacetato. Las dos primeras reacciones son las mismas que para la síntesis del colesterol, pero los cuerpos cetónicos se forman en la mitocondria, mientras que el colesterol se sintetiza en el citosol (v. fig. 4.17).

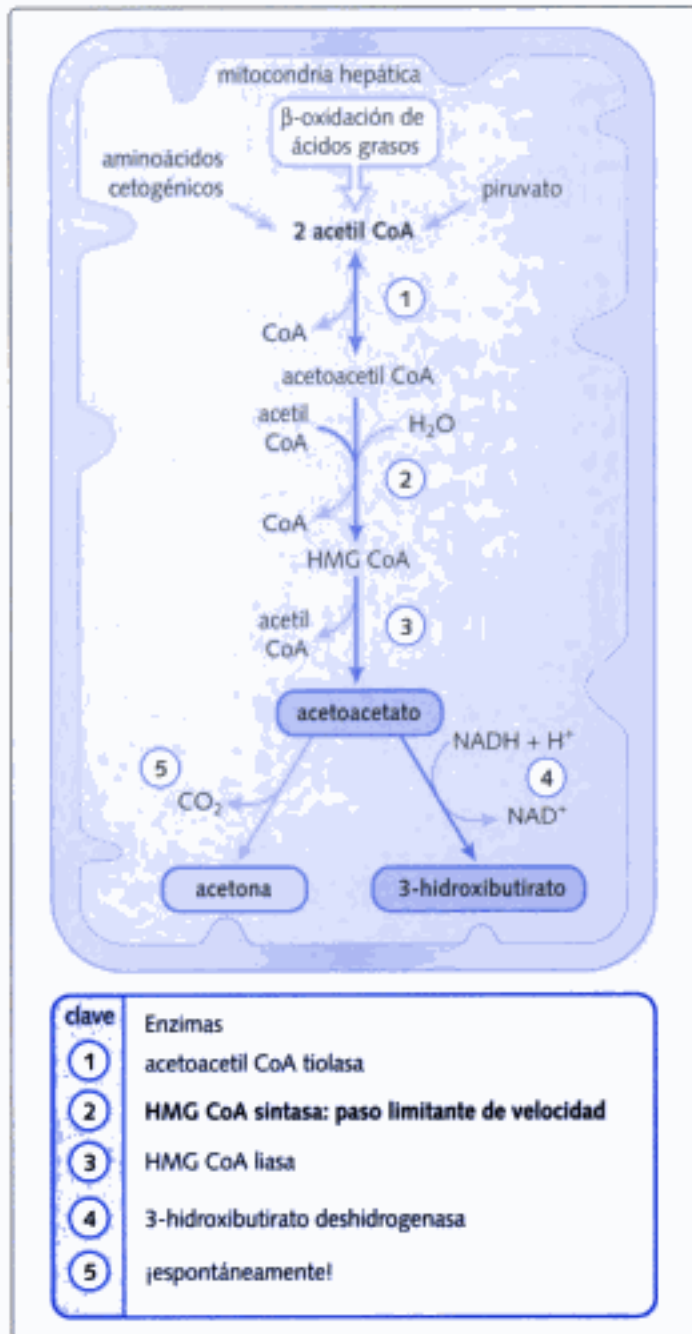
El 3-hidroxibutirato se forma por la reducción del acetoacetato. La proporción entre 3-hidroxibutirato y acetoacetato depende de la disponibilidad de NADH.

La descarboxilación espontánea del acetoacetato produce acetona, pero habitualmente sólo se fabrica una pequeña cantidad. La acetona puede olerse en el aliento cuando la concentración de cuerpos cetónicos es elevada, especialmente en personas con diabetes mal controlada.

#### Control de la vía

Habitualmente, el acetyl CoA formado por la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos entra en el ciclo del ATC. Durante el ayuno prolongado o la diabetes, el oxalacetato preciso para que el acetyl CoA combine con él para formar citrato se dirige a la gluconeogénesis para ayudar a mantener la glucemia. Por tanto, el acetyl CoA sobrante se desvía para formar cuerpos cetónicos.

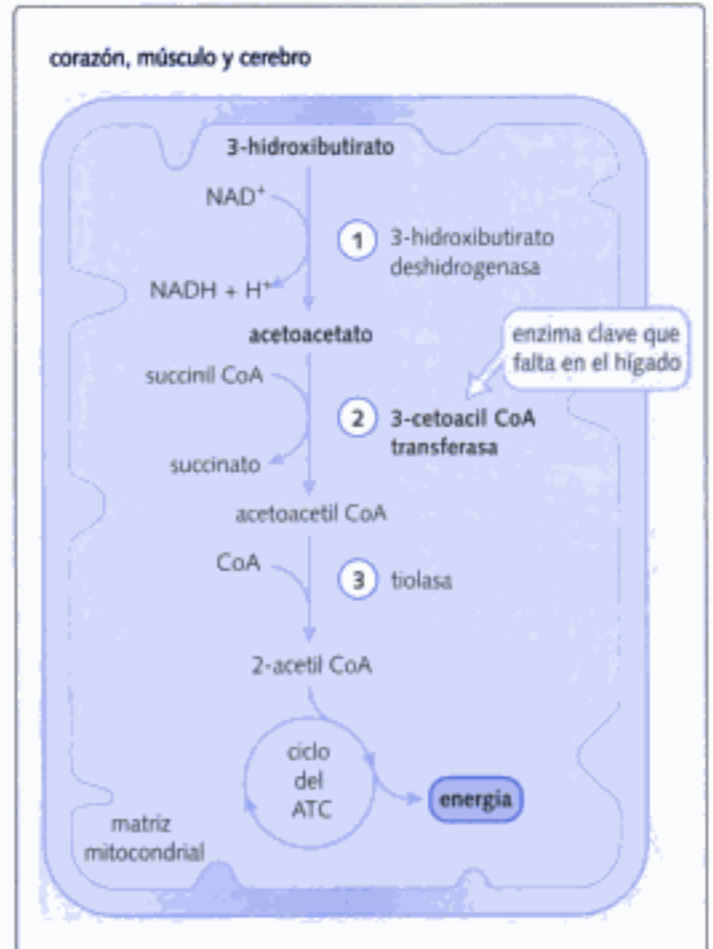




**Fig. 4.31** Síntesis de cuerpos cetónicos. La vía de cinco pasos para sintetizar cuerpos cetónicos tiene lugar en la mitocondria del hígado; los dos primeros pasos coinciden con los de la síntesis del colesterol.

### Utilización de los cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son transportados por el torrente sanguíneo a varios tejidos, principalmente corazón, músculo y cerebro, donde se oxidan en las mitocondrias dando acetil CoA, que puede entrar en el ciclo del ATC (fig. 4.32). Los cuerpos cetónicos constituyen una importante fuente de energía para estos tejidos. De hecho, el corazón emplea preferentemente cuerpos cetónicos como combustible antes que glucosa. El hígado, aun siendo el lugar de síntesis, no puede usar los cuerpos



**Fig. 4.32** Oxidación y uso de cuerpos cetónicos. La vía tiene tres reacciones:

1. Oxidación del 3-hidroxiacetato, volviendo a dar acetona.
2. Activación de acetona, lo que implica la transferencia de CoA del succinil CoA, catalizada por 3-cetoacetyl CoA transferasa. Por tanto, sólo los tejidos con esta enzima pueden oxidar cuerpos cetónicos (es decir, el hígado no).
3. La tiasa rompe el acetoacetyl CoA para producir dos moléculas de acetil CoA, que entran en el ciclo del ATC para oxidarse y producir ATP.

cetónicos porque carece de la 3-cetoacetyl CoA transferasa. Los glóbulos rojos tampoco pueden metabolizar los cuerpos cetónicos debido a que no tienen mitocondrias.

### Producción de ATP a partir de la oxidación de cuerpos cetónicos

La oxidación del 3-hidroxiacetato produce dos moléculas de acetil CoA. La oxidación de cada acetil CoA en el ciclo del ATC produce diez moléculas de ATP. No hay formación neta de NADH (el NADH formado por la rotura de 3-hidroxiacetato se utiliza en su síntesis). De este modo, la oxidación de 3-hidroxiacetato produce veinte moléculas de ATP. Sin



Producción de ATP, si el acetil CoA proviene de un ácido graso	
	Producción de ATP
Precisan 2 ATP para activar el ácido graso $\rightarrow$ acil CoA	-2
Para formar 2 acetil CoA, el ácido graso sufre dos tandas de $\beta$ -oxidación	
libera 2 NADH $\rightarrow$ cadena transportadora de electrones	5
libera 2 FADH <sub>2</sub> $\rightarrow$ cadena transportadora de electrones	3
Oxidación de 2 moléculas acetil CoA por ciclo del ATC	20
Total	26 ATP

**Fig. 4.33** Producción de ATP por la oxidación de 3-hidroxibutirato si el acetil CoA a partir del cual fue sintetizado proviene de un ácido graso.

embargo, para calcular la producción total verdadera de ATP a partir de la oxidación de un cuerpo cetónico es preciso tener en cuenta el origen del acetil CoA. Por ejemplo, si el acetil CoA utilizado en la síntesis de 3-hidroxibutirato proviene de la oxidación de un ácido graso, se generarán un total de 26 moléculas de ATP (fig. 4.33). La producción de ATP a partir de la oxidación de una molécula de glucosa es de 32 ATP (v. fig. 2.20). Por consiguiente, la producción de ATP a partir de la oxidación de un cuerpo cetónico es comparable con la de la glucosa, lo que demuestra que los cuerpos cetónicos son una excelente fuente de energía y sustituyen a la glucosa durante situaciones adversas como la inanición.



- ¿Cómo se controla la síntesis de ácidos grasos?
- ¿Cuál es la importancia del tipo de ácidos al que pertenece el ácido linoleico?
- ¿Cómo influye la insulina sobre la degradación de los lípidos?
- Describe los tres principales puntos de control de la degradación lipídica.
- Describe las principales funciones del colesterol.
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad coronaria?
- Enumera las características clínicas de la hipercolesterolemia familiar.
- ¿Cuáles son las consecuencias clínicas y bioquímicas de un mal control del colesterol plasmático?
- ¿Cuál es el mecanismo de acción de las estatinas?
- ¿Cómo participan los ácidos grasos en el síndrome de muerte súbita infantil?
- Describe los mecanismos reguladores de la HMG CoA reductasa.
- ¿Cuáles son las diferencias metabólicas entre el transporte de los lípidos endógenos y exógenos?
- Describe las dos vías de transporte de lípidos del organismo.
- ¿Cuál es la función de los cuerpos cetónicos durante el ejercicio?
- Enumera los tejidos que pueden utilizar cuerpos cetónicos.





# 5. Metabolismo de las proteínas

## Biosíntesis de aminoácidos no esenciales

### Aminoácidos esenciales

En el organismo existen 20 aminoácidos, nueve de los cuales son esenciales; los otros once son los no esenciales.

Los aminoácidos esenciales son los que no pueden ser sintetizados por el organismo y, por tanto, deben ser obtenidos a partir de la dieta.

Estos nueve aminoácidos esenciales son los siguientes:

- Histidina (His) (solamente niños).
- Valina (Val).
- Leucina (Leu).
- Isoleucina (Ile).
- Lisina (Lys).
- Metionina (Met).
- Treonina (Thr).
- Fenilalanina (Phe).
- Triptófano (Trp).

A la histidina, como también a la arginina, sólo se les considera esenciales durante períodos de rápido crecimiento celular, como la lactancia, la infancia o durante una enfermedad. En otros momentos, la arginina se sintetiza en cantidad suficiente por el organismo.

### Aminoácidos no esenciales

Estos 11 aminoácidos pueden ser sintetizados por el organismo a partir de productos intermedios del ciclo del ATC y otras vías metabólicas. Son los que se citan a continuación:

- Tirosina (Tyr).
- Glicina (Gly).
- Alanina (Ala).
- Cisteína (Cys).
- Serina (Ser).
- Ácido aspártico (Asp).
- Asparagina (Asn).
- Glutamato (Glu).
- Glutamina (Gln).
- Arginina (Arg).
- Prolina (Pro).

En este capítulo trataremos sobre las vías de síntesis de estos aminoácidos no esenciales.

## Reacciones clave del metabolismo de los aminoácidos

Hay dos reacciones esenciales para el metabolismo de los aminoácidos: transaminación y desaminación oxidativa. Debes conocerlas.

### La transaminación convierte un aminoácido en otro

#### Definición de trabajo

Las aminotransferasas (o transaminasas) catalizan la transferencia del grupo  $\alpha$ -amino ( $\text{NH}_3^+$ ) de un aminoácido a un  $\alpha$ -cetoácido (bien sea piruvato, oxalacetato o, más a menudo,  $\alpha$ -cetoglutarato) (v. fig. 5.1). Se forman un nuevo aminoácido y un nuevo cetoácido. Si el que acepta es el  $\alpha$ -cetoglutarato, entonces se forma glutamato. Todas las reacciones de transaminación son completamente reversibles. Recuerda, no se libera el grupo amino.

#### Zona

Las aminotransferasas se encuentran en el citosol y en la mitocondria.

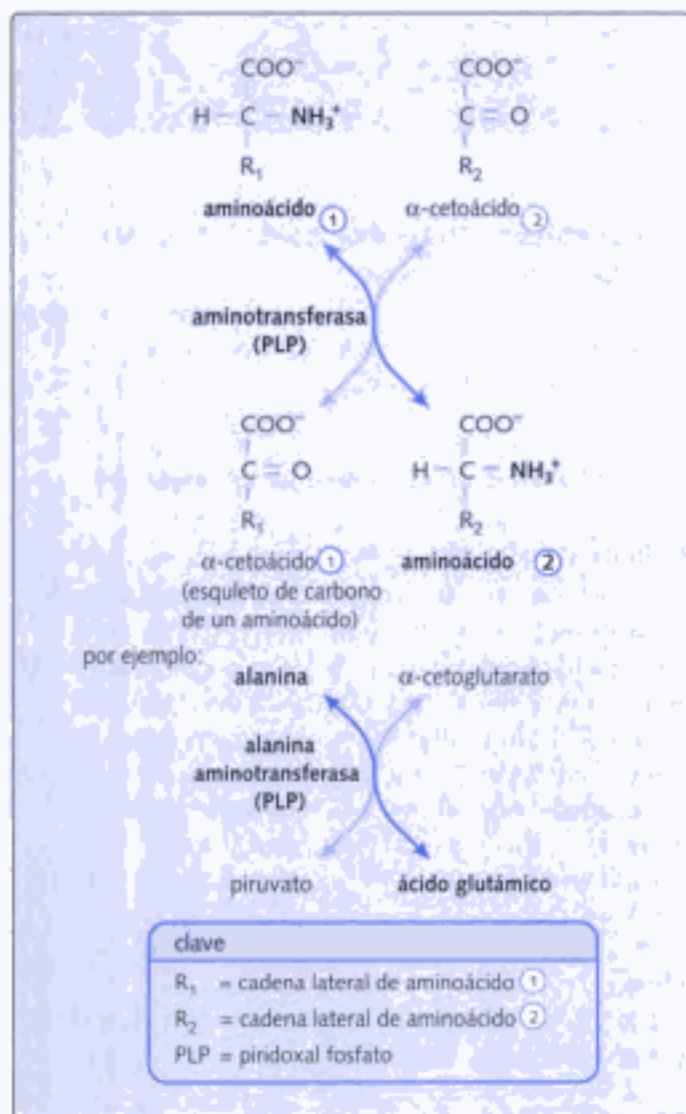
#### Mecanismo

Todas las aminotransferasas requieren piridoxal-fosfato (PLP), un derivado de la vitamina  $\text{B}_6$ , como cofactor. El piridoxal-fosfato se une de manera covalente a un residuo lisina en la zona activa de la enzima y, por consiguiente, toma parte en la reacción. Las dos transaminasas más comunes son la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST).

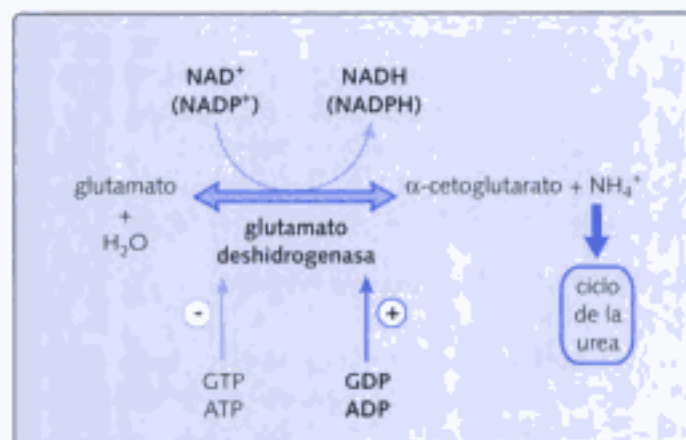
Las transaminasas son clave en el metabolismo de los aminoácidos. Se utilizan tanto en su síntesis como en su degradación. Durante esta última todos los grupos amino se transfieren finalmente al  $\alpha$ -cetoglutarato porque sólo el glutamato puede presentar una desaminación oxidativa rápida.

### La desaminación oxidativa elimina el grupo amino

La glutamato deshidrogenasa elimina el grupo amino del glutamato dejando el esqueleto de carbono (fig. 5.2). El amoníaco formado entra en el ciclo de la urea (v. más adelante, en este mismo capítulo) y los esqueletos de carbono ( $\alpha$ -cetoácidos) son todos productos intermedios glucolíticos y del ciclo del ACT. La glutamato deshidrogenasa es específica para



**Fig. 5.1** Transaminación de los aminoácidos. Las aminotransferasas (o transaminasas) catalizan la transferencia del grupo  $\alpha$ -amino ( $\text{NH}_3^+$ ) de un aminoácido a un  $\alpha$ -cetoácido (bien sea piruvato, oxalacetato o, más a menudo,  $\alpha$ -cetoglutarato).



**Fig. 5.2** Desaminación oxidativa del glutamato. La glutamato deshidrogenasa elimina el grupo amino del glutamato, dejando el esqueleto de carbono, el  $\alpha$ -cetoglutarato.



**Fig. 5.3** Síntesis de tirosina. La tirosina se forma por la hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina por la fenilalanina hidroxilasa.

el glutamato y es inusual porque puede emplear  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$  como cofactor.

## Zona

La mitocondria.

## Control

La reacción es reversible. ATP y GDP inhiben alostéricamente a la enzima, mientras que GDP y ADP la activan. Por tanto, cuando los niveles de energía son bajos, los aminoácidos se desaminan para proporcionar  $\alpha$ -cetoglutarato al ciclo del ATC para generar energía. También puede conseguirse la desaminación mediante otras enzimas menores (v. pág. 92).

## Vías biosintéticas de los aminoácidos no esenciales

### Tirosina

La tirosina se forma mediante la hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina por la fenilalanina hidroxilasa (fig. 5.3). Se trata de una reacción irreversible; por tanto, la fenilalanina no puede sintetizarse a partir de tirosina. La enzima requiere al cofactor tetrahydrobiopterina, que participa en la hidroxilación. El déficit genético de la fenilalanina hidroxilasa produce la fenilcetonuria, una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo de fenilalanina (luego se comenta a fondo). La tirosina es el precursor de las catecolaminas, a saber, dopamina, adrenalina y noradrenalina, así como de la melanina y de la hormona tiroxina. Su síntesis está regulada por la demanda de estas moléculas.





## Serina, glicina y cisteína

Estos tres aminoácidos están formados a partir de productos intermedios glucolíticos. La glicina y la cisteína pueden formarse a partir de la serina.

### Síntesis de serina

Hay una serie de posibles vías disponibles para la síntesis de la serina (las letras se refieren a las de la fig. 5.4).

- La vía fosforilada (la vía principal) tiene lugar en el citosol de la célula. La serina se forma a partir del producto intermedio de la glucólisis 3-fosfoglicerato en tres pasos: oxidación, transaminación a 3-fosfoserina e hidrólisis a serina.
- La serina también puede sintetizarse a partir de la glicina en la mitocondria. La serina hidroximetiltransferasa transfiere un grupo hidroximetil a la glicina. La reacción es reversible; por tanto, la glicina y la serina son interconvertibles. La enzima requiere como cofactor piridoxal-fosfato.

### Síntesis de glicina

- La síntesis de glicina se realiza por dos vías principales, que tienen lugar ambas en la mitocondria (v. fig. 5.4):
  - La glicina también puede formarse a partir de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4^+$  y  $\text{N}^5\text{N}^{10}$ -metileno tetrahidrofolato (THF) (un donante de unidades de un carbono, v. cap. 6) en una reacción catalizada por la glicina sintasa (enzima que escinde la glicina). Posiblemente sea la vía de mayor importancia.
  - A partir de la serina por la serina hidroximetiltransferasa (es, simplemente, el inverso de la síntesis de serina).

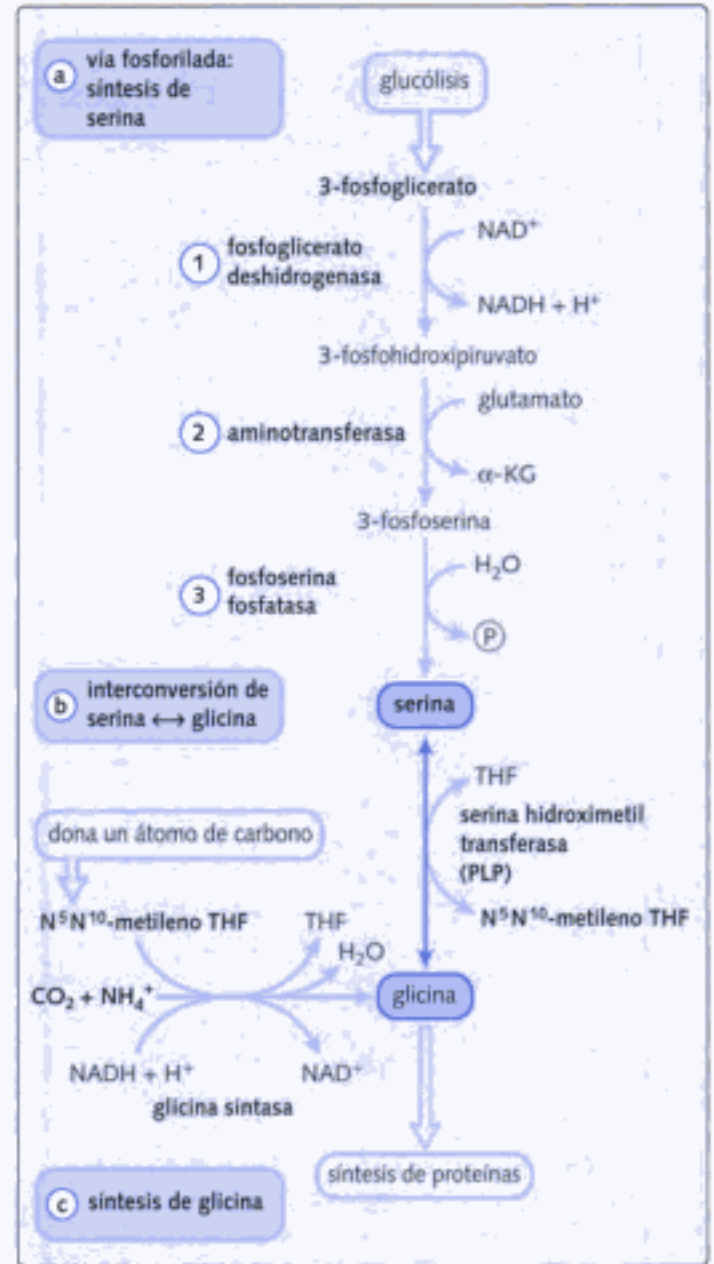
La glicina desempeña muchas funciones en el organismo como, por ejemplo:

- Es un componente de proteínas, especialmente colágeno, y también se utiliza para la síntesis de glutatión, creatina y porfirinas y purina.
- Metabolismo y excreción de fármacos.
- Actúa como un neurotransmisor inhibitorio en el cerebro.

### Síntesis de cisteína

La cisteína se forma a partir de la serina y del aminoácido esencial metionina en el citosol celular (fig. 5.5). La síntesis de cisteína es dependiente de un aporte adecuado de metionina en la dieta. Hay un gran número de pasos implicados, pero sólo se muestran los principales (los números se refieren a los de la fig. 5.5):

- Activación de metionina y formación de homocisteína (en la fig. 6.2 se ofrecen detalles de esta reacción).



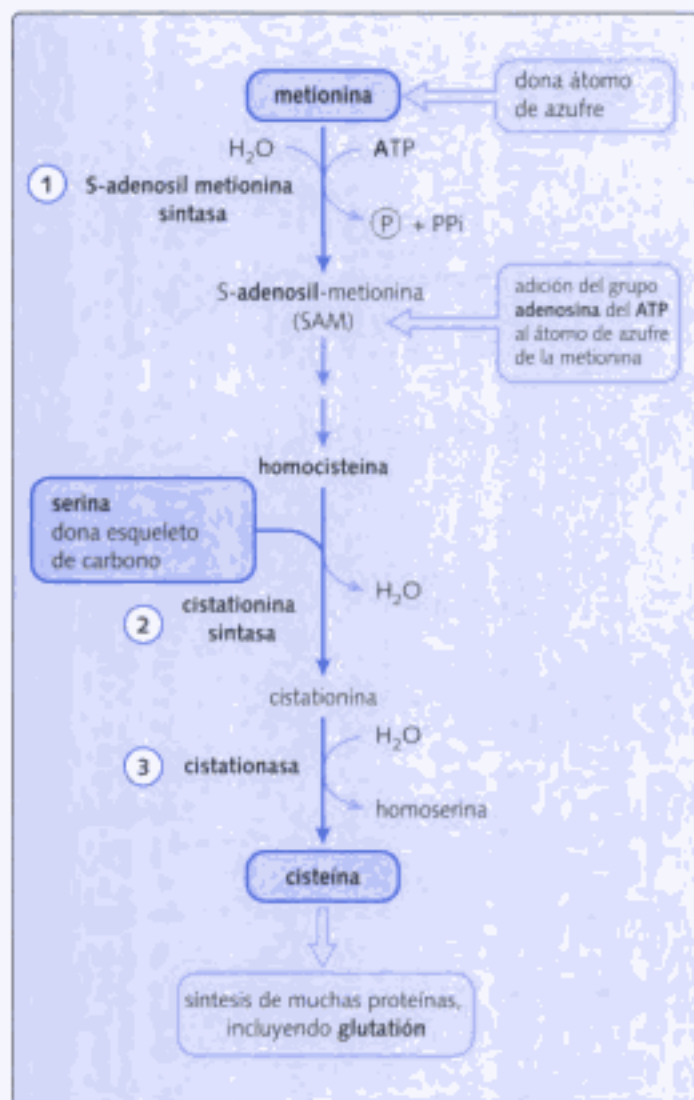
**Fig. 5.4** Síntesis de serina y de glicina. Para sintetizar serina se dispone de una serie de vías:

- La principal vía tiene lugar en el citosol celular.
- La serina también se sintetiza a partir de glicina en la mitocondria mediante la serina hidroximetiltransferasa. Se trata de una reacción reversible y, por tanto, también es una vía para la síntesis de glicina.
- La glicina también puede formarse del  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4^+$  y  $\text{N}^5\text{N}^{10}$ -metileno-THF en la mitocondria.

- Condensación de serina con homocisteína para formar cistationina.
- Hidrólisis por la cistationasa para formar cisteína y homoserina.

### Alanina

La alanina se forma por una simple (de un solo paso) transaminación del piruvato (fig. 5.6). La formación



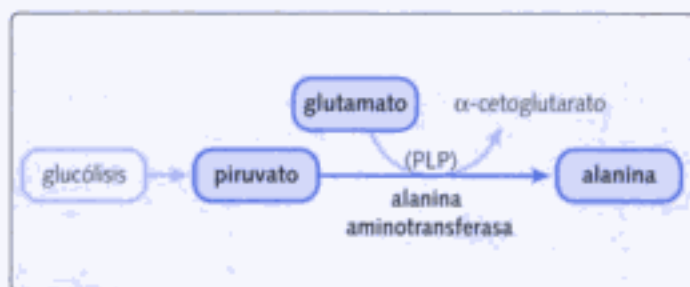
**Fig. 5.5** Síntesis de cisteína. La cisteína se forma a partir de la serina y del aminoácido esencial metionina en el citosol celular. Algunos de los pasos han sido omitidos (los números se refieren a los del texto de la pág. 85).

depende de la demanda para la glucólisis y, en consecuencia, el estado de energía de la célula.

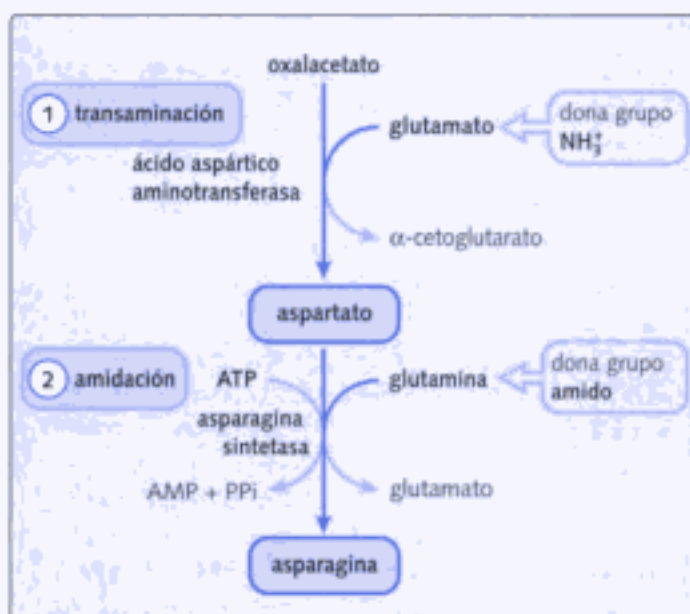
### Síntesis de ácido aspártico y de asparagina

La asparagina es la amida derivada del ácido aspártico (fig. 5.7).

1. El ácido aspártico se forma por la transaminación del oxalacetato (un producto intermedio del ciclo del ATC). El ácido aspártico es un aminoácido importante dentro del metabolismo debido a su papel como donante de grupos amino en el ciclo de la urea y en la síntesis de purina y de pirimidina.



**Fig. 5.6** Transaminación del piruvato para formar alanina. La alanina se forma por una simple (de un solo paso) transaminación del piruvato. La formación depende de la demanda para la glucólisis y, de este modo, del estado energético de la célula.



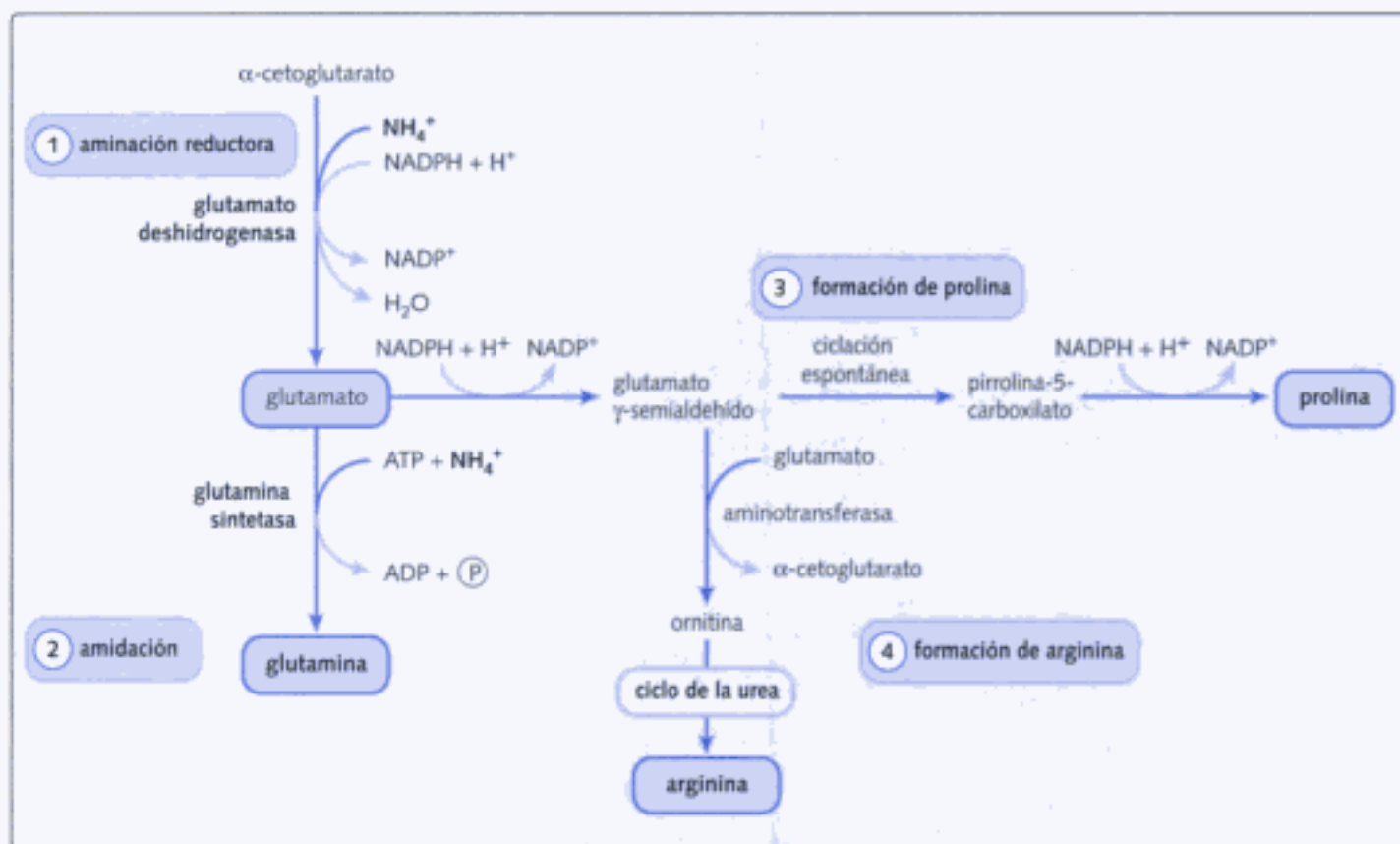
**Fig. 5.7** Síntesis del aspartato y de la asparagina. El aspartato está formado por la transaminación del oxalacetato (1). La asparagina se forma por la transferencia de un grupo amido de la glutamina al aspartato (2) (v. referencias en el texto, anteriormente).

2. La asparagina se forma por la transferencia de un grupo amido de la glutamina al ácido aspártico. La reacción requiere ATP y el equilibrio se inclina en favor de la síntesis de asparagina.

### Glutamato, glutamina, prolina y arginina

Se agrupa a estos aminoácidos porque el glutamato es el precursor de los otros. Todos se forman a partir de un  $\alpha$ -cetoglutarato (los números se refieren a los de la fig. 5.8).





**Fig. 5.8** Síntesis de ácido glutamato, glutamina, prolina y arginina. El ácido glutamato es el precursor de los otros aminoácidos de este grupo. Todos ellos se forman a partir del  $\alpha$ -cetoglutarato (los números se refieren a los del texto).

1. El glutamato se forma por la aminación reductora del  $\alpha$ -cetoglutarato mediante la glutamato deshidrogenasa. El glutamato juega un papel clave en el metabolismo de los aminoácidos dado que es el único aminoácido que puede sufrir una desaminación oxidativa rápida (v. fig. 5.2). El glutamato también se forma por la transaminación de la mayoría de los otros aminoácidos.
2. La glutamina se forma por la amidación del glutamato por la glutamina sintetasa (como la asparagina). La glutamina se emplea para la síntesis de purina y pirimidina. La reacción sirve, además de para producir glutamina para la síntesis de proteínas, como vía para la eliminación de amoníaco en el hígado y en el riñón.
3. La prolina se sintetiza a partir del glutamato en tres pasos: reducción de glutamato a glutamato  $\gamma$ -semialdehído, una ciclación espontánea, y luego se reduce a prolina.
4. La arginina se forma por la reducción de glutamato a glutamato  $\gamma$ -semialdehído, que es transaminado a ornitina. Ésta es metabolizada por el ciclo de la urea para dar lugar a arginina (se comenta más adelante en este mismo capítulo).



No es necesario aprenderse estas vías con detalle, sólo necesitas una idea general. La figura 5.9 ofrece una visión global de la síntesis de aminoácidos. ¡Si no puedes con todo, límitate a aprender esto!

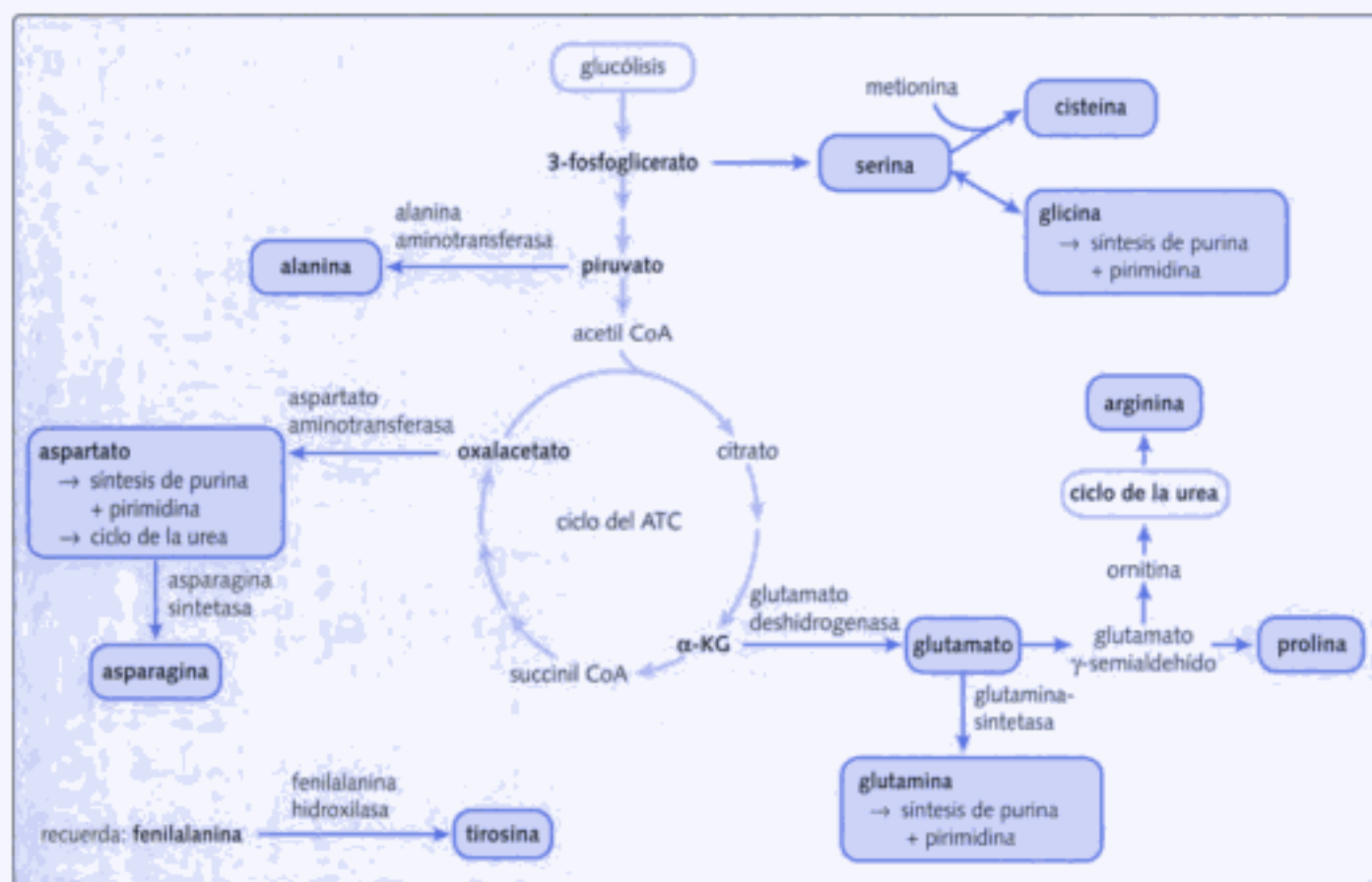
## Degradación de proteínas y eliminación de nitrógeno

### Recambio proteico

Casi todas las proteínas del organismo se están sintetizando de manera continua a partir de los aminoácidos, degradándose para dar de nuevo aminoácidos. Por tanto, hay un recambio de proteínas permanente.

### Conjunto de aminoácidos


En el organismo existe un conjunto de aminoácidos en equilibrio dinámico con la proteína tisular



**Fig. 5.9** Visión global de la biosíntesis de los aminoácidos no esenciales. Si todo lo demás falla, ¡por lo menos apréndete esto!

(fig. 5.10). De manera continua se cogen aminoácidos para la síntesis de proteínas y se reemplazan mediante la hidrólisis de las proteínas dietéticas y tisulares. Cualquier aminoácido que no se use de inmediato se pierde, ya que las proteínas no pueden almacenarse. En un adulto sano la cantidad total de proteínas del organismo es constante, de modo que la velocidad de síntesis de las proteínas es igual a la de su degradación. En una persona media de 70 kg se sintetizan unos 300 g diarios de proteínas y se degradan otros tantos. La figura 5.11 muestra cómo se utiliza esta proteína.



 Se puede concebir el conjunto de aminoácidos como una cisterna sin tapón, por lo que requiere de un flujo continuo si desea que esté llena hasta arriba, ya que las proteínas no se almacenan.

### Equilibrio nitrogenado

La degradación de proteínas ocasiona una pérdida neta diaria de nitrógeno (en forma de urea) por el organismo; corresponde habitualmente a unos 35-55 g de proteína al día. Por tanto, una dieta normal debe proporcionar al menos 35-55 g de proteína todos los días. En estas condiciones, se dice que el organismo está en equilibrio nitrogenado porque la ingestión dietética iguala a las pérdidas del organismo.

**Balance nitrogenado positivo**

Esto sucede cuando la ingestión de nitrógeno supera a las pérdidas. Se asocian con esto tres situaciones:

- Crecimiento.
- Embarazo.
- Convalecencia.

**Balance nitrogenado negativo**

Ocurre cuando la ingestión de nitrógeno es inferior a las pérdidas por el organismo. Se da esta situación en:





**Fig. 5.10** El conjunto de aminoácidos del organismo está en equilibrio dinámico con las proteínas tisulares.



**Fig. 5.11** Recambio diario de proteína tisular. En una persona de 70 kg de peso medio el recambio diario de proteínas es de unos 300 g/día.

Recambio diario de proteína tisular	
Cantidad	Uso
70 g	Recambio de enzimas digestivas y células intestinales
20 g	Síntesis de proteínas plasmáticas
8 g	Síntesis de hemoglobina
20 g	Recambio de leucocitos
75-100 g	Recambio de células musculares
80-100 g	Diversas vías sintéticas
	N.B.: bajo ciertas condiciones (p. ej., estrés, infección o embarazo) la síntesis de algunas proteínas puede aumentar

- Desnutrición.
- Inanición.
- Caquexia (se ve en estadios avanzados de cáncer).
- Posterior a un trauma (cirugía, quemaduras graves, sepsis).
- Carencia de un aminoácido esencial (recuerda, se necesitan los veinte aminoácidos para la síntesis de proteínas).

Para una discusión más detallada, véase capítulo 8.

### Velocidad de recambio proteico

Cada día hay un recambio de entre el 1 y el 2% del total de las proteínas del organismo. La velocidad de

recambio proteico varía para cada proteína y depende, hasta cierto punto, de la función de la proteína:

- Las proteínas reguladoras, como las enzimas digestivas, lactato deshidrogenasa o ARN polimerasa, tienen semividas cortas (de minutos a horas).
- Las proteínas estructurales, como, por ejemplo, el colágeno, tienen semividas largas y duran años.
- La hemoglobina tiene una semivida intermedia, de unos 120 días.

### Degradación de las proteínas

Hay dos posibles vías de degradación de las proteínas; el resultado final de ambas es la rotura de las



**Fig. 5.12** La vía de la ubiquitina degrada proteínas anormales y citosólicas de vida corta; es ATP-dependiente y está localizada en el citosol (los números hacen referencia a los del texto).

proteínas en sus aminoácidos constituyentes mediante las proteasas.

### Vía de la ubiquitina

La vía de la ubiquitina degrada las proteínas anormales y las proteínas citosólicas de vida corta; es ATP dependiente y está localizada en el citosol celular (fig. 5.12).

### Estructura de la ubiquitina

La ubiquitina es una pequeña proteína básica que se une a las proteínas para su destrucción. La unión de la ubiquitina en las proteínas, que son el objetivo de la

degradación utiliza un sistema de «marcaje». En el extremo carboxi-terminal de la ubiquitina hay un residuo glicina que se une al residuo lisina de la proteína «diana» para formar: ubiquitina-C-glicina-lisina-proteína diana.

### Mecanismos de la vía

La vía de la ubiquitina consta de cuatro estadios (los pasos descritos a continuación corresponden a los de la fig. 5.12); las enzimas E1, E2 y E3 participan en la vía.

1. Activación de la ubiquitina por la unión a E1, la enzima activadora de ubiquitina. La reacción está impulsada por la hidrólisis de ATP.
2. Transferencia de ubiquitina activada a E2, la molécula transportadora de ubiquitina.
3. La E3 cataliza la transferencia de ubiquitina a la proteína diana. La enzima E3 realmente «lee» el aminoácido N-terminal de las proteínas para determinar si una proteína puede ser fácilmente marcada con ubiquitina (v. más adelante).
4. Degradación de las proteínas marcadas por el complejo proteasa 26S (también llamado megapaína o endopeptidasa) para dar lugar a péptidos.

### Vía lisosómica

La vía lisosómica degrada proteínas de vida larga, de membrana o extracelulares, y organelas como las mitocondrias. Es ATP independiente y está localizada en los lisosomas (fig. 5.13). Inicialmente, las proteínas deben entrar en los lisosomas y allí hay dos procesos posibles por los que las proteínas pueden seguir esta vía:

- Endocitosis, por la que las proteínas extracelulares entran en las células para ser degradadas en los lisosomas.
- Autofagia, para las proteínas u organelas intracelulares; son englobadas por la membrana plasmática o por el retículo endoplásmico para formar autofagosomas.

El resultado final de ambos es la degradación de las proteínas por las proteasas lisosomales (catepsinas).

La actividad lisosómica y, por consiguiente, la degradación de las proteínas están aumentadas en situaciones de inanición (un incremento en la degradación de las proteínas proporciona sustratos para la gluconeogénesis) y en muchas enfermedades como la diabetes, el hipertiroidismo y las enfermedades inflamatorias crónicas.

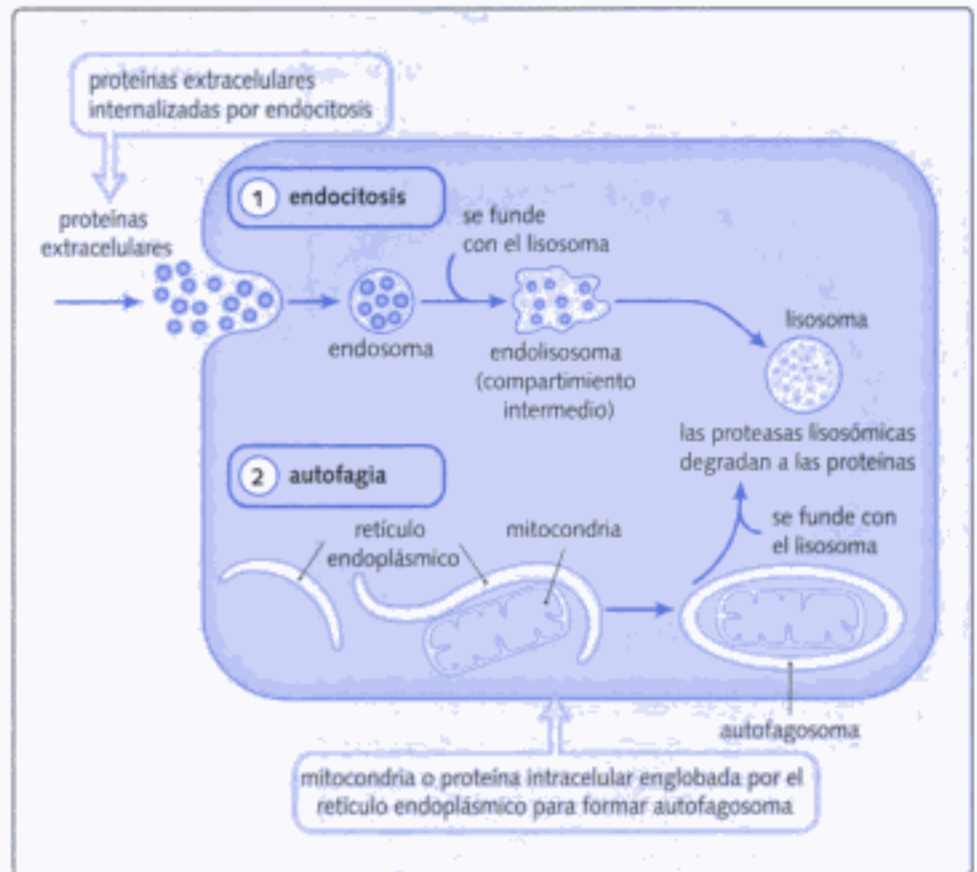
### Señales para la degradación

La degradación de las proteínas (ubiquitinilación) no se realiza al azar, sino que se ve influida por algún aspecto estructural de las proteínas.





**Fig. 5.13** La vía lisosómica degrada las proteínas de vida larga, de membrana o las extracelulares y las organelas como, por ejemplo, la mitocondria. Las proteínas extracelulares entran a la célula por endocitosis, donde, al igual que las intracelulares, son englobadas por el retículo endoplásmico para formar autofagosomas.



### Regla del N-terminal

Se distingue entre proteínas de vida corta y de vida larga en función de la naturaleza de su aminoácido N (amino)-terminal:

- Ejemplos de residuos N-terminal estabilizadores son metionina, glicina, alanina y serina. No son fácilmente marcadas por la ubiquitina y las proteínas que las contienen presentan semividas largas.
- Ejemplos de residuos N-terminal desestabilizadores son fenilalanina, triptófano, ácido aspártico, arginina y lisina. Son señales para un marcaje rápido por la ubiquitina.

La enzima E3 es la que realmente lee los residuos N-terminales.

### Región PEST

Las proteínas que contienen las regiones PEST (-Pro-Glu-Ser-Thr), así llamadas según la nomenclatura de los aminoácidos de una sola letra, se degradan rápidamente y tienen semividas cortas. Por ejemplo, la proteína cinasa dependiente de AMPc.

### Cambios de conformación

La unión de los ligandos a los receptores a menudo causa un cambio de conformación que puede exponer una región PEST o una región susceptible a la acción de las proteasas.

## Eliminación del nitrógeno proteico y ciclo de la urea

### Visión de conjunto

Cualquier excedente de aminoácidos sobre las necesidades del organismo se degrada. Se elimina el grupo amino, formando amoníaco, que es extremadamente tóxico. El amoníaco se convierte en un compuesto no tóxico, en concreto, la urea, mediante el ciclo de la urea, pudiendo excretarse por la orina. También puede incorporarse una pequeña cantidad de amoníaco a la glutamina (v. fig. 5.8). La eliminación del grupo amino de los aminoácidos deja el esqueleto de carbono ( $\alpha$ -cetoácidos). Su metabolismo se expone más adelante en este capítulo.

El sitio más importante de degradación de aminoácidos es el hígado. La eliminación de nitrógeno puede dividirse en dos estadios principales:

- Eliminación del grupo amino de los aminoácidos.
- Formación de urea a través del ciclo de la ornitina.

Ahora consideraremos estos dos estadios con mucho más detalle.

### Eliminación del grupo amino

Hay dos posibles rutas para eliminar el grupo amino:



**Fig. 5.14** La vía de la transaminación incluye dos reacciones de transaminación (para detalles, v. el texto).

### Transdesaminación

La transdesaminación es una transaminación ligada a la desaminación oxidativa (v. figs. 5.1 y 5.2):

- La transaminación es la transferencia de grupos amino de aminoácidos para formar glutamato en el citosol.
- La desaminación oxidativa, catalizada por la glutamato deshidrogenasa, elimina el grupo amino del glutamato. La reacción tiene lugar en la mitocondria y el grupo amino liberado entra entonces en el ciclo de la urea.

### Transaminación

Implica dos reacciones de transaminación (los números se refieren a los de la fig. 5.14):

1. La primera transfiere el grupo amino a un  $\alpha$ -cetoglutarato, formando glutamato.
2. En la segunda, la ácido aspártico aminotransferasa transfiere el grupo amino del glutamato al oxalacetato, formando ácido aspártico.

(La transaminación que implica a los aminoácidos esenciales suele ser unidireccional porque el cuerpo no puede sintetizar el  $\alpha$ -cetoácido equivalente.)

A continuación, el ácido aspártico entra en el ciclo de la urea fusionándose con citrulina. De este modo, entra un segundo grupo amino al ciclo de la urea, proporcionando un segundo átomo de nitrógeno para formar urea.

La desaminación también puede lograrse a través de otras enzimas, pero son tan sólo vías menores. Por ejemplo, hay una L-aminoácido oxidasa inespecífica, pero no es de mucha importancia fisiológicamente. Hay también enzimas específicas como las serina y treonina deshidratasa, que desaminan la serina y la treonina, respectivamente, mediante la eliminación de  $H_2O$  y  $NH_4^+$ , y la cisteína desulfidasa, que desamina la cisteína y produce sulfuro de hidrógeno como producto secundario.

### Formación de urea por el ciclo de la ornitina

El ciclo de la urea consta de cinco reacciones (descritas más adelante) que llevan a la síntesis del compuesto orgánico urea a partir de dos compuestos inorgánicos,  $CO_2$  y  $NH_4^+$  (fig. 5.15). La urea,  $NH_2-CO-NH_2$ , contiene dos átomos de nitrógeno: un nitrógeno lo aporta el amoníaco formado por la transdesaminación de los aminoácidos y el otro deriva del ácido aspártico. El ciclo utiliza una molécula transportadora, la ornitina, que se regenera (de manera similar a como el ciclo del ATC usa el oxalacetato).

### Localización

Hepatocitos, principalmente en las células periportales.

### Zona

Las dos primeras reacciones tienen lugar en la mitocondria, mientras que las tres últimas en el citosol.

### Ciclo de la urea

Los números hacen referencia a los de la figura 5.15.

#### 1. Formación de carbamoil fosfato

Es el paso irreversible, limitante de velocidad, de la vía, catalizado por la carbamoil fosfato sintasa I (CPS I). La reacción consume dos moléculas de ATP (también existe la enzima carbamoil fosfato sintasa II en el citosol, pero sólo está implicada en la síntesis de la pirimidina [v. cap. 6]).

#### 2. Formación de la citrulina

El grupo carbamoil se transfiere a la ornitina mediante la ornitina transcarbamilasa. En la membrana mitocondrial interna hay transportadores específicos para la citrulina y la ornitina.

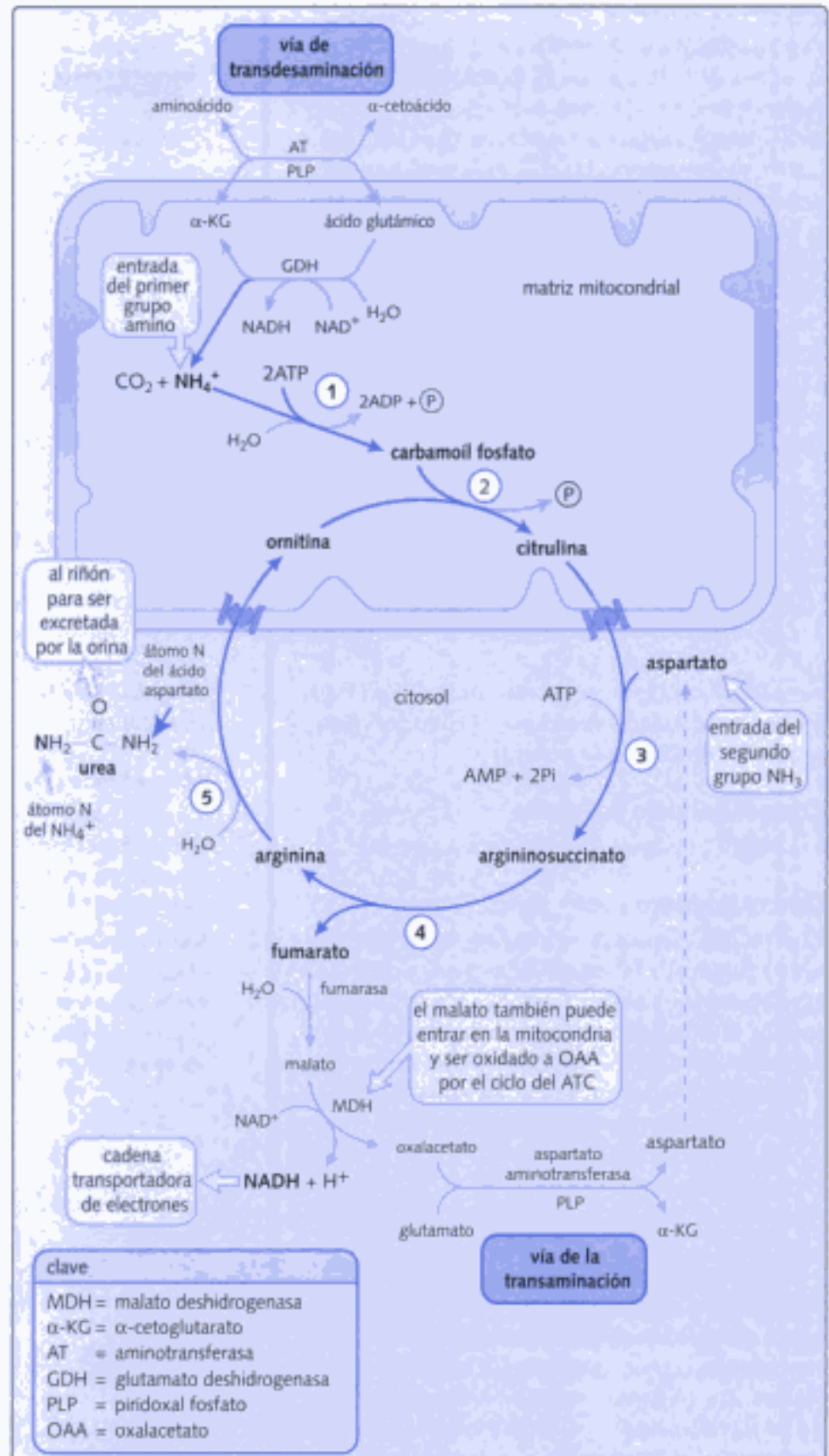
#### 3. Síntesis de argininosuccinato

La argininosuccinato sintasa cataliza la condensación de citrulina con ácido aspártico. La reacción está





**Fig. 5.15** El ciclo de la urea consta de cinco reacciones que sintetizan el compuesto orgánico urea a partir de dos compuestos inorgánicos:  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_4^+$  (los números se refieren a los del texto en las págs. 92-93).



dirigida por la rotura de  $\text{ATP}$  a  $\text{AMP}$  y pirofosfato, que se hidroliza rápidamente a dos fosfatos inorgánicos. Por tanto, la reacción consume dos equivalentes  $\text{ATP}$ .

#### 4. Escisión de argininosuccinato a fumarato y arginina mediante la argininosuccinato liasa

#### 5. Escisión de arginina a ornitina y urea mediante la arginasa

La arginasa es específica del hígado, lo que significa que sólo él puede producir urea. La urea formada es transportada por la sangre hasta los riñones para ser excretada por la orina.



### Destino del fumarato

El fumarato formado se convierte en malato gracias a la acción de la fumarasa. El malato puede ser convertido en oxalacetato y luego en ácido aspártico en el citosol, tal como muestra la figura 5.15, o bien puede ser transportado a la mitocondria y entrar primero en el ciclo del ATC. Hay pruebas a favor de la existencia de ambas posibilidades y aún se debate lo que realmente sucede. De cualquier manera, el NADH formado puede ser oxidado por la cadena transportadora de electrones para producir 2,5 moléculas de ATP.

### Producción de ATP

El conjunto de la reacción puede describirse como:

- Se consumen cuatro equivalentes de ATP por cada molécula de urea formada (reacciones 1 y 3).
- La conversión de fumarato en oxalacetato produce NADH, que es oxidado por la cadena transportadora de electrones para generar 2,5 ATP.

Por tanto, en conjunto se consumen 1,5 ATP por cada molécula de urea formada por el ciclo (es decir, se requiere energía, no se genera).

### Control del ciclo de la urea

El control puede considerarse a dos niveles:

#### Control alostérico a corto plazo

El principal control del ciclo de la urea lo realiza el N-acetil glutamato (formado a partir de acetil CoA y de glutamato), que activa alostéricamente la carbamoil fosfato sintasa I, la enzima que cataliza el paso limitante del ciclo de la urea. ¿Cómo funciona? Tras una comida rica en proteínas los aminoácidos en exceso son desaminados, resultando un incremento de la concentración de glutamato y, por tanto, de N-acetil glutamato. Éste activa la CPS I y, así, el ciclo de la urea puede hacer frente a la carga extra de nitrógeno.

#### Regulación a largo plazo

Se piensa que los cambios en la dieta inducen o reprimen la transcripción de las enzimas del ciclo de la urea. Por ejemplo, en casos de inanición el aumento de la degradación de proteína tisular induce la síntesis de enzimas para hacer frente a la carga extra de amoníaco.

### ¿Por qué es beneficioso formar urea?

El amoníaco es extremadamente tóxico. Convirtiendo amoníaco en el compuesto orgánico no tóxico urea puede excretarse fácilmente por los riñones. La urea posee una serie de propiedades que favorecen su formación:

- Es una molécula pequeña, sin carga e hidrosoluble. En consecuencia, puede difundir fácilmente a través de las membranas y excretarse por la orina.
- Casi el 50% de su peso es nitrógeno, haciendo de ella un transportador y excretor de nitrógeno muy eficaz.
- Para su síntesis se emplea poca energía (solamente se precisan unos 1,5 ATP por cada mol de urea formado).

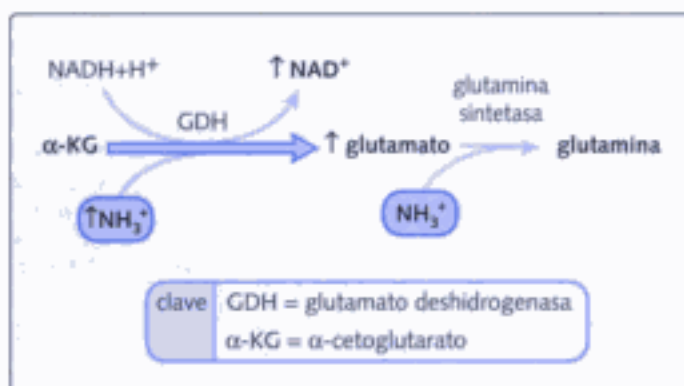
Una dieta normal produce unos 35-55 g de urea por día. En los pájaros el amoníaco se convierte en ácido úrico para su excreción, que es bastante insoluble.

### Toxicidad del amoníaco

El amoníaco es uno de los compuestos más tóxicos que produce el organismo. Los niveles elevados (hiperamoniemia) pueden causar síntomas de intoxicación por amoníaco: temblor, habla ininteligible, visión borrosa. A concentraciones muy elevadas el amoníaco causa daño cerebral irreversible, coma y muerte. Por tanto, es esencial que el amoníaco sea transformado rápidamente a urea por el hígado.

### Mecanismos propuestos de la toxicidad del amoníaco

La toxicidad del amoníaco tiene como objetivo el cerebro y el sistema nervioso central. Mientras que los efectos de la toxicidad del amoníaco son bien conocidos, el mecanismo de acción todavía no está claro. Un aumento de la concentración de amoníaco origina un cambio en el equilibrio de la reacción de la glutamato deshidrogenasa hacia la formación de glutamato (fig. 5.16). Esto da lugar a una depleción de  $\alpha$ -cetoglutarato, lo que resulta en una disminución



**Fig. 5.16** Mecanismos de la toxicidad del amoníaco. Un aumento de la concentración de amoníaco origina una desviación de la reacción de equilibrio de la ácido glutamato deshidrogenasa hacia la formación de ácido glutamato, lo que produce una depleción de  $\alpha$ -cetoglutarato, sustrato del ciclo del ATC.





de la actividad del ciclo del ATC y, por tanto, de la producción de ATP. El cambio en el equilibrio de la reacción también conduce a un aumento en la proporción entre  $\text{NAD}^+$  y  $\text{NADH}$ , lo que también disminuye los niveles de ATP. El cerebro y el sistema nervioso central requieren grandes cantidades de energía y, por consiguiente, son particularmente susceptibles a la toxicidad del amoníaco.

Los niveles altos de amoníaco también pueden reaccionar con el glutamato, formando glutamina, lo que puede dañar directamente al cerebro. Disminuir el nivel de glutamato (un neurotransmisor) en el cerebro puede asimismo causar problemas. Recuerda, hemos reseñado sólo mecanismos propuestos.



Se ha identificado un déficit genético de cada una de las enzimas del ciclo de la urea. Todos son raros, siendo el más común el déficit de la ornitina transcarbamilasa. Cada una de estas deficiencias produce un fallo en la fabricación de urea, dando como resultado hiperamonemia y retraso mental irreversible, consecuencia de la toxicidad del amoníaco. Dicha toxicidad también se ha visto en pacientes con daño hepático secundario a cirrosis.

## Formación de glucosa a partir de fuentes distintas a los hidratos de carbono

### Papel de las proteínas como fuente de energía

#### Situación posprandial

Tras las comidas, las proteínas son sometidas a digestión en el estómago y en el intestino delgado para liberar aminoácidos, que son captados por las células y utilizados para la síntesis de proteínas y otras moléculas. Sin embargo, si los aminoácidos están presentes en cantidades que exceden los requerimientos del organismo, pueden ser usados directamente como combustible para producir ATP o convertirse en glucógeno o grasa y almacenarse para su uso posterior, es decir, proporcionan una reserva de energía. Los aminoácidos nunca se almacenan como proteínas.

### Inanición

Siguiendo al ejercicio o al ayuno prolongados, el organismo tiene que echar mano de sus depósitos de energía para conseguir combustible. Las reservas de glucógeno sólo duran entre 12 y 24 horas y se agotan rápidamente. La principal preocupación es cómo mantener la glucemia y proporcionar combustible para el cerebro y los glóbulos rojos. La grasa, como ya se ha mostrado, no puede convertirse en glucosa (v. fig. 2.15). El cerebro se adapta para utilizar los cuerpos cetónicos como principal combustible, aunque todavía necesita algo de glucosa, pero los hematíes no son capaces en modo alguno de metabolizar los cuerpos cetónicos porque carecen de mitocondrias (v. cap. 4). Por tanto, se precisan sustratos alternativos para producir glucosa por la vía de la gluconeogénesis. El lactato y el glicerol pueden proporcionar algo de glucosa, pero la mayor parte se obtiene por la degradación de las proteínas musculares para liberar aminoácidos. Muchos de estos aminoácidos producidos a partir de la proteína muscular son transaminados a alanina y glutamina, que se liberan en la sangre. La alanina es captada por el hígado para la gluconeogénesis. La glutamina es captada por el intestino delgado para ser usada como combustible y por el riñón para formar glucosa por la vía de la gluconeogénesis.

### Gluconeogénesis

La gluconeogénesis se describe como «la producción de glucosa a partir de fuentes no hidrocarbonadas». Durante un período de ayuno de más de 12 horas o durante el ejercicio prolongado, la glucosa tiene que formarse a partir de sustratos alternativos para mantener la concentración de glucosa en sangre. La gluconeogénesis es el proceso en el que la glucosa se origina a partir de:

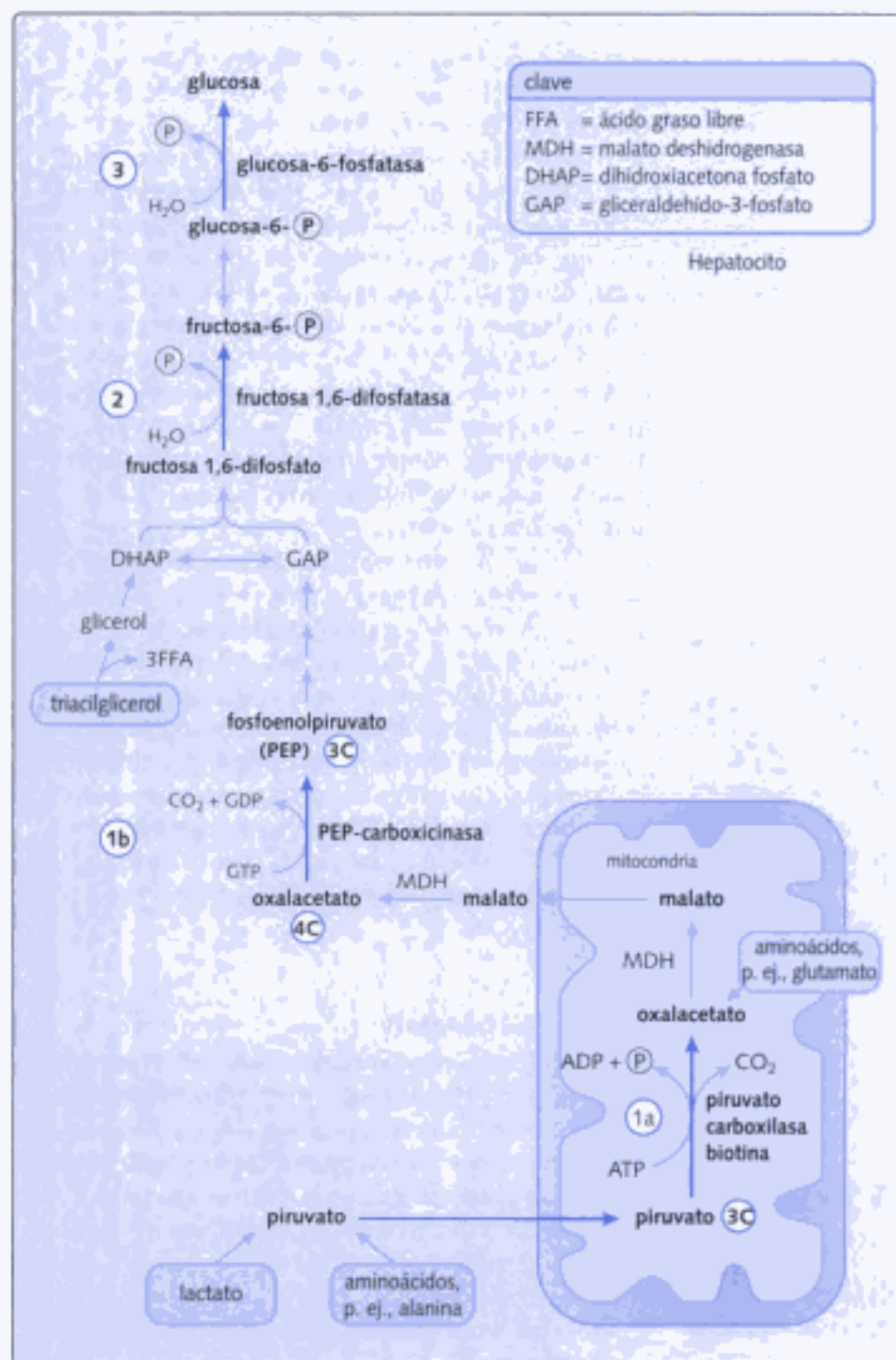
- Glicerol (liberado por la hidrólisis del triacilglicerol) (v. fig. 4.11).
- Lactato (de la glucólisis anaerobia en hematíes y músculo esquelético activo).
- Aminoácidos (degradación de proteína muscular).

#### Localización

Hígado (en ayuno prolongado también puede darse en la corteza renal).

#### Zona

Citosol celular: excepto por lo que se refiere al primer paso, la carboxilación del piruvato, que tiene lugar en la mitocondria.



**Fig. 5.17** La gluconeogénesis no es simplemente el reverso de la glucólisis. Las tres reacciones esenciales irreversibles de la glucólisis deben ser esquivadas. La primera reacción, la carboxilación del piruvato a oxalacetato, tiene lugar en la matriz mitocondrial. El resto de las reacciones ocurren en el citosol celular. En el texto se dan detalles sobre las reacciones individuales 1 a 3.

## Vía

La gluconeogénesis no es simplemente el proceso inverso a la glucólisis. Algunas de las reacciones de ésta son reversibles y son comunes para las vías glucolítica y gluconeogénica. Sin embargo, las tres reacciones esenciales irreversibles de la glucólisis, a saber, las catalizadas por la hexocinasa, la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) y la piruvatocinasa tienen que ser esquivadas. En la figura 5.17 se muestra cómo se consigue esto, explicado en los estadios 1-3, más adelante.

## 1. Conversión de piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP)

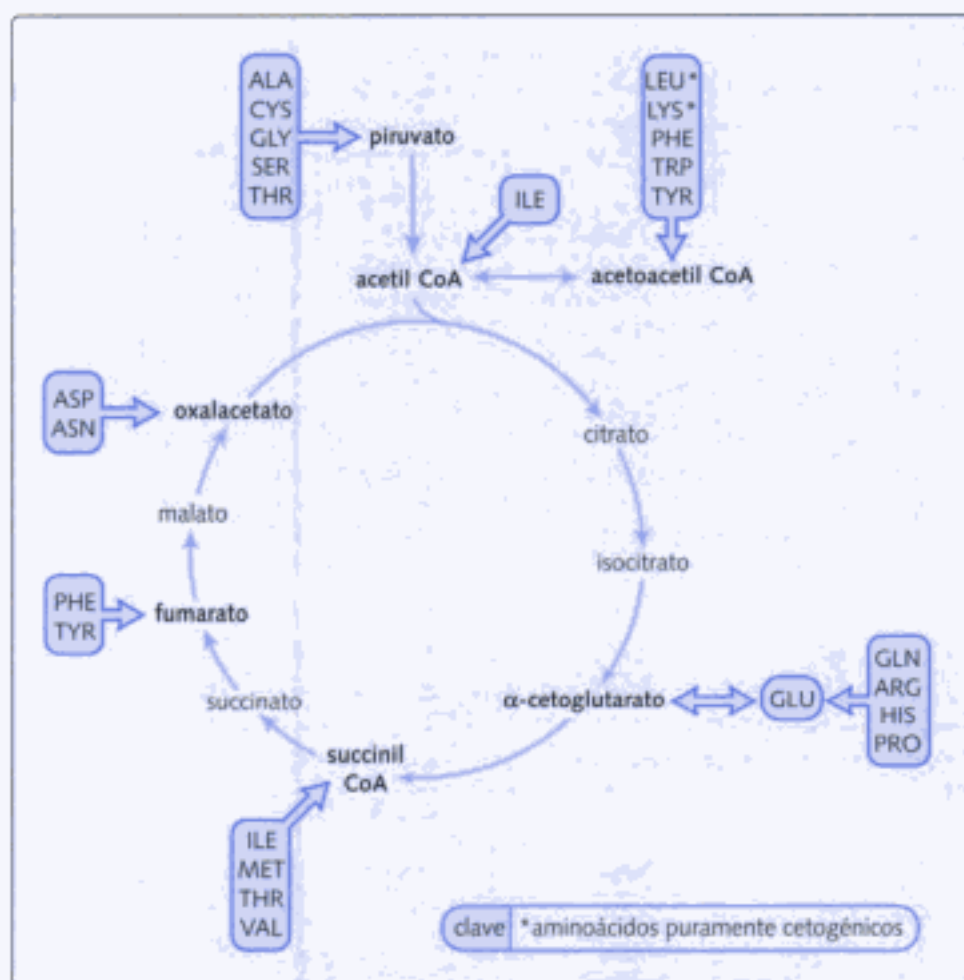
La conversión de piruvato a fosfoenolpiruvato (PEP) se produce a través de dos reacciones:

- Carboxilación del piruvato a oxalacetato. La piruvato carboxilasa se encuentra en la mitocondria, pero la PEP-carboxikinasa y las otras enzimas involucradas se hallan todas en el citosol. El oxalacetato formado es incapaz de cruzar la membrana mitocondrial interna; por tanto, es reducido a malato, que es transportado al citosol,





**Fig. 5.18** Puntos de entrada de los esqueletos de carbono de los aminoácidos en el ciclo del ATC y en las vías glucolíticas. La degradación de los veinte aminoácidos converge para producir sólo siete productos: piruvato, acetil CoA, acetoacetyl CoA,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil CoA, fumarato y oxalacetato. Estos productos, dependiendo del estado energético de la célula, pueden oxidarse para generar energía o ser empleados para sintetizar glucógeno o grasa.



donde es oxidado de nuevo. La piruvato carboxilasa requiere la vitamina biotina como cofactor y tiene un mecanismo similar a la acetil CoA carboxilasa (v. cap. 4).

- b. Descarboxilación y fosforilación del oxalacetato por la PEP carboxicinas.

### 2. Hidrólisis de la fructosa 1,6-difosfato

La hidrólisis de la fructosa 1,6-difosfato por la fructosa 1,6 difosfatasa esquiva la reacción PFK (el paso limitante de la velocidad de la glucólisis).

### 3. Hidrólisis de la glucosa 6-fosfato

La hidrólisis de la glucosa 6-fosfato por la glucosa 6-fosfatasa esquiva la reacción irreversible de la hexocinasa para formar glucosa libre. Esta enzima es específica del hígado.

## Degradación de aminoácidos

La degradación de aminoácidos abarca dos estadios:

- La eliminación de los grupos amino por la transaminación y la desaminación oxidativa (v. figs. 5.1 y 5.2).
- Catabolismo de los esqueletos de carbono.

Los esqueletos de carbono de los aminoácidos pueden metabolizarse a productos intermedios del ciclo del ATC y de la vía glucolítica. De hecho, la degradación de los veinte aminoácidos converge para producir siete productos: piruvato, acetil CoA, acetoacetyl CoA,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil CoA, fumarato y oxalacetato (fig. 5.18). Según el estado energético de la célula estos productos pueden oxidarse para generar energía o emplearse para la síntesis de glucógeno o grasa.

### Conceptos del catabolismo de los aminoácidos

Metabólicamente los aminoácidos pueden clasificarse en dos tipos: cetogénicos y glucogénicos.

#### Aminoácidos cetogénicos

Son aminoácidos que se degradan hasta dar acetil CoA o acetoacetyl CoA y, por tanto, son capaces de formar cuerpos cetónicos, de donde proviene el término cetogénico, que significa «formador de cetona». Sólo la leucina y la lisina son puramente cetogénicas (v. fig. 5.18). La isoleucina, la fenilalanina, el triptófano y la tirosina son a la vez cetogénicos y glucogénicos, es decir, su degradación produce en parte acetil CoA y acetoacetyl CoA y en parte precursores de glucosa.



Rotura de aminoácidos hasta piruvato			
Aminoácido	Reacciones importantes	Enzimas implicadas	Producto
Alanina	Transaminación	Alanina aminotransferasa	Piruvato
Serina	Desaminación y deshidratación	Serina deshidratasa	Piruvato
Glicina	Metilación a serina seguido por deshidratación	Serina hidroximetil-transferasa Serina deshidratasa	Piruvato
Cisteína	Dos pasos principales: • oxidación a sulfinato de cisteína • transaminación	Cisteína dioxigenasa Cisteína aminotransferasa	Piruvato
Treonina	Vía de la aminoacetona	Treonina deshidrogenasa	Piruvato

**Fig. 5.19** Degradación de aminoácidos a piruvato. Seis aminoácidos forman el piruvato.

Degradación de aminoácidos a ácido glutámico y $\alpha$ -cetoglutarato			
Aminoácido	Reacciones importantes	Enzimas implicadas	Producto
Glutamina	Hidrólisis	Glutaminasa	Glutamato
Glutamato	Desaminación oxidativa	Glutamato deshidrogenasa	$\alpha$ -cetoglutarato
Prolina	Dos pasos principales: • oxidación $\rightarrow$ pirrolina-5-carboxilato • oxidación $\rightarrow$ glutamato	Prolina oxigenasa deshidrogenasa	Glutamato
Arginina	Dos pasos: • degradación a arginina (parte del ciclo de la urea) • transaminación	Arginasa Aminotransferasa	Glutamato
Histidina	Dos pasos principales: • desaminación e hidrólisis a N-formiminoglutamato (FIGlu) • transferencia del grupo formimino a THF	Histidasa Ácido glutamato formiminotransferasa	Glutamato

**Fig. 5.20** Degradación de aminoácidos a ácido glutámico y  $\alpha$ -cetoglutarato. Cinco aminoácidos forman ácido glutámico y  $\alpha$ -cetoglutarato.

### Aminoácidos glucogénicos

Son aminoácidos que se pueden degradar hasta piruvato o bien hasta uno de los productos intermedios del ciclo del ATC. Pueden ser derivados hacia la gluconeogénesis para sintetizar glucosa, de donde proviene el término glucogénico («formador de glucosa»).

### Vías del catabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos pueden dividirse en siete grupos, basándose en el producto de su degradación. Cada aminoácido tiene la posibilidad de seguir varias vías de degradación, pero aquí solamente comentaremos las principales:

- Cinco aminoácidos forman piruvato: alanina, serina, glicina, cisteína y treonina (fig. 5.19). Observa que la hidroxiprolina se puede convertir en piruvato.
- Dos aminoácidos forman oxalacetato:
  - Aspartato: la transaminación del aspartato por medio de la aspartato aminotransferasa produce oxalacetato.
  - Asparagina: la hidrólisis de la asparagina mediante la asparaginasa libera amoníaco y forma aspartato, que puede ser sometido a transaminación para dar oxalacetato.
- Cuatro aminoácidos forman glutamato y  $\alpha$ -cetoglutarato (fig. 5.20).
- Cuatro aminoácidos forman succinil CoA (fig. 5.21).
- La fenilalanina y la tirosina forman fumarato. La hidroxilación de fenilalanina por la fenilalanina-hidroxilasa produce tirosina (el reverso de su síntesis [v. fig. 5.3]). A continuación, la tirosina es transaminada y pasa una serie de reacciones para





**Fig. 5.21** Degradación de aminoácidos a succinil CoA. Cuatro aminoácidos forman succinil CoA (sólo se muestran las reacciones importantes). (SAM, S-adenosilmetionina; BCAA, aminoácidos de cadena ramificada.)

Degradación de aminoácidos a succinil CoA			
Aminoácido	Reacciones importantes	Enzimas implicadas	Producto
Isoleucina (BCAA)	Tres reacciones: • transaminación • descarboxilación oxidativa • deshidrogenación	BCAA aminotransferasa BCAA $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa	Succinil CoA y acetil CoA
Valina (BCAA)	Todos los BCAA tienen una vía de degradación similar	Como la anterior	Succinil CoA
Metionina	Condensación con ATP para formar SAM Hidrólisis a homocisteína	SAM sintasa	Succinil CoA
Treonina	Deshidratación a $\alpha$ -cetobutirato	Treonina deshidratasa	Succinil CoA

formar fumarato. Se produce algo de acetoacetil CoA, por lo que es un aminoácido cetogénico y glucogénico.

- La isoleucina forma acetil CoA. Su degradación origina acetil CoA y succinil CoA (v. fig. 5.21).
- La leucina, la lisina y el triptófano forman acetoacetil CoA (la fenilalanina y la tirosina también pueden producir algo de acetoacetil CoA). La leucina es un aminoácido de cadena ramificada y su degradación se discute más adelante.

La lisina sufre una serie de reacciones: una reducción a sacaropina, dos oxidaciones para formar amino adipato, transaminación para dar  $\alpha$ -cetoadipato y otras reacciones ulteriores para finalmente formar acetoacetil CoA (no es necesario conocerlas con detalle). ¡La degradación del triptófano aún es más complicada!

#### Aminoácidos de cadena ramificada

Los aminoácidos de cadena ramificada son la isoleucina, la leucina y la valina, degradándose por una vía común de tres reacciones:

- Transaminación: una sola enzima, la amino ácido de cadena ramificada aminotransferasa, transamina a los tres aminoácidos.
- Descarboxilación oxidativa: de nuevo se encarga una enzima, la aminoácido de cadena ramificada  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa, que requiere tiamina pirofosfato como cofactor. Un déficit de esta enzima causa un acúmulo de los cetoácidos de los aminoácidos de cadena ramificada en la orina; se denomina la enfermedad de la orina de jarabe de arce (v. más adelante).
- Deshidrogenación.

No todos los tejidos pueden oxidar los aminoácidos de cadena ramificada: el hígado tiene una capacidad limitada debido a su falta de la aminoácido de cadena ramificada aminotransferasa. Los aminoácidos de cadena ramificada se oxidan fundamentalmente en los tejidos periféricos, especialmente en el músculo.



No se te va a pedir que expliques las distintas vías de degradación de los aminoácidos. Apréndete las reacciones de transaminación y de deaminación y dónde nutren el ciclo del ATC los esqueletos de carbono de los aminoácidos: apréndete la figura 5.18.

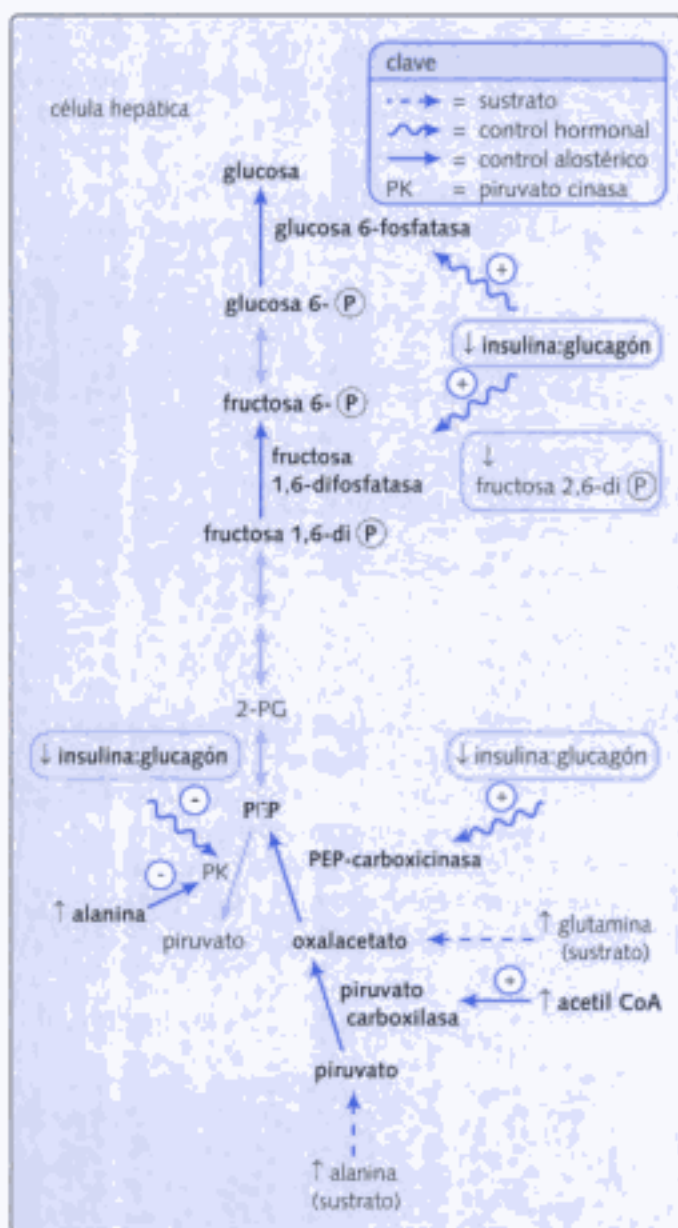
#### Regulación del catabolismo de los aminoácidos

Durante el ayuno y la inanición la gluconeogénesis está activa (fig. 5.22).

#### Control hormonal

Durante el ayuno prolongado se elevan los niveles de glucagón, cortisol y hormona adrenocorticotropa, lo que activa la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis. Las acciones del glucagón son:

- Activa una proteína cinasa dependiente de AMPc que causa fosforilación e inactivación de la piruvato cinasa en la vía glucolítica (v. fig. 2.10).



**Fig. 5.22** Regulación de la gluconeogénesis: estado de ayuno y posprandial. El control es a dos niveles. Control hormonal: el glucagón activa la gluconeogénesis. Control alostérico: el acetil CoA activa la piruvato carboxilasa. Un aumento del aporte de aminoácidos, alanina y glutamina activa la gluconeogénesis.

### Activación alostérica por el acetil CoA

En el ayuno prolongado la velocidad de lipólisis y la  $\beta$ -oxidación están aumentadas, produciendo un gran incremento de la cantidad de acetil CoA. Éste activa alostéricamente la piruvato carboxilasa, estimulando la gluconeogénesis. Tiene un efecto opuesto, inhibidor, sobre la piruvato deshidrogenasa. Por tanto, el piruvato formado será canalizado hacia la gluconeogénesis antes que hacia el ciclo de ATC. Un mayor aporte de sustratos, en particular de los aminoácidos alanina y glutamina, favorece la gluconeogénesis. Una concentración elevada de cortisol estimula la movilización de aminoácidos del músculo.

### Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos

Las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos son errores congénitos del metabolismo muy raros que provocan graves anomalías del desarrollo si no se tratan. Incluyen: fenilcetonuria, albinismo, alcaptonuria, enfermedad de la orina de jarabe de arce e histidinemia; podrás ver alguna de ellas cuando estudies pediatría. La más importante es la fenilcetonuria.

#### Fenilcetonuria

La fenilcetonuria es un trastorno autosómico recesivo que se debe al déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Un pequeño número de afectados pueden presentar deficiencia de las enzimas que sintetizan su cofactor tetrahidrobiopterina (v. fig. 5.3). La enfermedad se caracteriza por un elevado nivel de fenilalanina en plasma. Su prevalencia es de 1:10.000-20.000 nacidos vivos.

#### Mecanismo

Normalmente, la fenilalanina hidroxilasa cataliza la hidroxilación de fenilalanina a tirosina. La tirosina es un aminoácido extremadamente importante: es el precursor de la dopamina, las catecolaminas y la melanina. En la fenilcetonuria, la fenilalanina se acumula en el plasma y en los tejidos, y se convierte en fenilcetonas: fenilpiruvato, fenil-lactato y fenilacetato; normalmente no se producen en cantidades significativas. Niveles elevados de fenilalanina pueden impedir el desarrollo y, a largo plazo, producir retraso mental (fig. 5.23).

El tratamiento de la fenilcetonuria comprende la restricción de fenilalanina de la dieta. Sin embargo, la

- A través de la fosforilación de una **enzima** bifuncional, 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa 2,6-difosfatasa, disminuye la formación de fructosa 2,6-difosfato, el activador alostérico de la fosfofructocinasa-1 (enzima glucolítica), pero inhibidor de la fructosa 1,6-difosfatasa (enzima gluconeogénica, v. fig. 2.8).
- Aumenta la velocidad de transcripción y, por tanto, la velocidad de síntesis de la PEP carboxilasa.
- El glucagón inhibe la velocidad de transcripción de la piruvatocinasa.





Características clínicas y diagnóstico de PKU	
Características clínicas	Diagnóstico y tratamiento
<b>Síntomas del sistema nervioso central:</b> sin tratar, se presenta a los 6-12 meses, con retraso del desarrollo, estancamiento del crecimiento y convulsiones	Al establecer alimentación con leche se hace una detección selectiva a los 5-7 días de todos los recién nacidos para averiguar si los niveles de fenilalanina están elevados (de modo que los niveles de fenilalanina son adecuados); forma parte de la prueba de Guthrie
<b>Hiperpigmentación:</b> muchos lactantes afectados tienen el pelo claro, los ojos azules y la piel pálida, dado que la fenilalanina inhibe la tirosinasa, que convierte tirosina en melanina	<b>Tratamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• restricción de fenilalanina en la dieta</li> <li>• los niveles de fenilalanina en sangre se monitorizan regularmente y se mantienen en el rango normal para permitir el crecimiento y desarrollo normales</li> </ul>

**Fig. 5.23** Características clínicas y diagnóstico de fenilcetonuria (PKU).

fenilalanina es un aminoácido esencial, por lo que una excesiva restricción en la dieta puede causar detención del crecimiento y síntomas neurológicos. Los pacientes con fenilcetonuria no pueden sintetizar tirosina, que llega a convertirse en un aminoácido esencial.

### Embarazo

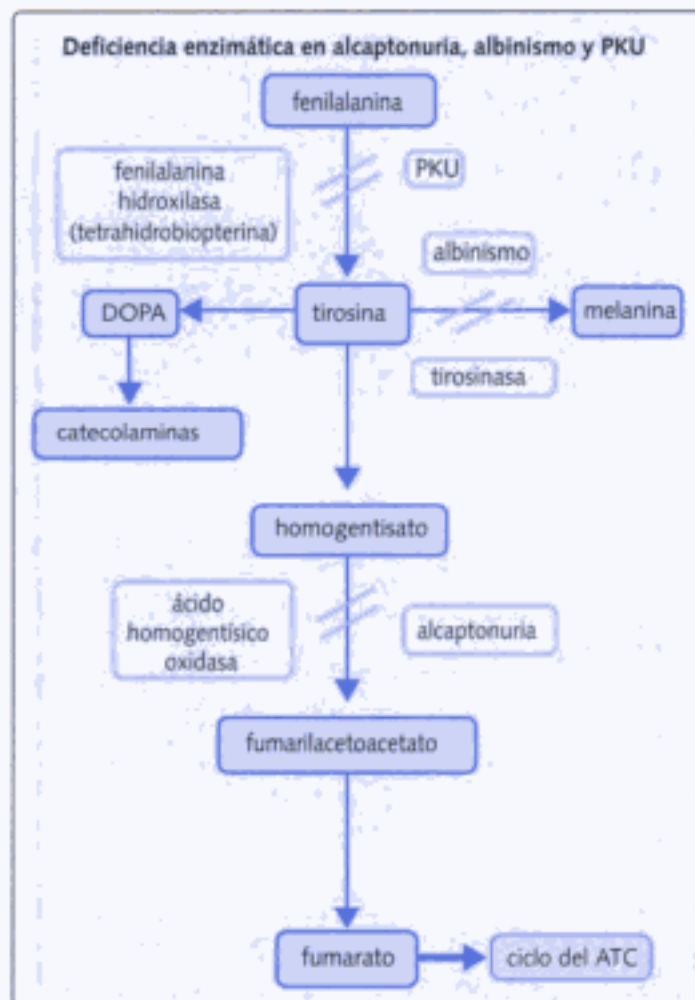
En los pacientes con fenilcetonuria la restricción de la fenilalanina en la dieta debería ser de por vida. Es particularmente importante durante el embarazo, cuando la hiperfenilalaninemia de la madre puede dañar al feto, causando microcefalia, retraso mental y defectos cardíacos.

### Alcaptonuria

La alcaptonuria es un trastorno raro, autosómico recesivo, con una prevalencia de 1:100.000. Se debe a un déficit de la enzima ácido homogentísico oxidasa, implicado habitualmente en la degradación de tirosina a fumarato (fig. 5.24). A diferencia de otras alteraciones de los aminoácidos, no produce efectos graves hasta la edad adulta.

### Mecanismo

El déficit de la enzima da lugar a una acumulación de homogentisato, que se polimeriza para producir un pigmento negro-marrón que se deposita en los



**Fig. 5.24** Deficiencia enzimática en alcaptonuria, albinismo y fenilcetonuria (PKU).

cartílagos y otros tejidos conectivos. Este proceso se denomina ocronosis.

### Características clínicas

Daño articular y artritis. El homogentisato se excreta en la orina; dejándola reposar, ésta se vuelve negra por la formación de alcapción. El sudor también puede ser negro. No hay tratamiento específico.

### Albinismo

El albinismo es un déficit de la enzima tirosinasa, que convierte la tirosina en melanina. Su incidencia es de 1:13.000. En la figura 5.25 se comentan las características clínicas y el tratamiento del albinismo.

### Histidinemia, homocistinuria y enfermedad de la orina del jarabe de arce

En la figura 5.26 se describen estas tres enfermedades.



Todas las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos son autosómicas recesivas y poco frecuentes. Se presentan, fundamentalmente, en recién nacidos con estancamiento en el crecimiento y retrasos en el desarrollo; el tratamiento es una dieta restrictiva.

## Metabolismo de los aminoácidos a nivel tisular

### Transporte de aminoácidos

Existen varios transportadores para «acarrear» los aminoácidos a través de la membrana celular. La concentración de aminoácidos libres en el exterior de la célula es mucho menor que en el interior. Por tanto, la mayor parte de transportadores de aminoácidos funcionan como sistemas de transporte activo, en los que el flujo de aminoácidos hacia el interior de la célula, contra su gradiente de concentración, se encuentra fomentado por la hidrólisis de ATP.

Existen cinco sistemas principales de transporte basados en la especificidad del transportador por la cadena lateral del aminoácido (fig. 5.27), es decir, hay uno para los aminoácidos básicos, otro para los ácidos, etc.

### El ciclo del $\gamma$ -glutamilo

A diferencia de los sistemas de transporte específicos descritos en la figura 5.27, el ciclo del  $\gamma$ -glutamilo transporta una amplia gama de aminoácidos a las células, siendo particularmente activo para los aminoácidos neutros.

### Función

El ciclo del  $\gamma$ -glutamilo es responsable del transporte activo de aminoácidos al interior de las células por la vía de la síntesis y degradación de un transportador

Características clínicas y tratamiento del albinismo

Características clínicas	Tratamiento
Amelanosis: • pelo blanquecino, piel pálida y ojos gris-azulados	Las lentes de contacto teñidas utilizadas desde la primera infancia pueden permitir el desarrollo normal de la fijación en algunos pacientes
• la baja pigmentación del iris y la retina hace que fracase el reflejo de fijación; se desarrolla nistagmo, fotofobia y fruncimiento del ceño constante	Fuerte protección solar Produce alteración visual grave a largo plazo
• la palidez de la piel favorece las quemaduras solares y el cáncer de piel	

Fig. 5.25 Características clínicas y tratamiento del albinismo.

Trastornos de los aminoácidos determinados genéticamente

Alteración	Defecto enzimático	Característica bioquímica	Características clínicas
Histidinemia 1:10.000	Histidasa	↑ Histidina en sangre y orina	Retraso mental
Homocistinuria (rara)	Cistationina sintasa (v. fig. 5.5)	↑ Homocisteína en orina ↑ Metionina en sangre	Estancamiento del crecimiento, retraso mental progresivo y dislocación del cristalino
Enfermedad de la orina de jarabe de arce 1:200.000 (muy rara)	$\alpha$ -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa	↑ Excreción de aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina, y sus $\alpha$ -cetoácidos en plasma y orina; el compuesto huele como el jarabe de arce	Los recién nacidos se presentan con acidosis metabólica, hipoglucemia y convulsiones; el retraso en el diagnóstico produce problemas neurológicos

Fig. 5.26 Trastornos de los aminoácidos determinados genéticamente.





de glutatión (fig. 5.28). Se requieren tres moléculas de ATP para el transporte a la célula de cada molécula de aminoácido y la regeneración del glutatión.

### Localización/zona

Las células tubulares renales y el retículo endoplásmico de las células hepáticas y cerebrales.

Sistemas de transporte específicos para los aminoácidos		
Especificidad aminoácidos	Aminoácidos transportados	Enfermedades a consecuencia de defecto del sistema de transporte
Aminoácidos pequeños, neutros	Alanina, serina, treonina	No específicas
Aminoácidos grandes, neutros y aromáticos	Isoleucina, leucina, valina, tirosina, triptófano, fenilalanina	Enfermedad de Hartnup: defecto en el transportador intestinal y renal para aminoácidos neutros
Aminoácidos básicos	Arginina, lisina, cisteína, ornitina	Cistinuria: defecto de la reabsorción tubular renal de los cuatro aminoácidos básicos
Prolina y glicina	Prolina, glicina	Glicinuria
Aminoácidos ácidos	Ácido glutámico, ácido aspártico	No específicas

Fig. 5.27 Sistemas de transporte específicos para los aminoácidos.

## Metabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos son captados en los tejidos por transporte activo y utilizados para la síntesis de proteínas. Los aminoácidos en exceso no se acumulan en el organismo, sino que los que no se necesitan de inmediato se degradan. Ya se ha comentado el papel de las proteínas como fuente de energía, ahora vamos a considerar el metabolismo de los aminoácidos a nivel tisular durante los estados absorptivo (después de las comidas) y postabsorptivo.

### Estado absorptivo

En la figura 5.29 se ofrece un resumen del metabolismo de los aminoácidos en los tejidos durante el estado absorptivo.

### Intestino delgado

Tras una comida rica en proteínas tiene lugar la digestión de las proteínas en el intestino delgado. Los aminoácidos liberados son absorbidos por las células epiteliales intestinales. Un elevado porcentaje de los aminoácidos se transaminan para dar alanina, que se libera en la vena porta hepática y es captada por el hígado. Por consiguiente, la alanina es el principal aminoácido secretado por el intestino y el principal transportador de nitrógeno en el plasma.

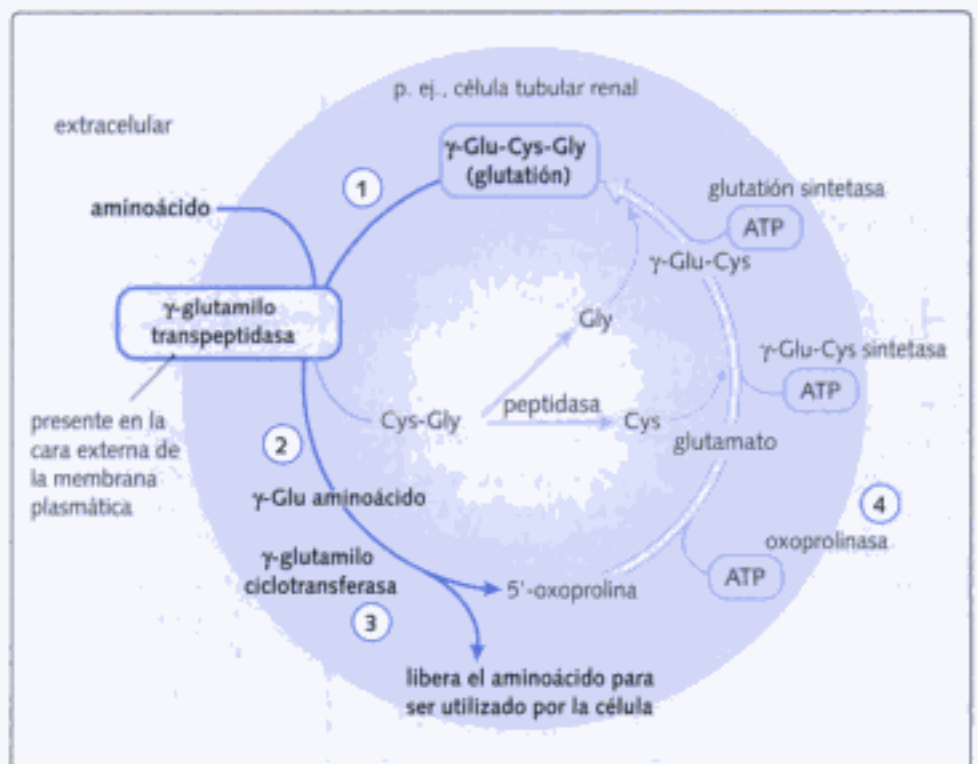
### Hígado

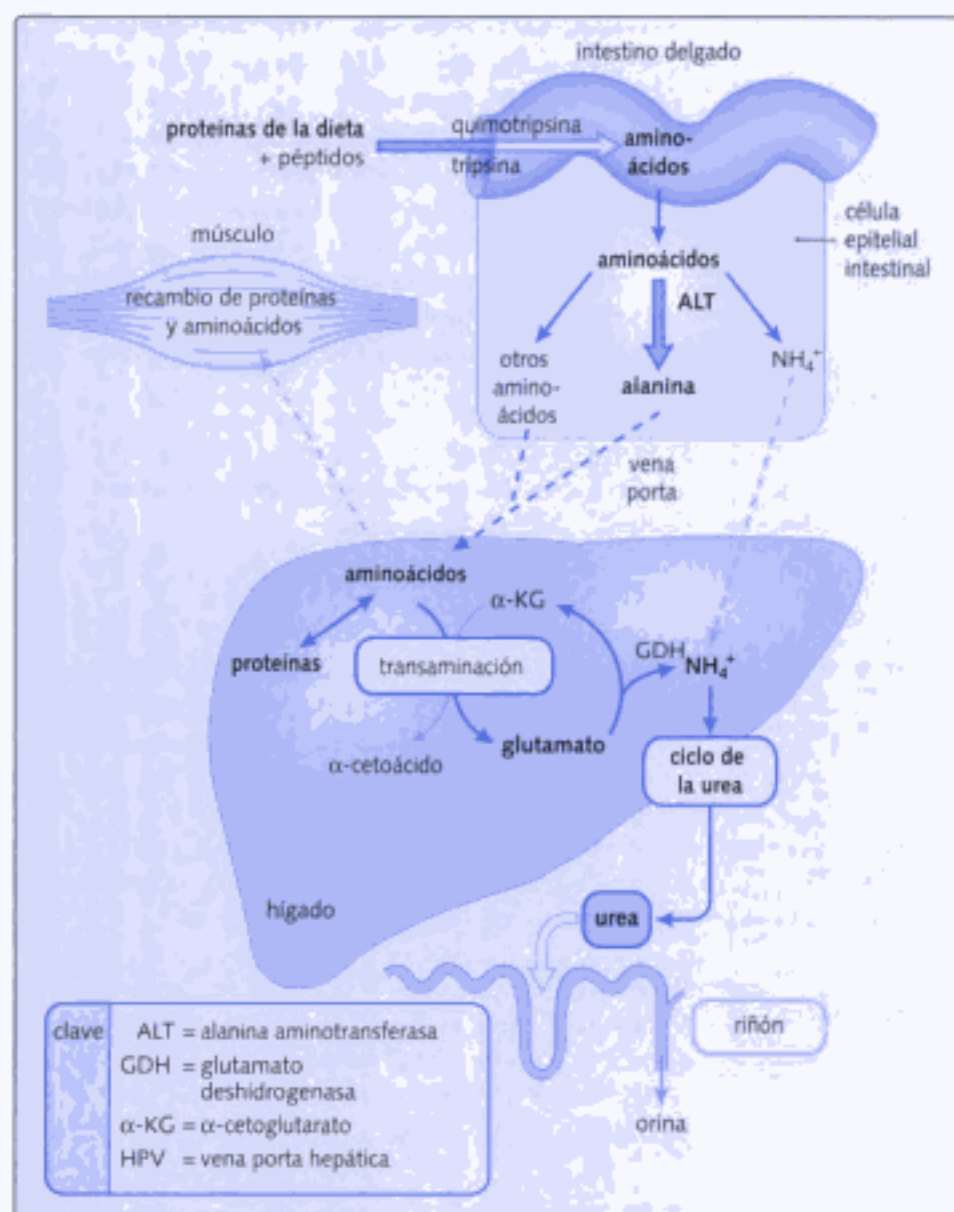
La alanina y otros aminoácidos que provienen de la dieta y se absorben en el intestino delgado tienen una serie de posibles destinos:

- Síntesis de proteínas.

Fig. 5.28 Ciclo del  $\gamma$ -glutamilo para el transporte de aminoácidos.

1. El glutatión se forma en la célula y se transporta a la superficie externa de la membrana plasmática.
2. La enzima  $\gamma$ -glutamilo transpeptidasa cataliza la transferencia de un grupo  $\gamma$ -glutamilo del glutatión al aminoácido. Esto facilita la captación del  $\gamma$ -glutamilo aminoácido por la célula (o las células de otros órganos si viaja por la sangre primero).
3. La  $\gamma$ -glutamilo ciclotransferasa libera el aminoácido para que sea usado por la célula.
4. El glutatión es reformado por la acción de la oxoprolinasa, la  $\gamma$ -glutamilo cisteinil sintetasa y la glutatión sintetasa, en tres reacciones ATP-dependientes.





**Fig. 5.29** Resumen del metabolismo de los aminoácidos en los tejidos durante el estado absorptivo.

- Transaminación a glutamato que puede ser desaminado oxidativamente para producir  $\text{NH}_4^+$  que, a su vez, entra en el ciclo de la urea (parte del  $\text{NH}_4^+$  se origina por la hidrólisis de la glutamina en el intestino delgado). La urea formada es captada por los riñones para su excreción. Parte del glutamato formado también puede emplearse para la síntesis de proteínas.

### Estado postabsorptivo

El estado postabsorptivo es el período comprendido entre las cuatro y las ocho horas después de una comida, cuando no hay aporte dietético de aminoácidos. En la figura 5.30 se da un resumen del metabolismo de los aminoácidos en los tejidos en el estado postabsorptivo.

#### Músculo

La degradación de las proteínas musculares libera aminoácidos, que son transaminados a alanina y

glutamina. La glutamina se forma en dos pasos: transaminación a glutamato y amidación a glutamina. El recambio de ácidos nucleicos proporciona el  $\text{NH}_4^+$  para esta reacción. La glutamina liberada es captada por el intestino y el riñón. La alanina formada va al hígado. La degradación de las proteínas musculares también libera aminoácidos de cadena ramificada, que son captados en primer lugar por el cerebro (especialmente la valina).

#### Intestino

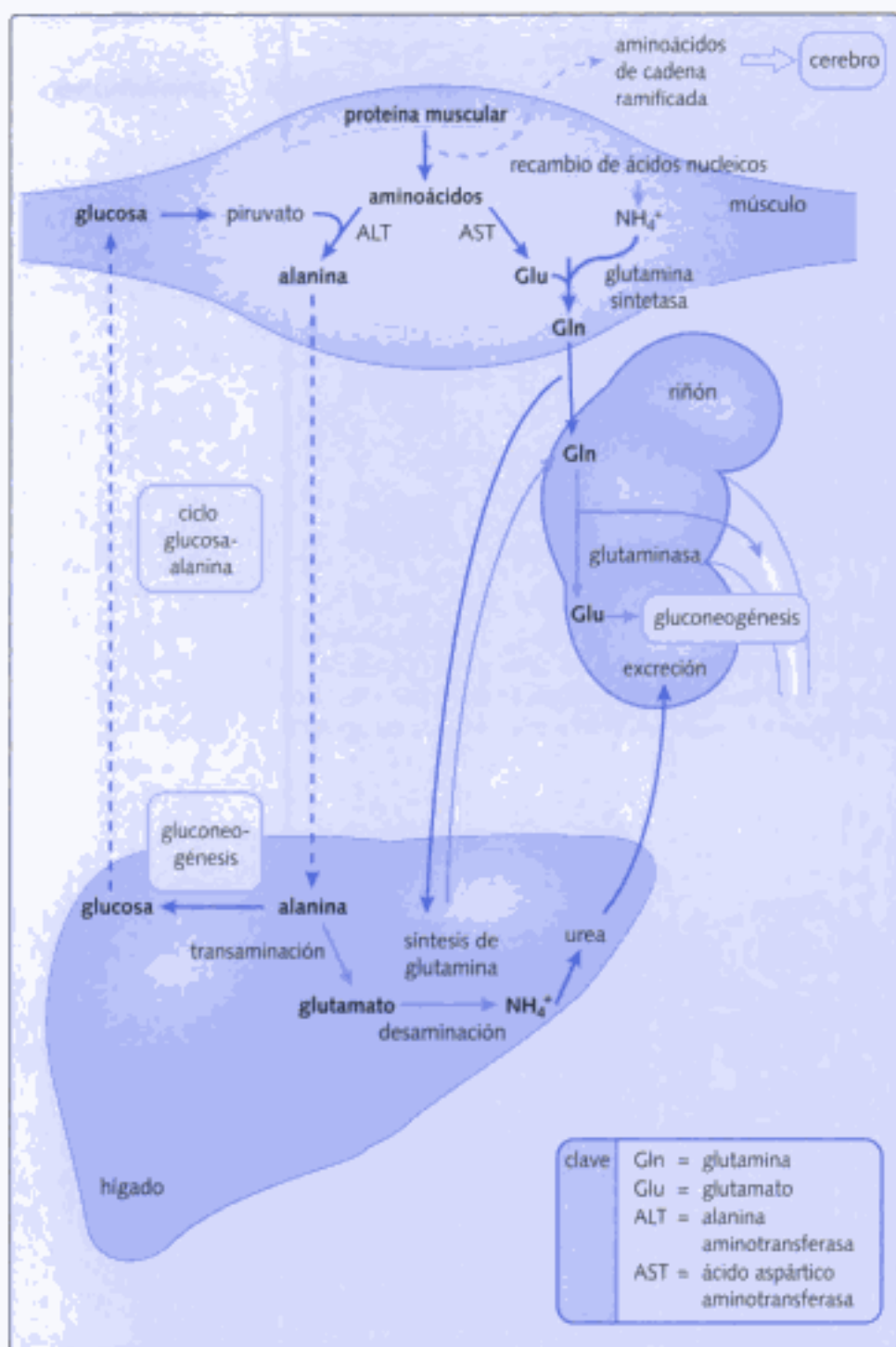
La glutamina tiene dos destinos principales, y la cuantía en la que se deriva hacia uno u otro depende del estado energético de la célula.

- Primero, puede ser utilizada para la síntesis de nucleótidos para compensar el muy elevado recambio de las células intestinales (v. cap. 6).
- Segundo, es sometida a hidrólisis para dar glutamato, liberando  $\text{NH}_4^+$ , que viaja hasta el hígado para entrar en el ciclo de la urea.





**Fig. 5.30** Resumen del metabolismo de los aminoácidos en los tejidos en el estado postabsortivo (consultar el texto para las explicaciones).



El glutamato formado es transaminado a alanina o a citrulina (un producto intermedio del ciclo de la urea) y ambas son captadas por el hígado.

### Hígado

En el hígado la alanina es:

- Convertida a piruvato y, a continuación, a glucosa por la gluconeogénesis, proporcionando una fuente de energía para el músculo. Las reacciones forman el ciclo de la glucosa-alanina (fig. 5.31).

- Transaminada a glutamato. El balance entre estos dos procesos depende del estado energético de la célula.

El glutamato puede ser desaminado para formar  $\text{NH}_4^+$ , que entra en el ciclo de la urea. Durante la inanición o la acidosis, la actividad glutaminasa está reducida, lo que da como resultado una disminución de la hidrólisis de glutamina y de la producción de  $\text{NH}_4^+$ . Esto conduce a una disminución en el ciclo de la urea y de la degradación de aminoácidos. Un



**Fig. 5.31** El ciclo glucosa-alanina muestra cómo los esqueletos de carbono alternan entre proteínas y glucosa. La alanina liberada por el músculo se convierte de nuevo en glucosa en el hígado mediante la gluconeogénesis. La glucosa así formada es llevada de vuelta al músculo para ser utilizada.

aumento recíproco se puede ver en la actividad de la glutamina sintetasa y en la síntesis de aminoácidos.

### Riñón

La glutamina liberada por el músculo es captada por el riñón. Aquí se hidroliza mediante la acción de la glutaminasa, liberando amoníaco para su excreción. En la inanición el glutamato sirve de sustrato para la gluconeogénesis (v. fig. 5.17).

### El ciclo glucosa-alanina

El ciclo glucosa-alanina (v. fig. 5.31) muestra cómo los esqueletos de carbono alternan entre las proteínas y la glucosa. La alanina proveniente del músculo se convierte de nuevo en glucosa en el hígado para ser usada por el músculo. Esto es muy similar al ciclo de Cori, en el que el lactato formado por el músculo esquelético activo es llevado al hígado para ser convertido de nuevo en piruvato y, a continuación, en glucosa mediante la gluconeogénesis. Entonces, la glucosa formada es transportada de nuevo al músculo (v. cap. 7).



- Define qué son aminoácidos esenciales y no esenciales y enumera los primeros.
- ¿Qué significan las reacciones de transaminación en el metabolismo de los aminoácidos?
- Compara las dos vías principales de degradación de las proteínas.
- ¿Por qué el ciclo de la ornitina es insuficiente por sí solo para la degradación de los aminoácidos?
- Comenta la siguiente afirmación: el equilibrio nitrogenado positivo es bueno en pacientes sanos.
- Explica los valores de referencia empleados para determinar las necesidades de alimentos y nutrientes en el Reino Unido.
- ¿Qué reacciones metabólicas informan al organismo de cuándo hace falta degradar proteínas?
- Describe el control de la gluconeogénesis.
- ¿Cómo influyen las proteínas como fuente de energía en estado de inanición y saciedad (postabsortivo)?
- Cita ejemplos de aminoácidos glucogénicos y cetogénicos.
- Comenta la afirmación: la gluconeogénesis es la glucólisis al revés.
- ¿Cómo se controla el catabolismo de los aminoácidos?
- Explica los beneficios y posibles problemas del tratamiento de la fenilcetonuria.
- Explica el mecanismo bioquímico de la prueba de Guthrie para la fenilcetonuria.
- Compara y distingue el metabolismo de los aminoácidos en la fase de absorción y postabsortiva.





## 6. Purinas, pirimidinas y hemo

### Reserva monocarbonada

#### Conceptos

Pueden existir unidades de un solo carbono en una serie de estados de oxidación como, por ejemplo, metano, formaldehído y metanol. Se utilizan en la síntesis y elongación de muchos compuestos orgánicos. Para esto, las unidades de carbono requieren un transportador que las «active» y capacite su transferencia a la molécula que está siendo sintetizada. Los principales transportadores empleados son el folato y la S-adenosil metionina. La reserva monocarbonada comprende las unidades simples de carbono unidas a estos transportadores.

#### S-adenosil metionina

La S-adenosil metionina (SAM) es un compuesto de alta energía formado por la condensación del aminoácido metionina con ATP. Contiene un grupo metilo activado que puede transferirse fácilmente a una serie de moléculas. La SAM es la principal donante de grupos metilo. Es utilizada en reacciones biosintéticas como, por ejemplo, la metilación de noradrenalina a adrenalina.

#### Folato

La forma activa del folato es el 5,6,7,8-tetrahidrofolato (THF). El THF transporta una serie de unidades monocarbonadas que se ligan a sus átomos de nitrógeno en las posiciones N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> o ambas para formar los compuestos que se enumeran en la figura 6.1. El THF recibe estos fragmentos de un carbono de donantes tales como la serina, la glicina o la histidina y los transfiere a productos intermedios en la síntesis de otros aminoácidos, purinas y timidina.



Los estudiantes siempre tienden a encontrar confuso el concepto de reserva monocarbonada. Todo lo que necesitas comprender es que el THF y la SAM son

transportadores de grupos monocarbonados que se utilizan en la síntesis de una serie de moléculas, principalmente aminoácidos, purinas y pirimidinas.

Unidades monocarbonadas y los correspondientes compuestos THF	
Unidades monocarbonadas	Compuesto
—CH=NH	N <sup>5</sup> -formimino THF
—CHO	N <sup>5</sup> -formil THF
—CHO	N <sup>10</sup> -formil THF
=CH—	N <sup>5</sup> ,N <sup>10</sup> -metenil THF
—CH <sub>2</sub> —	N <sup>5</sup> ,N <sup>10</sup> -metilenoTHF
—CH <sub>3</sub>	N <sup>5</sup> -metil THF

Fig. 6.1 Compuestos formados por la unión de THF a varios compuestos monocarbonados.

Estos compuestos de THF son todos interconvertibles, excepto el grupo N<sup>5</sup>-metil; junto con la SAM componen la reserva monocarbonada.

#### Metabolismo del folato

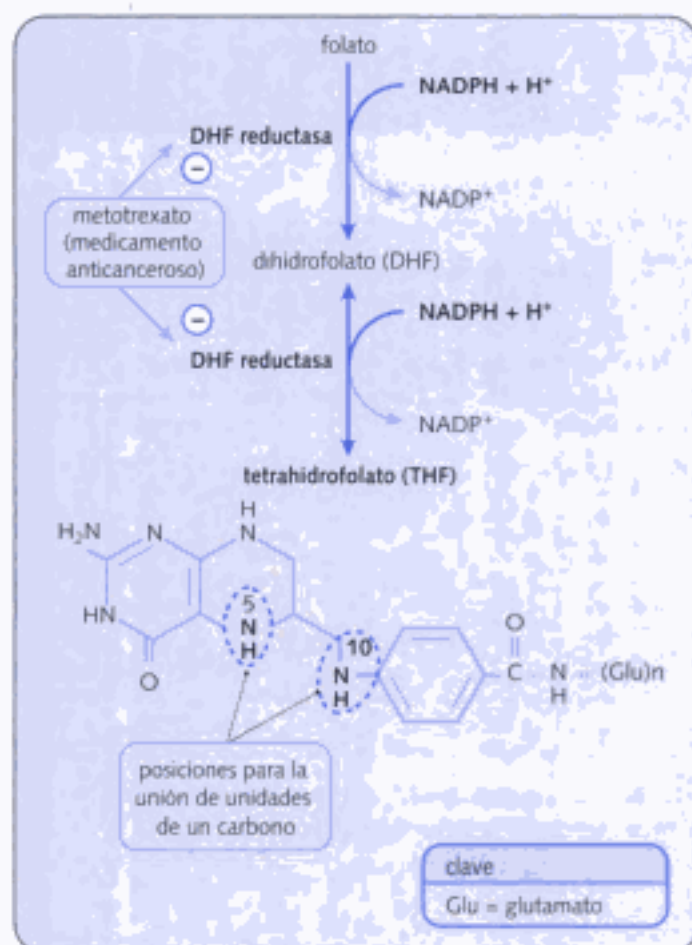
##### Formación de THF

El THF se forma por la reducción, en dos pasos, del folato por la dihidrofolato reductasa (fig. 6.2). La dihidrofolato reductasa es inhibida competitivamente por el metotrexato, un análogo del ácido fólico utilizado en el tratamiento de algunos cánceres. El metotrexato, a través de la inhibición de la síntesis de folato, puede disminuir la cantidad de THF disponible para la formación de purinas y de pirimidinas, disminuyendo, de esta manera, la síntesis de ADN y de ARN en las células.

##### Atrapamiento del metil-folato (fig. 6.3)

Las reacciones en las que se produce la transferencia del grupo metilo dan como resultado la formación de N<sup>5</sup>-metil THF. A diferencia de otros compuestos de THF no es interconvertible, por lo que el THF no puede ser liberado y queda atrapado. Sin embargo, normalmente está presente la vía de recuperación de la metionina. La metionina se forma por metilación de la homocisteína, usando al N<sup>5</sup>-metil THF como grupo donante de metilos, liberando el THF. La





**Fig. 6.2** Formación del THF. El THF se forma por la reducción, en dos pasos, del folato por la dihidrofolato reductasa.

homocisteína metiltransferasa cataliza la reacción y requiere vitamina  $B_{12}$  como cofactor esencial (metilcobalamina). En el déficit de vitamina  $B_{12}$  esta vía está inhibida y el THF permanece como  $N^5$ -metil THF. Finalmente, todo el folato del organismo puede llegar a ser atrapado, lo que determinaría un déficit de folato secundario al de vitamina  $B_{12}$  (v. también cap. 8). El resultado es una disminución de la síntesis de nucleótidos y de la formación de ADN y de ARN. Como las células de la sangre requieren niveles elevados de nucleótidos para su recambio, son particularmente sensibles al déficit de folato, que puede conducir a anemia megaloblástica.

### Aminoácidos y la reserva monocarbonada

La síntesis y degradación de algunos aminoácidos produce transportadores THF que pueden usarse para síntesis de otros aminoácidos y nucleótidos. Las siguientes reacciones demuestran el uso de la reserva monocarbonada.

**Formación de SAM a partir de metionina (los números se refieren a los de la fig. 6.3)**

1. Condensación de ATP y metionina para formar SAM.
2. La SAM contiene un grupo metilo activado que puede ser donado a una serie de aceptores de moléculas, formando S-adenosil homocisteína.
3. La hidrólisis de S-adenosil homocisteína libera adenosina para formar cisteína.
4. La homocisteína puede utilizarse para la síntesis del aminoácido cisteína (v. cap. 5), o para
5. La regeneración de metionina en la vía de recuperación de la metionina.

### Conversión de serina a glicina

En la figura 6.4 se muestra la secuencia de reacción de la conversión de serina en glicina.

## Metabolismo de las purinas

### Estructura y función de las purinas

Las purinas son las bases nitrogenadas adenina, guanina e hipoxantina. Tienen una estructura de doble anillo que consta de un anillo de seis carbonos y otro de cinco carbonos. Casi siempre se halla un azúcar pentosa (5C) unido al átomo de nitrógeno N9 para formar un nucleósido como la adenosina, por ejemplo. Habitualmente, el azúcar es ribosa o desoxirribosa. La fosforilación del azúcar en posición C5 da lugar a la formación de mono-, di- y trinucleótidos, tal como muestra la figura 6.5. Los grupos fosfato hacen que estas moléculas estén cargadas negativamente. En la figura 6.6 se citan las principales funciones de las purinas.

### Visión de conjunto del metabolismo de las purinas

La dieta proporciona cantidades despreciables de purinas, debido a que se rompen en el intestino para dar ácido úrico. Dos vías están implicadas en la formación de nucleótidos de purina (fig. 6.7).

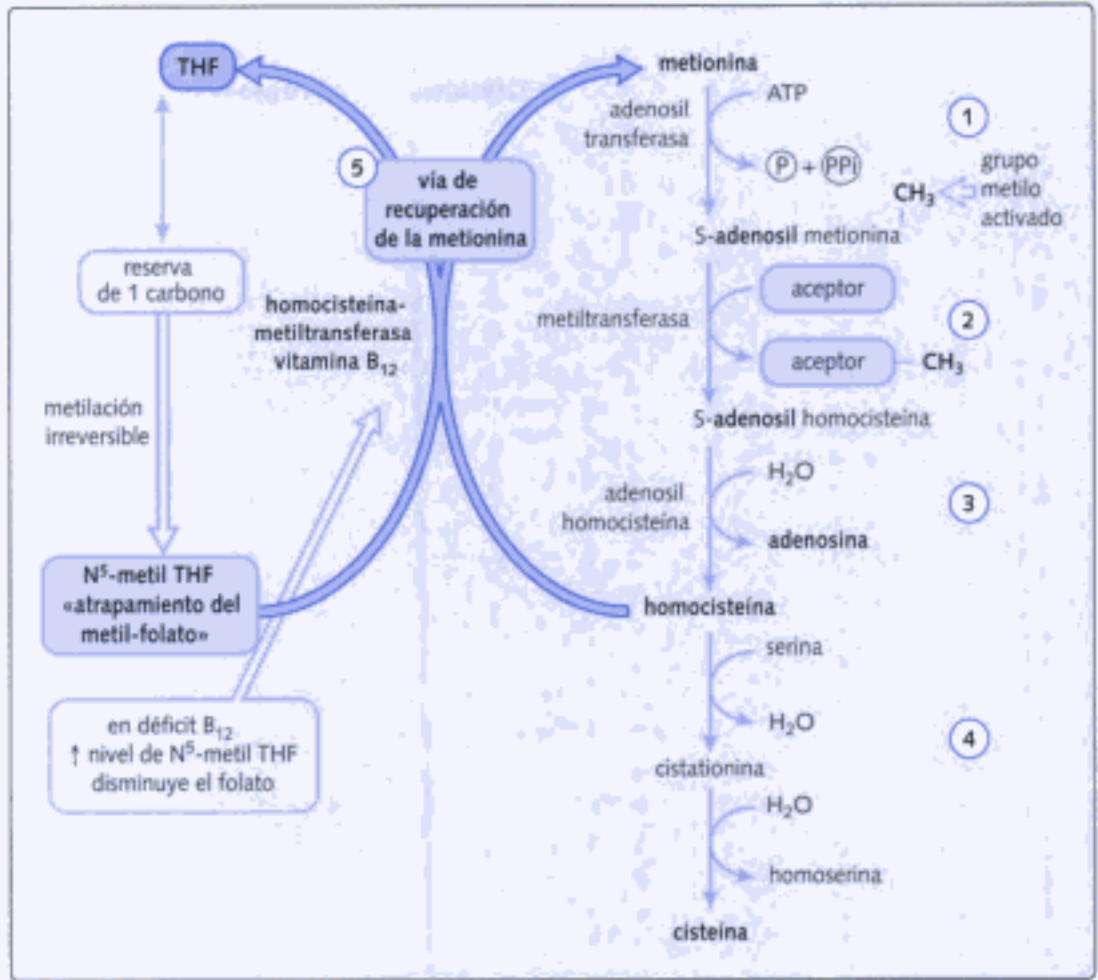
#### I. Síntesis de novo de purinas

El anillo de purina está ensamblado con una molécula de ribosa-5-fosfato, por lo que las purinas se sintetizan como mononucleótidos en contraposición a las bases libres. La localización de esta vía es en las células hepáticas (hepatocitos), en el citosol celular, y hay dos estadios:



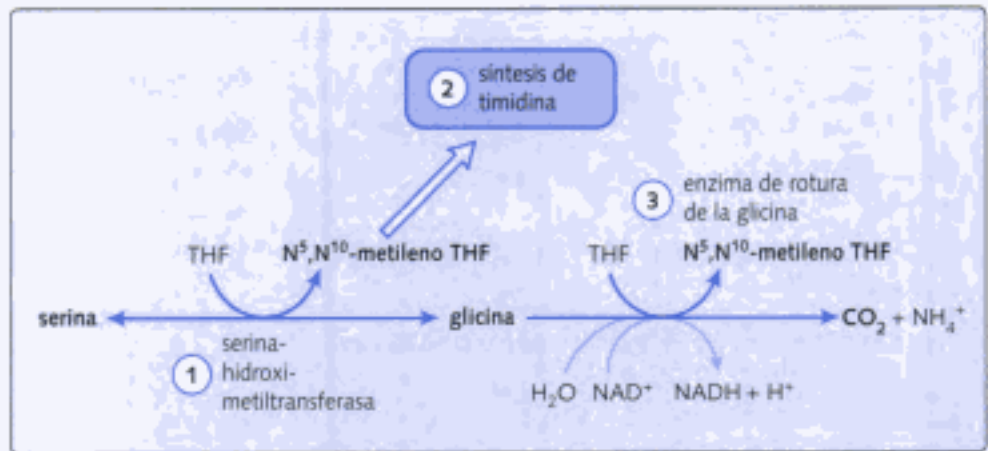


**Fig. 6.3** Formación de la S-adenosil metionina (SAM) y vía de recuperación de la metionina. La SAM se forma por la condensación de ATP y metionina. Contiene un grupo  $\text{CH}_3$  activado que puede ser transferido a una serie de aceptores de moléculas. La homocisteína liberada de la hidrólisis de la S-adenosil homocisteína puede usarse para la síntesis del aminoácido cisteína o para la vía de recuperación de la metionina. La vía de recuperación de la metionina invierte el atrapamiento metil-folato. (Los números se refieren a los del texto.)



**Fig. 6.4** Conversión de serina a glicina.

1. La serina hidroximetiltransferasa transfiere un grupo metilo de la serina al tetrahydrofolato (THF), formando  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metileno THF y glicina.  
2. Este grupo metilo puede entonces ser utilizado para la síntesis de timidina (se discute más adelante).  
3. La enzima de rotura de la glicina (glicina sintasa) descarboxila oxidativamente a la glicina generando  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metileno THF y  $\text{CO}_2$ .

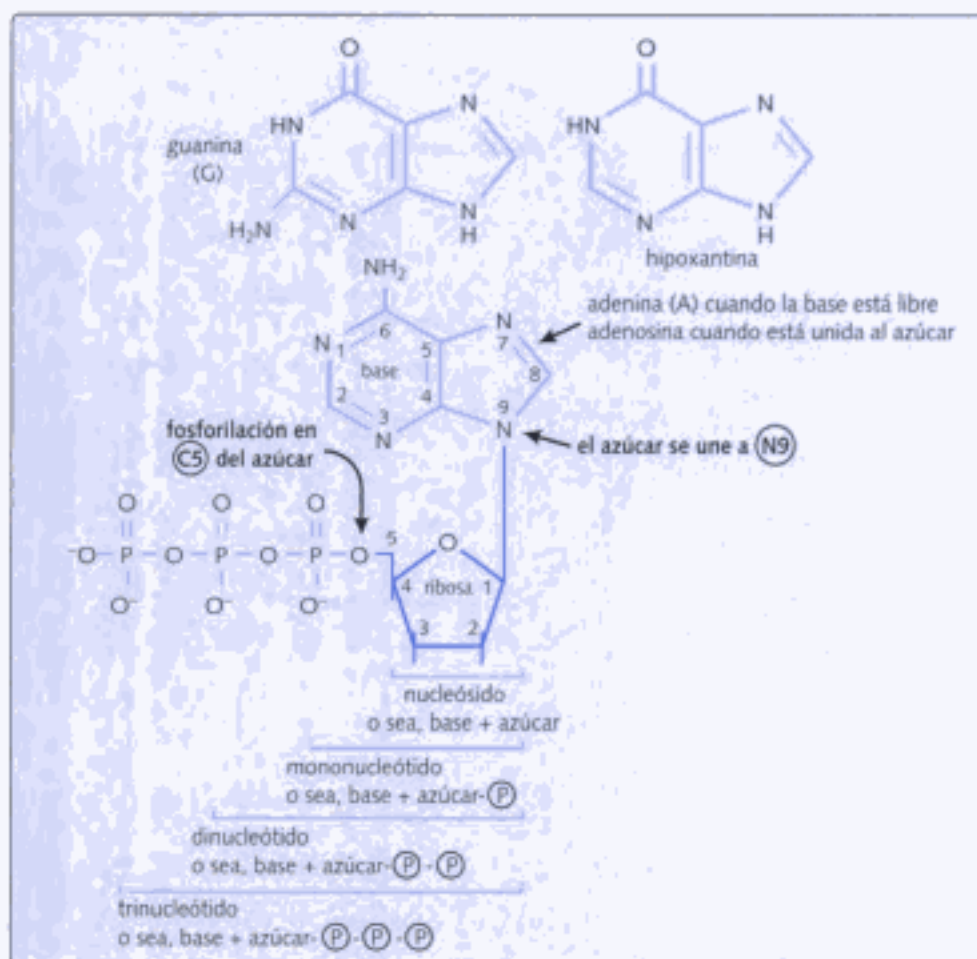


- Formación de inosina monofosfato. Se necesitan once reacciones para formar inosina monofosfato (IMP), el nucleótido de la hipoxantina. La primera reacción forma 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). El resto de las reacciones tienen que ver con la construcción del anillo de purina por la adición de cinco carbonos y cuatro átomos de nitrógeno de los aminoácidos (aspartato, glicina y glutamina),  $\text{CO}_2$  y derivados del THF al PRPP.

- Conversión de IMP a AMP y monofosfato de guanosina (GMP).

## II. Vías de recuperación

El recambio de ácidos nucleicos da lugar a la liberación de purinas libres. Estas bases libres son recicladas por la vía de recuperación que vuelve a unir un azúcar y un grupo fosfato para reformar el nucleótido.



**Fig. 6.5** Estructura de purinas, nucleósidos y nucleótidos. Las purinas son las bases nitrogenadas adenina, guanina e hipoxantina. Pueden existir como bases libres o con un azúcar pentosa, habitualmente la ribosa o la desoxirribosa, unidos por la posición N9 para formar un nucleósido. Por ejemplo, la adenina es la base libre y la adenosina es el nucleósido; o la guanina es la base libre y la guanosina el nucleósido. El nucleósido de la hipoxantina se llama inosina. La fosforilación del azúcar en posición C5 da lugar a la formación de mono-, di- y trinucleótidos, tal y como se muestra.

Principales funciones de las purinas	
Funciones	Ejemplos
Bloques de construcción de ADN y ARN	Adenina y guanina
Componentes de cofactores, en particular la adenina	NAD <sup>+</sup> , FAD, CoA
Componentes de compuestos de alta energía de la célula	ATP, GTP, AMP, etc.
Componentes de compuestos reguladores	ATP, ADP, NAD <sup>+</sup> , etc.
Componentes de moléculas de señalización	AMPc, GMPc, GTP, proteínas G
Componentes de neurotransmisores	GMPc

**Fig. 6.6** Principales funciones de las purinas.

### Degradación de las purinas

El AMP y el GMP se degradan hasta las bases libres hipoxantina y xantina, respectivamente (v. fig. 6.7). Éstas se convierten en ácido úrico, que se excreta por los riñones. El ácido úrico es insoluble. Cuando está presente en la sangre a niveles elevados puede precipitar formando cristales que pueden causar

gota. A continuación veremos estas vías con más detalle.

### Formación de purinas

#### Síntesis de novo de purinas

En la figura 6.8 se muestran las fuentes de los átomos de carbono y nitrógeno para la síntesis del anillo de purina.

#### Formación de IMP

El primer estadio de la síntesis de purina tiene once reacciones (los números se refieren a los de la fig. 6.9):

1. Síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP): la PRPP sintetasa cataliza la fosforilación de la ribosa-5-fosfato en la posición C1, formando 5-fosforribosil-1-pirofosfato. Esta reacción irreversible requiere dos moléculas de ATP (el ATP se hidroliza a AMP) y sirve para «activar» la ribosa-5-fosfato.
2. Síntesis de 5-fosforribosilamina. La PRPP-amidotransferasa cataliza la adición de un grupo amido de la glutamina a la posición C1, desplazando al pirofosfato. Esto comienza la formación del anillo de purina en N9 y es la reacción irreversible limitante de velocidad de la vía.





**Fig. 6.7** Visión de conjunto del metabolismo de las purinas. Hay dos vías involucradas en la formación de nucleótidos de purina:

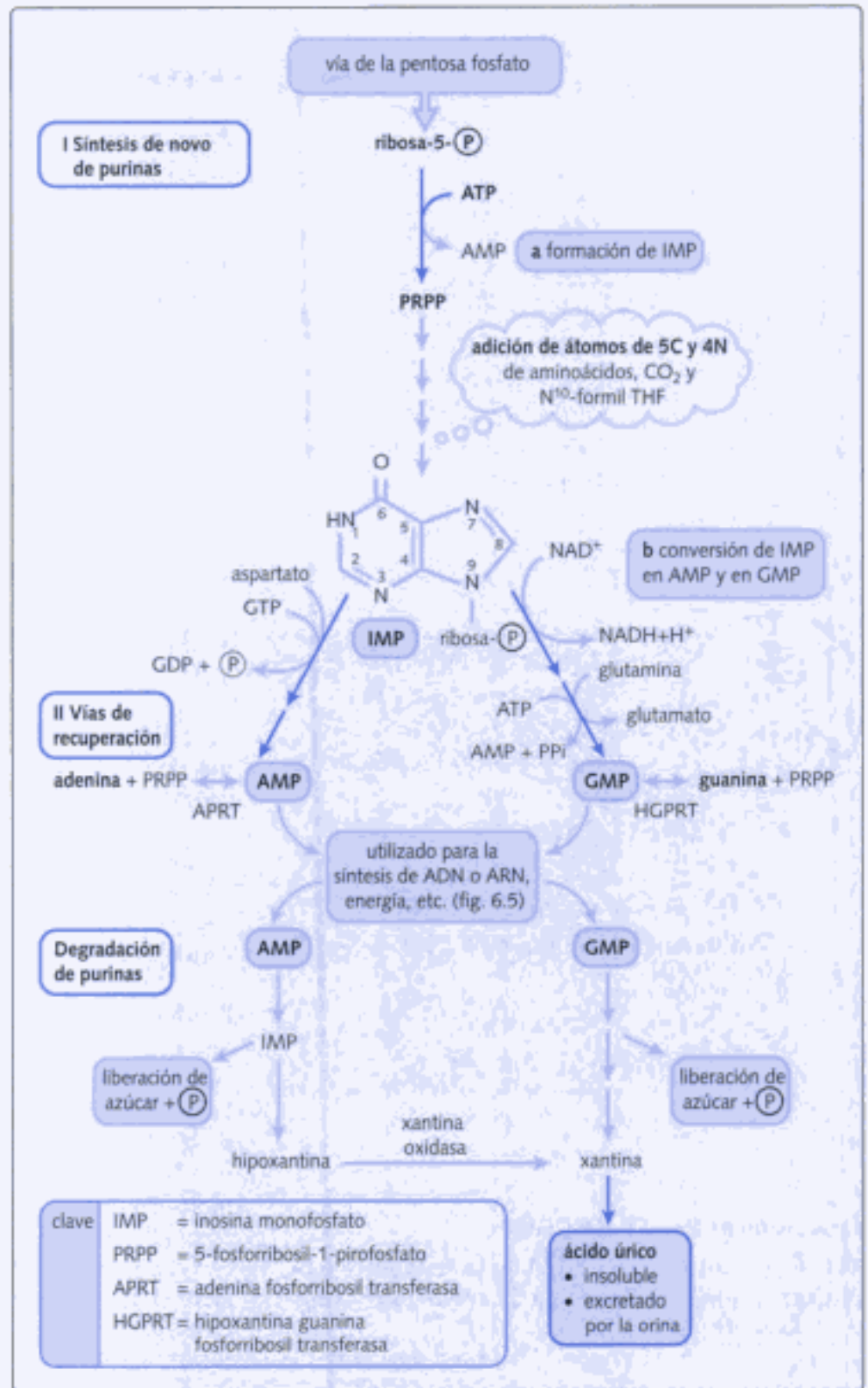
**I. Síntesis de novo de las purinas**, donde el anillo de purina se ensambla con una molécula de ribosa-5-fosfato. La vía consta de dos estadios:

**a.** Formación de IMP, que tiene lugar tras once reacciones. El anillo de purina se construye mediante la adición de átomos de C y N de una serie de fuentes: aminoácidos,  $\text{CO}_2$  y derivados de THF.

**b.** Entonces, el IMP se convierte en GMP o en AMP.

**II. Las vías de recuperación** «reciclan» las purinas libres liberadas durante el recambio de los ácidos nucleicos, volviendo a juntar una unidad de azúcar fosfato a ellos.

Sólo hay una vía de degradación de las purinas, que convierte las purinas en las bases libres hipoxantina y xantina; a continuación, éstas son oxidadas a ácido úrico para ser excretadas por el riñón.



3. La adición de glicina requiere ATP.
4. La adición del grupo formilo del  $\text{N}^{10}$ -formil THF produce C8 del anillo de cinco carbonos.
5. La adición del segundo grupo amido de la glutamina requiere ATP.
6. El cierre del anillo de cinco carbonos requiere ATP.
7. Carboxilación en posición C6.
8. Adición de aspartato. La molécula completa se une en posición C6, requiriendo ATP.

9. Eliminación del esqueleto carbono del aspartato como fumarato, dejando que el grupo amino forme el N1 del anillo de seis carbonos.
10. Adición de un segundo grupo formilo del  $\text{N}^{10}$ -formil THF.
11. Cierre del anillo de seis carbonos.

La formación de IMP requiere un total de seis moléculas de ATP.

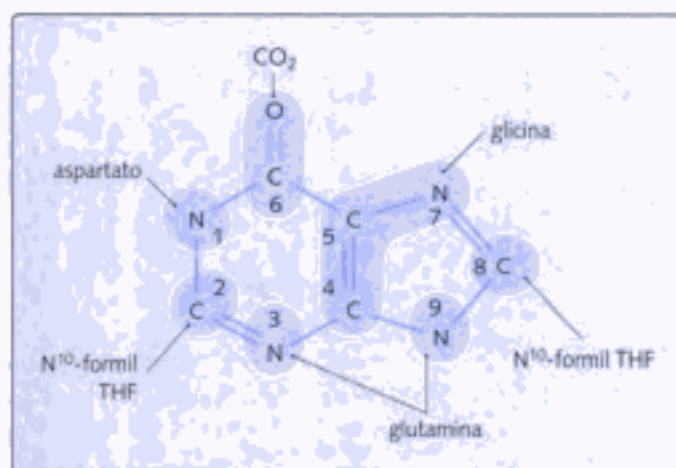


Fig. 6.8 Fuentes de los átomos de carbono y de nitrógeno del anillo de purina (THF, tetrahidrofolato).



En la formación de purina se sintetiza primeramente el anillo de cinco carbonos. Es muy útil conocer el orden de la unión:

1. N9 de la glutamina.
2. C4, C5, N7 de la glicina.
3. C8 del N<sup>10</sup>-formil THF.
4. N3 de la glutamina.
5. C6 del CO<sub>2</sub>.
6. N1 del ácido aspartato.
7. C2 del N<sup>10</sup>-formil THF.

### Conversión de IMP a AMP y GMP

El IMP se convierte en GMP mediante la adición de un grupo amino en la posición C2; están implicados dos pasos (fig. 6.10):

1. Oxidación en C2 por la IMP deshidrogenasa, formando monofosfato de xantosina (XMP).
2. Inserción del grupo amino de la glutamina por la GMP sintasa para formar GMP.

La síntesis de GMP requiere ATP, es decir, se precisa al nucleótido recíproco.

El AMP se forma del IMP por la conversión del grupo ceto de la posición C6 en un grupo amino; de nuevo hay dos pasos involucrados (v. fig. 6.10):

1. Adición de aspartato en la posición C6 por la adenilsuccinato sintasa. Esta reacción requiere GTP (de nuevo el nucleótido recíproco).

2. Eliminación del esqueleto de carbono del aspartato como fumarato, dejando atrás el grupo amino.

### Regulación de la biosíntesis de purinas

La síntesis de purinas está controlada alostéricamente por la inhibición por retroalimentación en cuatro zonas de control principal:

- PRPP sintetasa. Está inhibida por los productos finales GDP y ADP. Como el PRPP también es un producto intermedio tanto en la vía de recuperación como en la síntesis de pirimidina (v. más adelante, en este mismo capítulo), éste no es el sitio principal de control.
- PRPP amidotransferasa. Esta reacción irreversible, limitante de la velocidad, es específica de la síntesis de purina. Está inhibida alostéricamente por los productos finales IMP, AMP y GMP.
- Adenilsuccinato sintasa. Inhibida por el producto final AMP.
- IMP deshidrogenasa. Inhibida por el producto final GMP.

Si se pierde la regulación debido a un defecto en una de estas cuatro enzimas reguladoras se puede producir una hiperproducción de AMP y GMP, por encima de los requerimientos para la síntesis de ácidos nucleicos y otras funciones. El exceso de purinas se descompone a ácido úrico, que puede llegar a depositarse en los tejidos, dando lugar a síntomas de gota.

### Producción de ATP de la biosíntesis de purinas

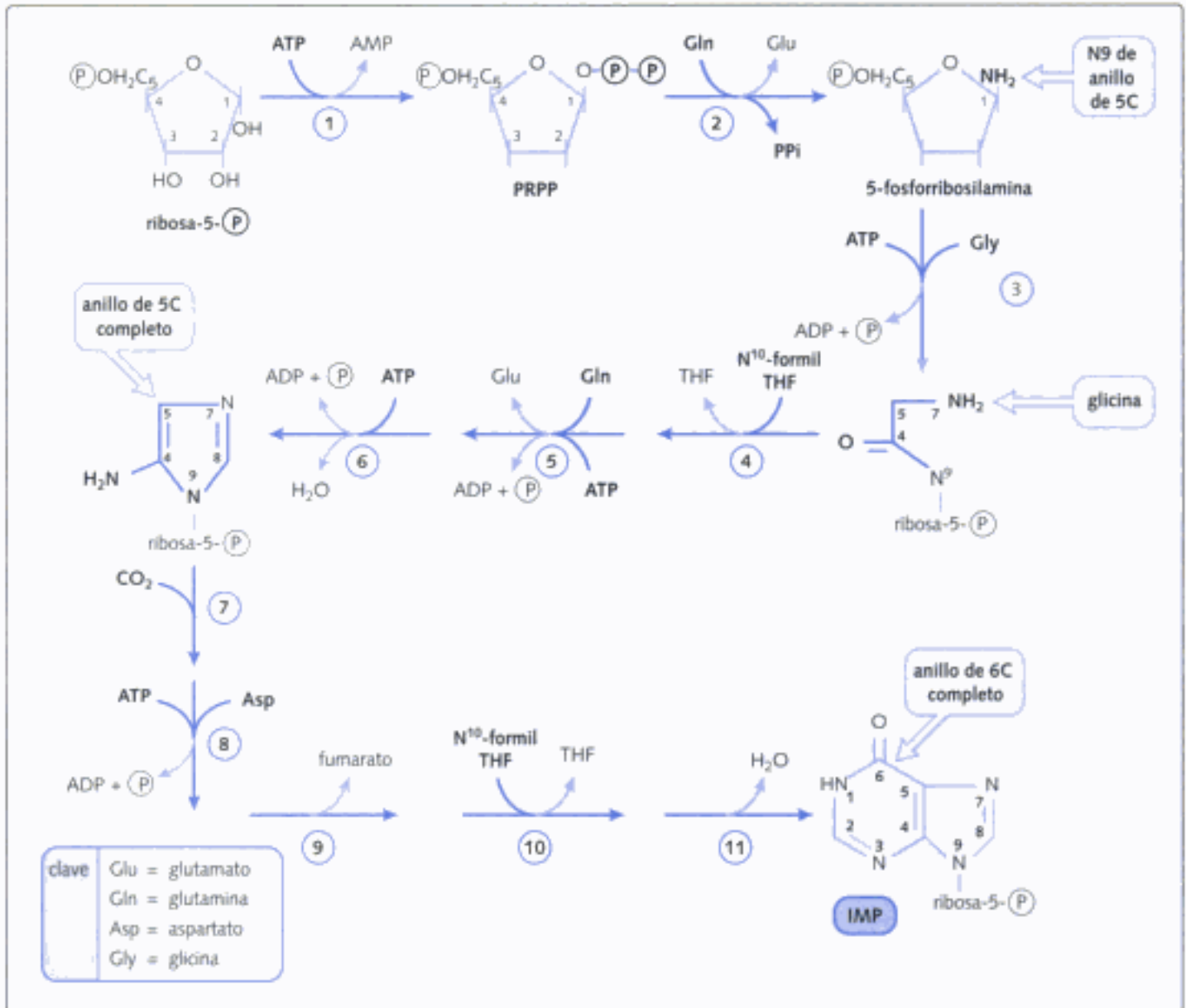
La formación de IMP requiere seis moléculas de ATP (v. fig. 6.9); la conversión de IMP a AMP utiliza un GTP; la conversión de IMP a GMP emplea dos moléculas de ATP (v. fig. 6.10). Por tanto, se requieren siete moléculas de ATP para formar una molécula de AMP y se necesitan ocho ATP para una molécula de GMP.

De este modo, en términos de energía, la vía de novo es un proceso caro. La vía de recuperación, sin embargo, proporciona un método alternativo de formar nucleótidos de purina sin emplear mucho ATP.

### Vías de recuperación

Cuando se descomponen los ácidos nucleicos y los nucleótidos se liberan las bases libres. La vía de recuperación recicla estas bases libres volviéndolas a unir con la ribosa-5-fosfato (fig. 6.11). Se trata de una vía de un paso y la ribosa-5-fosfato es transferida del PRPP a las bases libres. La liberación de pirofosfato convierte a las reacciones en irreversibles. Solamente se necesitan dos enzimas: adenina fosforribosil transferasa (APRT) e hipoxantina





**Fig. 6.9** Formación del inosina monofosfato (IMP). El primer estadio de la síntesis de purinas tiene once reacciones (los números se refieren a los del texto).

guanina fosforribosil transferasa (HGPRT). La vía es simple y requiere mucho menos ATP que la síntesis de novo porque las bases no tienen que fabricarse primeramente.

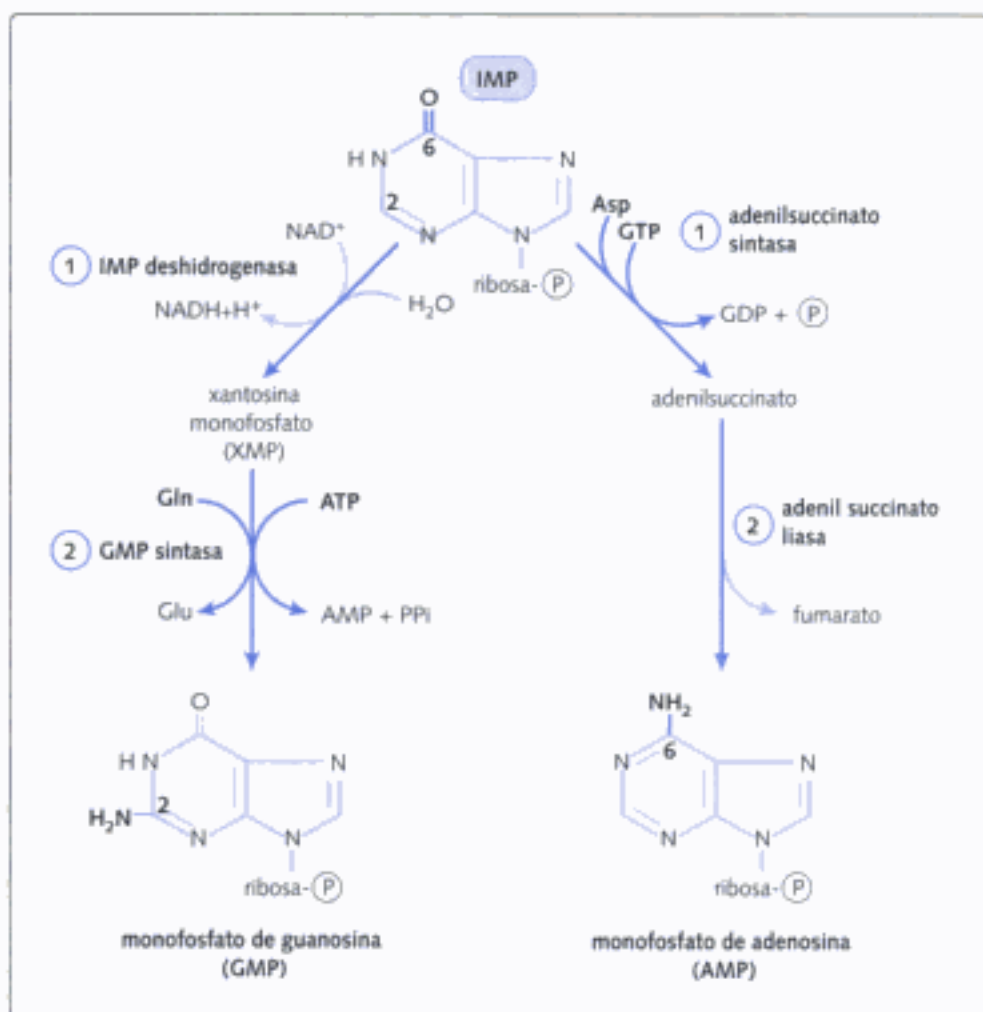
### Síndrome de Lesch-Nyhan

El síndrome de Lesch-Nyhan es un trastorno muy raro, ligado a X, causado por la ausencia casi completa de la enzima de recuperación hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT). La HGPRT cataliza la adición de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) a las bases purinas, guanina e hipoxantina en la vía de recuperación, es decir, recicla las bases libres (v. fig. 6.11). En el síndrome de Lesch-Nyhan, el nivel bajo de HGPRT se traduce en:

- Aumento de guanina e hipoxantina por encima de sus requerimientos, que se rompen para formar grandes cantidades de ácido úrico, lo que origina hiperuricemia grave y gota.
- Incremento de la PRPP que se utiliza para la síntesis de novo de purinas, determinando una hiperproducción de purinas y alteraciones neurológicas graves.

La vía de recuperación de la adenina es normal. Se cree que el nivel de la actividad de la HGPRT se relaciona con la gravedad de los síntomas. Por ejemplo:

- Si la actividad de la HGPRT es menor del 2% se presenta retraso mental moderado.
- Si la actividad es inferior al 0,2% se producen retraso mental grave y automutilación.



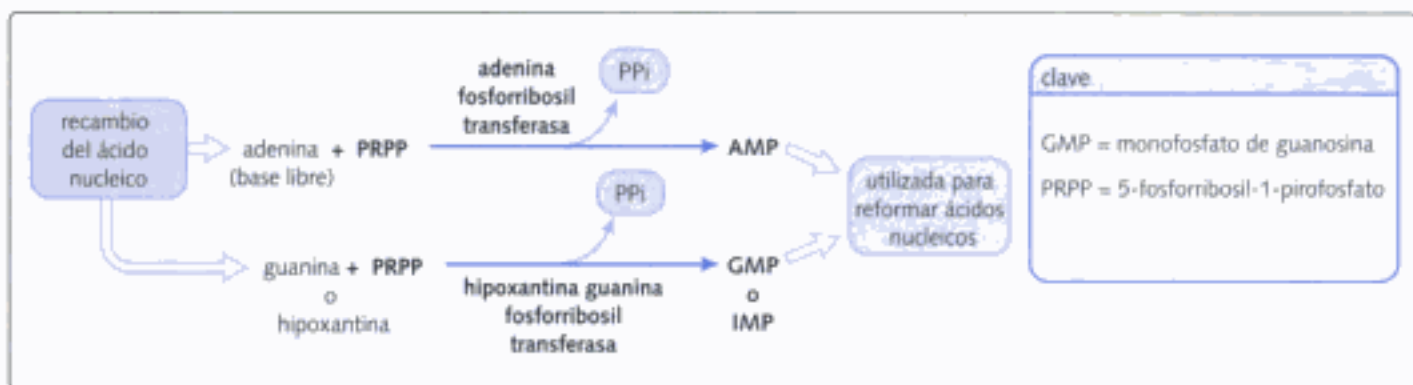
**Fig. 6.10** Conversión de inosina monofosfato (IMP) en AMP y GMP. Ambas conversiones incluyen dos pasos.

La conversión de IMP en GMP incluye:

1. Oxidación en la posición C2 por la IMP deshidrogenasa, formando xantósina monofosfato.
2. A continuación, el grupo amino de la glutamina se inserta en la posición C2 gracias a la GMP sintasa, para formar GMP. Esta reacción requiere al nucleótido recíproco, ATP.

La conversión de IMP en AMP implica:

1. Adición del ácido aspartato en la posición C6 para formar adenilsuccinato. Esta reacción precisa al nucleótido recíproco, GTP.
2. Entonces, la adenilsuccinato liasa elimina al esqueleto C del ácido aspartato como fumarato, dejando al grupo amino en C6 para formar AMP.



**Fig. 6.11** Vías de recuperación. Cuando los ácidos nucleicos y los nucleótidos se rompen se liberan bases libres. La vía de recuperación recicla estas bases libres volviendo a juntar con ellas a la ribosa-5-fosfato mediante la transferencia del PRPP.

El pronóstico es muy malo; el fallecimiento suele producirse en torno a los cinco años de edad. En la figura 6.12 se comentan las características clínicas y el diagnóstico del síndrome de Lesch-Nyhan.

### Degradación de purinas

La degradación de purinas tiene dos estadios: la degradación del nucleótido a una base libre hipoxantina o xantina y la formación de ácido úrico (fig. 6.13).

### 1. Degradación del nucleótido a una base libre: hipoxantina o xantina

Se necesitan tres reacciones (los números se corresponden con los de la fig. 6.13):

1. Eliminación del grupo fosfato por una nucleotidasa.
2. Eliminación de ribosa, como ribosa-1-fosfato, por la nucleósido fosforilasa.
3. Liberación del grupo amino.





Tanto AMP como GMP se degradan por las tres mismas reacciones, sólo varía el orden (se muestra en la fig. 6.13). AMP e IMP forman hipoxantina y GMP forma xantina.

## II. Formación de ácido úrico

Sólo se necesitan dos pasos, catalizados por la misma enzima (fig. 6.13):

1. Oxidación de la hipoxantina a xantina por la xantina oxidasa.

2. Oxidación de la xantina a ácido úrico por la misma enzima.

La xantina oxidasa es la enzima clave implicada en la degradación de la purina. Es inusual en lo que se refiere a que es una flavoproteína que contiene molibdeno y hierro y que usa oxígeno molecular como agente oxidante.

En humanos, el ácido úrico que se forma se excreta por la orina. El ácido úrico es insoluble. El pH ácido de la orina le permite precipitar a concentraciones elevadas en forma de urato sódico. La hiperuricemia, es decir, el aumento de los niveles séricos de ácido úrico, puede producir gota (v. más adelante).

Características clínicas y tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan	
Características clínicas	Diagnóstico y tratamiento
<p>Hiperuricemia que causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cálculos renales</li> <li>• artritis</li> <li>• gota</li> </ul> <p>Trastornos neurológicos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• espasticidad y retraso mental</li> <li>• automutilación (se muerden los dedos y los labios hasta el hueso)</li> </ul> <p>Los síntomas comienzan alrededor de los 3 meses.</p>	<p><b>Diagnóstico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pañal naranja (orina)</li> <li>• actividad hipoxantina guanina fosforribosil transferasa</li> <li>• síntomas</li> </ul> <p><b>Tratamiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• el alopurinol disminuye los niveles de ácido úrico y ayuda a controlar la gota y la artritis</li> <li>• con el tiempo, los niveles elevados de purinas producen un empeoramiento de los síntomas neurológicos porque no existe tratamiento</li> <li>• los niños suelen fallecer por insuficiencia renal debido a los grandes depósitos de urato sódico que producen cálculos renales</li> </ul>

Fig. 6.12 Características clínicas y tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan.

## Inhibidores de la xantina oxidasa

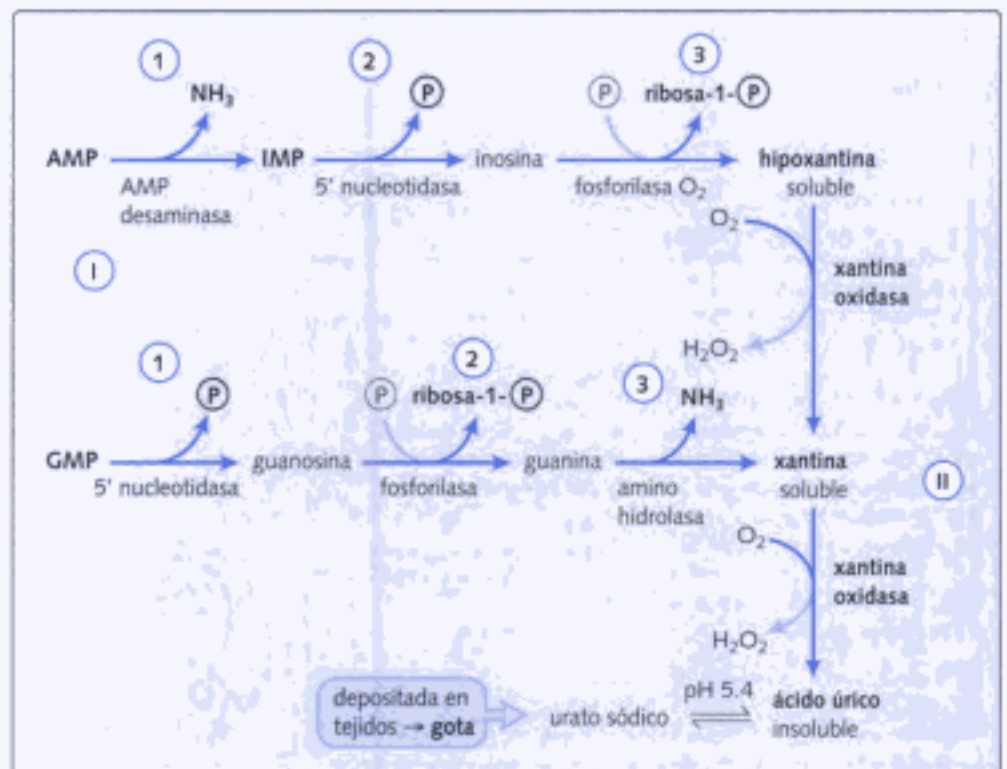
La xantina oxidasa es la enzima clave implicada en el control de la producción de ácido úrico. El tratamiento con los inhibidores de la xantina oxidasa disminuye la cantidad de ácido úrico formado e incrementa la cantidad de los precursores solubles hipoxantina y xantina, que se excretan fácilmente por la orina. Por tanto, los inhibidores de la xantina oxidasa se emplean en el tratamiento de la gota. El alopurinol, un análogo de la hipoxantina, es el inhibidor de la xantina oxidasa que se utiliza con más frecuencia. Tiene una serie de acciones:

- Es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa.
- La enzima de recuperación puede catalizar la adición de ribosa-5-fosfato a alopurinol, formando el alopurinol ribonucleótido. Éste puede inhibir a

Fig. 6.13 La degradación de las purinas tiene dos estadios:

- I. Degradación del nucleótido a una base libre, hipoxantina o xantina. Tanto para AMP como para GMP hacen falta tres reacciones, aunque difiere el orden:

1. Eliminación del grupo fosfato.
  2. Eliminación de ribosa como ribosa-1-fosfato.
  3. Liberación del grupo amino.
- II. Formación del ácido úrico: mediante la oxidación de la hipoxantina y de la xantina por la xantina oxidasa.





la enzima limitante de velocidad de la síntesis de purina de novo, a saber, la PRPP amidotransferasa, lo que induce una disminución en el nivel de purinas y también en la reserva de PRPP.

- El alopurinol puede ser metabolizado por la xantina oxidasa a oxipurinol, un inhibidor aún más fuerte de la xantina oxidasa.

### Otros productos de degradación de purinas

En mamíferos distintos a los primates, el ácido úrico se degrada aún más mediante la división del anillo de purina para formar alantoína, que es altamente soluble. La razón por la que los humanos y los monos han perdido la capacidad de descomponer el ácido úrico puede que sea porque suponga alguna ventaja evolutiva. Es posible que cuando perdemos la capacidad de sintetizar vitamina C también perdamos la enzima uricasa, que degrada el ácido úrico a producto soluble. Sin embargo, el ácido úrico tiene un efecto beneficioso: es un basurero eficiente de los radicales de oxígeno libres y puede asumir el papel de la vitamina C como antioxidante. Recuerda, sólo los humanos y los monos pueden padecer de gota!

### Gota

La prevalencia de la gota es del 0,1-0,2% en Europa, con cifras que alcanzan el 10% entre la población maorí de Nueva Zelanda. Se debe a una anomalía en el metabolismo del ácido úrico, que se traduce en hiperuricemia y depósito de cristales de urato sódico en las articulaciones, tejidos blandos y riñones (fig. 6.14).

Los factores de riesgo son:

- La gota afecta fundamentalmente a varones de mediana edad. No aparece antes de la pubertad (a no ser que forme parte del síndrome de Lesch-Nyhan).

- Las mujeres sólo la padecen tras la menopausia (la proporción varón:mujer es 8:1).
- En algunas familias es obvio que se trata de una enfermedad heredada.

### Causas de gota

#### Genéticas

- Niveles bajos de HGPRT; a 2-5% de los normales. Similar al síndrome de Lesch-Nyhan, pero menos grave.
- PRPP sintetasa hiperactiva. La enzima está implicada en la regulación de la biosíntesis de purina (v. antes). La hiperactividad produce la liberación del control normal, aumentando la síntesis de purinas de novo.
- PRPP amidotransferasa, la enzima que controla la velocidad de síntesis de las purinas, insensible. Hay una forma mutante con plena actividad, pero sin zonas reguladoras, con lo que se pierde el control de retroalimentación, originando una hiperproducción de purinas.
- El exceso de purinas que se produce en estas situaciones se rompe, formando ácido úrico, lo que da lugar a hiperuricemia y gota.

#### Causas secundarias

- Aumento del recambio de purinas, como sucede por ejemplo en la leucemia, los trastornos mieloproliferativos y en los tratamientos con fármacos citotóxicos para controlar el cáncer.
- Disminución de la excreción del ácido úrico, como ocurre con diversos fármacos (tiazidas, aspirina), con la intoxicación por plomo o con el exceso de alcohol.

### Tratamiento de la gota

Los ataques agudos de gota se tratan con medicamentos antiinflamatorios: la colchicina o los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina) proporcionan alivio en 24-48 horas.

El objetivo de la profilaxis a largo plazo es la reducción de los niveles de ácido úrico.

- Medidas sencillas como reducir el peso, disminuir el consumo de alcohol y retirar algunos fármacos, como salicilatos y tiazidas.

Características clínicas y diagnóstico de la gota	
Características clínicas	Diagnóstico
Hiperuricemia	Examen del líquido sinovial: la articulación afectada se aspira y se examina el líquido al microscopio en busca de cristales largos, en forma de aguja, no birrefringentes
Ataques recidivantes de artritis aguda causada por la deposición de cristales de urato sódico en las articulaciones; habitualmente, sólo se afecta una articulación (primer dedo del pie >90%)	El ácido úrico sérico no es muy fiable; la hiperuricemia no causa gota necesariamente
Cálculos renales y ↑ posibilidades de enfermedad renal	
Tofos bajo la piel y alrededor de las articulaciones	

Fig. 6.14 Características clínicas y diagnóstico de la gota.



La aspirina está absolutamente contraindicada en la gota porque impide la excreción de ácido úrico por los túbulos renales, agravando la hiperuricemia.





- El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa (v. antes). Es el principal fármaco en la profilaxis de la gota.
- El probenecid, un fármaco uricosúrico, es una alternativa al alopurinol. Tiene una acción directa sobre el túbulo renal, evitando la reabsorción de ácido úrico por el riñón y estimulando su excreción.

- a. Construcción del anillo pirimidina para formar monofosfato de uridina (UMP).
- b. Conversión de UMP a trifosfato de uridina (UTP) y trifosfato de citidina (CTP), los ribonucleótidos encontrados en el ARN.
- c. Formación de los desoxirribonucleótidos dCTP y dTTP encontrados en el ADN (fig. 6.18).

Los tres estadios tienen lugar en el citosol celular y ahora los revisaremos con más detalle.

## Metabolismo de la pirimidina

### Estructura y función de las pirimidinas

#### Estructura

Hay tres pirimidinas principales: timina, citosina y uracilo. Como las purinas, las pirimidinas se encuentran fundamentalmente asociadas con un azúcar de cinco carbonos unido en N1 para formar los nucleósidos timidina, citidina y uridina (fig. 6.15). El azúcar puede ser mono-, di- o tri-fosforilado para formar los nucleótidos correspondientes.

#### Funciones

Las pirimidinas son como los bloques de construcción del edificio del ADN y del ARN: la timina y la citosina están presentes en el ADN y la citosina y el uracilo en el ARN.

Los derivados de los nucleótidos son productos intermedios activados en una serie de reacciones sintéticas, por ejemplo la UDP-glucosa, precursor del glucógeno (v. cap. 2).

### Biosíntesis de las pirimidinas

Hay tres principales estadios en la biosíntesis de las pirimidinas (figs. 6.16 y 6.18):

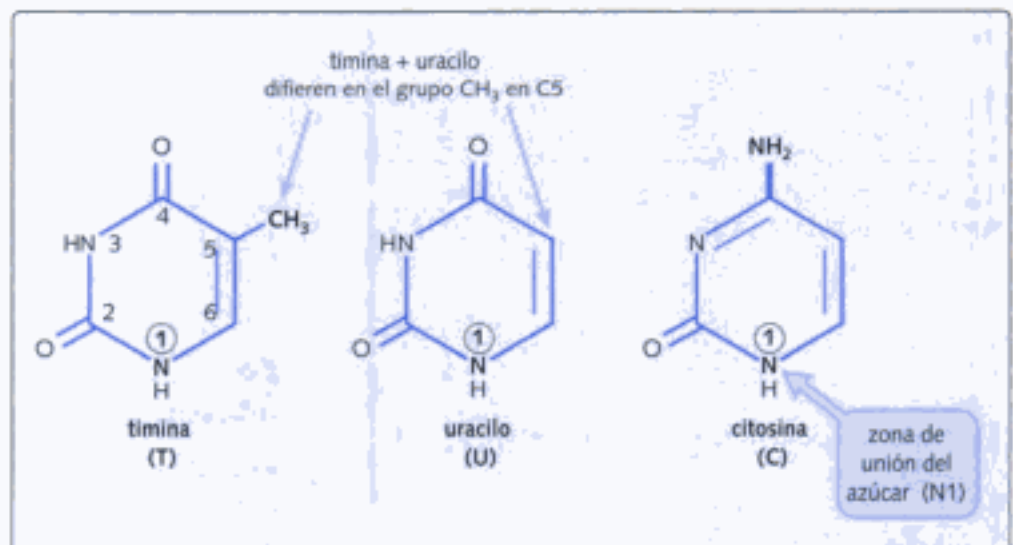
### Construcción del anillo pirimidina

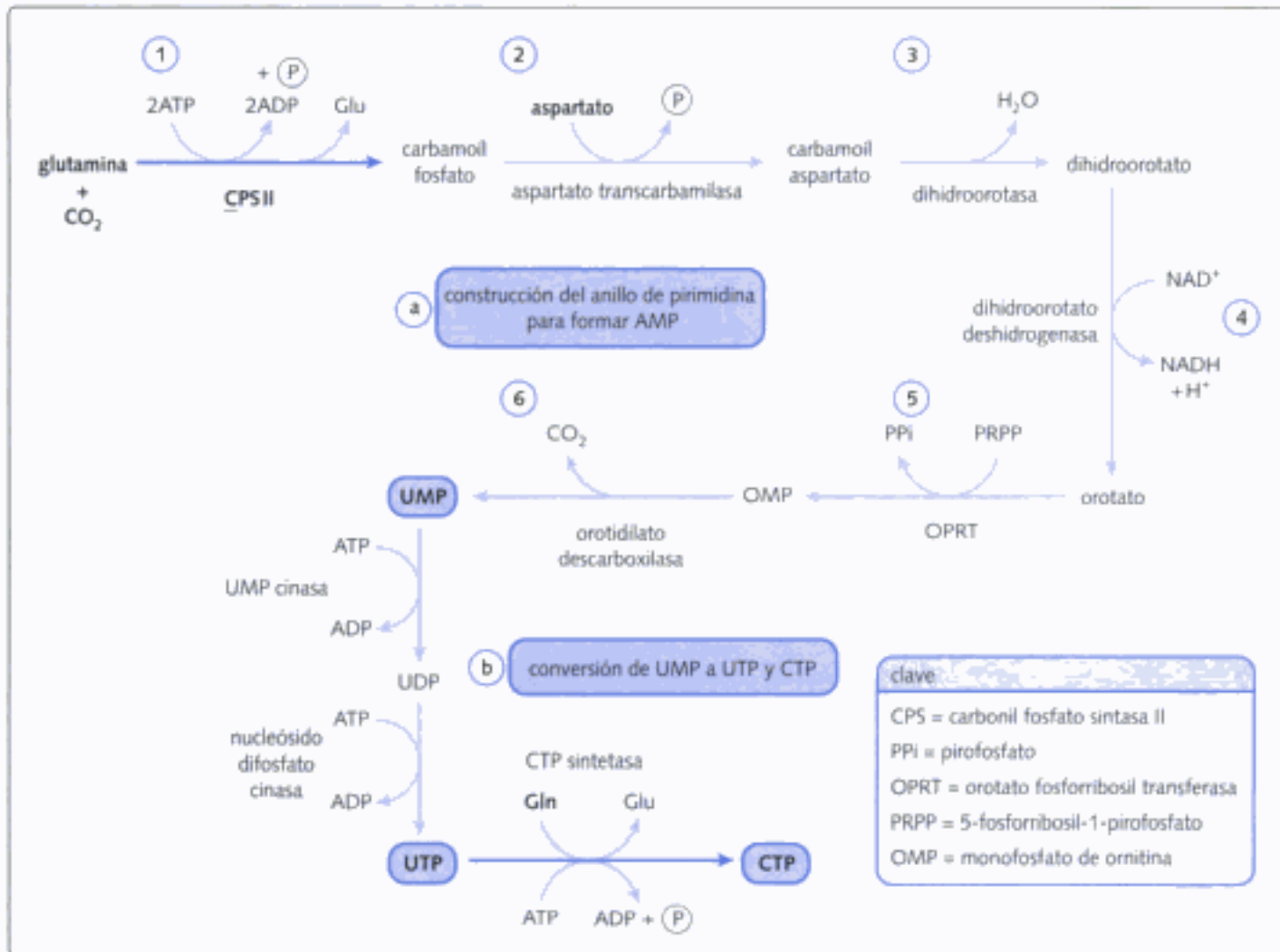
A diferencia de lo que sucede en la síntesis de purina, el anillo de pirimidina se sintetiza antes de la unión a ribosa-5-fosfato, o sea, se forma como una base libre. El anillo deriva de la glutamina, el aspartato y el  $\text{CO}_2$  (fig. 6.17). Hay seis pasos en la secuencia de reacción (los números se refieren a los de la fig. 6.16).

1. Síntesis de carbamoil fosfato por la carbamoil fosfato sintasa II (CPSII). Éste es el paso limitante de la velocidad. El carbamoil fosfato es también el precursor de la urea, aunque la urea se forma por la enzima mitocondrial carbamoil fosfato sintasa I (v. cap. 5).
2. Adición de aspartato.
3. Cierre del anillo por la dihidroorotasa.

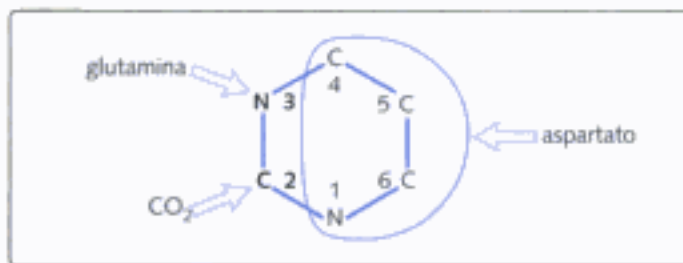
Las tres primeras enzimas están presentes, en realidad, como una sola cadena polipeptídica que forma una enzima multifuncional, la CAD de la carbamoil fosfato sintasa II, la aspartato transcarbamilasa y la dihidroorotasa. De manera similar a la ácido graso sintasa, las enzimas se ligan para minimizar reacciones secundarias y pérdida de sustrato.

**Fig. 6.15** Estructura de las pirimidinas. Como las purinas, las pirimidinas se hallan asociadas, en su mayoría, a azúcares de cinco carbonos unidos en N1 para formar nucleósidos.





**Fig. 6.16** Síntesis de pirimidinas: hay tres estadios principales en la biosíntesis de pirimidinas. Construcción del anillo de la pirimidina a partir de glutamina, ácido aspártico y  $\text{CO}_2$  para formar uridina monofosfato. Entonces, el UMP puede convertirse en UDP, UTP y CTP, los ribonucleótidos del ARN (los números se refieren a los del texto). El tercer estadio de la síntesis de la pirimidina se muestra en la figura 6.17.



**Fig. 6.17** Anillo de pirimidina. El anillo deriva de glutamina, aspartato y  $\text{CO}_2$ .

catalizada por la orotato fosforribosil transferasa (OPRT) y está impulsada por la hidrólisis del pirofosfato a dos moléculas libres de fosfato inorgánico. Por consiguiente, se requiere PRPP para la síntesis tanto de purinas como de pirimidinas.

- Descarboxilación del monofosfato de orotidina (OMP) a UMP por la orotidilato descarboxilasa. La OPRT y la orotidilato descarboxilasa también se encuentran unidas formando un solo polipéptido.

### Conversión de UMP a UDP, UTP y CTP (ribonucleótidos del ARN)

El UMP es fosforilado a UDP y UTP, como muestra la figura 6.16. El CTP se forma del UTP por aminación, es decir, por la adición de un grupo  $\text{NH}_2$ .

- Oxidación de dihidroorotato a orotato usando  $\text{NAD}^+$ .
- Conversión de pirimidina libre a nucleótido por la adición de ribosa-5-fosfato del PRPP. Está

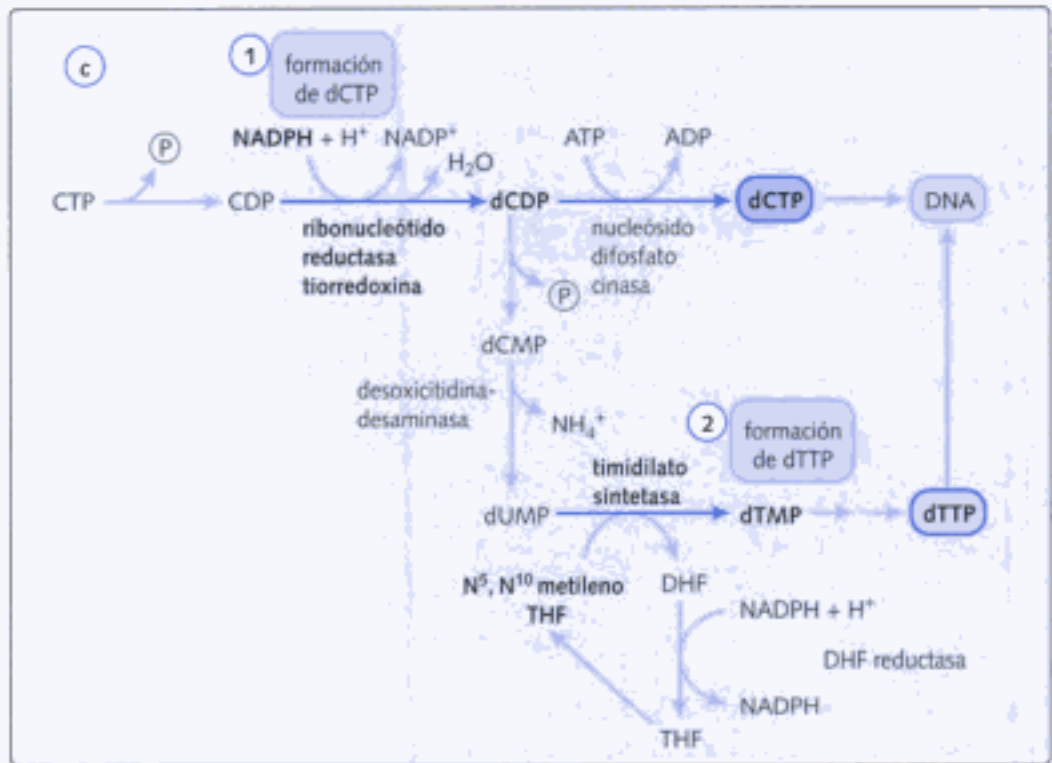




**Fig. 6.18** Síntesis de pirimidina: formación de desoxirribonucleótidos.

**1.** La ribonucleótido reductasa reduce CDP a desoxiCDP por la eliminación del grupo OH en C2 de la ribosa, convirtiéndola en desoxirribosa. El dCDP así formado es fosforilado a dCTP.

**2.** El dTTP se forma por la metilación de dUMP. La timidilato sintetasa transfiere un grupo metilo del  $N^5, N^{10}$ -metileno THF a la posición 5 del anillo de pirimidina, formando dTMP, que puede ser fosforilado a dTTP (los números se refieren al texto). DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato.



de la glutamina a la posición 4 del anillo de pirimidina. Tanto la UTP como la CTP se emplean para la síntesis de ARN.

### Formación de los desoxirribonucleótidos dCTP y dTTP (v. fig. 6.18)

- Formación de dCTP.** La ribonucleótido-reductasa reduce CDP a dCDP eliminando el grupo OH en C2 de la ribosa, convirtiéndola en desoxirribosa. La enzima precisa tiorredoxina como cofactor. El mecanismo real es bastante complicado, pero puede dividirse en tres pasos (no se muestran en la fig. 6.18).
  - La ribonucleótido reductasa contiene dos grupos tiol (SH) y es la que verdaderamente reduce la ribosa.
  - La tiorredoxina también contiene dos grupos tiol que se oxidan para facilitar que los grupos tiol de la enzima se formen de nuevo.
  - A continuación, el NADPH reduce al cofactor para regenerar la forma reducida.

El dCDP formado es fosforilado por la nucleósido difosfato cinasa para formar dCTP.

- Formación de dTTP.** El dTTP se forma por la metilación de dUMP. La desfosforilación y la desaminación convierten dCDP en dUMP, precursor de dTMP. La timidilato sintetasa cataliza

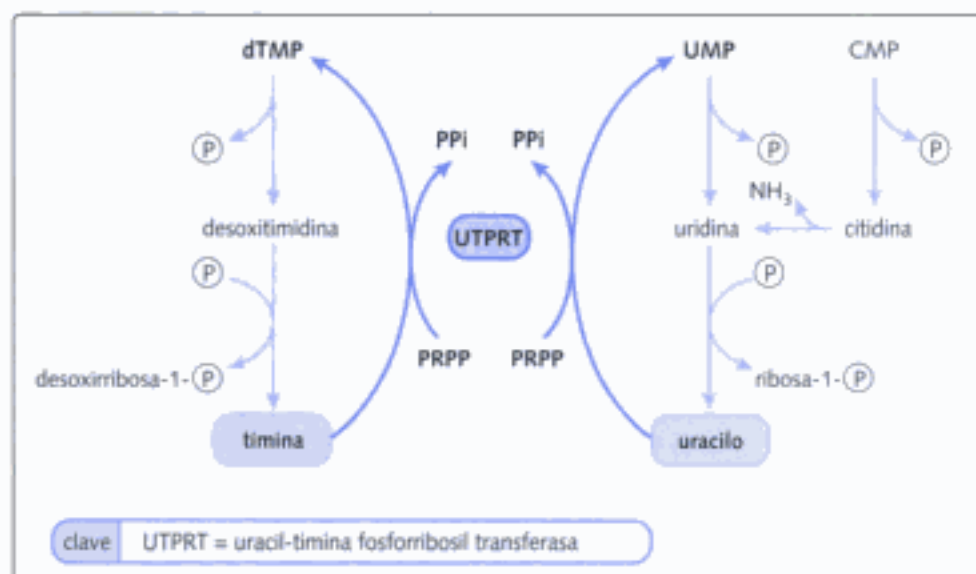
la transferencia de un grupo metilo del  $N^5, N^{10}$ -metileno THF a la posición 5 del anillo de pirimidina, formando dTMP. La reacción es inusual porque el  $N^5, N^{10}$ -metileno THF sufre él mismo oxidación a dihidrofolato, o sea, transfiere el grupo metilo y dos átomos de hidrógeno. La dihidrofolato reductasa regenera el THF. El dTMP puede ser fosforilado por la dTMP cinasa y la nucleósido difosfato cinasa a dTTP.

### Regulación de la síntesis de pirimidina

El paso limitante en humanos es la formación de carboxil fosfato por la carboxil fosfato sintasa II. La CPSII es inhibida por los productos finales de la síntesis de las pirimidinas, es decir, por UDP y UTP. La reacción es activada por ATP y PRPP.

### Regulación de la síntesis de desoxirribonucleótidos

La ribonucleótido reductasa cataliza la reducción irreversible de los cuatro nucleósidos difosfatos (ADP, GDP, CDP y UDP) a sus formas desoxi correspondientes y, por tanto, está sujeta a regulación. La enzima tiene cuatro subunidades (dos B1 y dos B2). Cada subunidad B1 tiene dos zonas alostéricas distintas de la zona activa: una zona de actividad y una zona para la especificidad del



**Fig. 6.19** Vía de recuperación. Las vías de recuperación de las pirimidinas son similares a las de las purinas. La degradación de los nucleótidos libera las pirimidinas libres timina y uracilo. La UTPRT transfiere una unidad de ribosa-5-fosfato del PRPP a la pirimidina libre para volver a formar el mononucleótido como, por ejemplo, UMP o dTMP. La citidina debe ser desaminada a uridina dado que no es un sustrato para la UTPRT.

sustrato. La unión del producto dATP al área de actividad inhibe a la enzima. La unión del sustrato, un ribonucleótido como, por ejemplo, ATP, a la zona de especificidad del sustrato activa a la enzima.

## Vías de recuperación

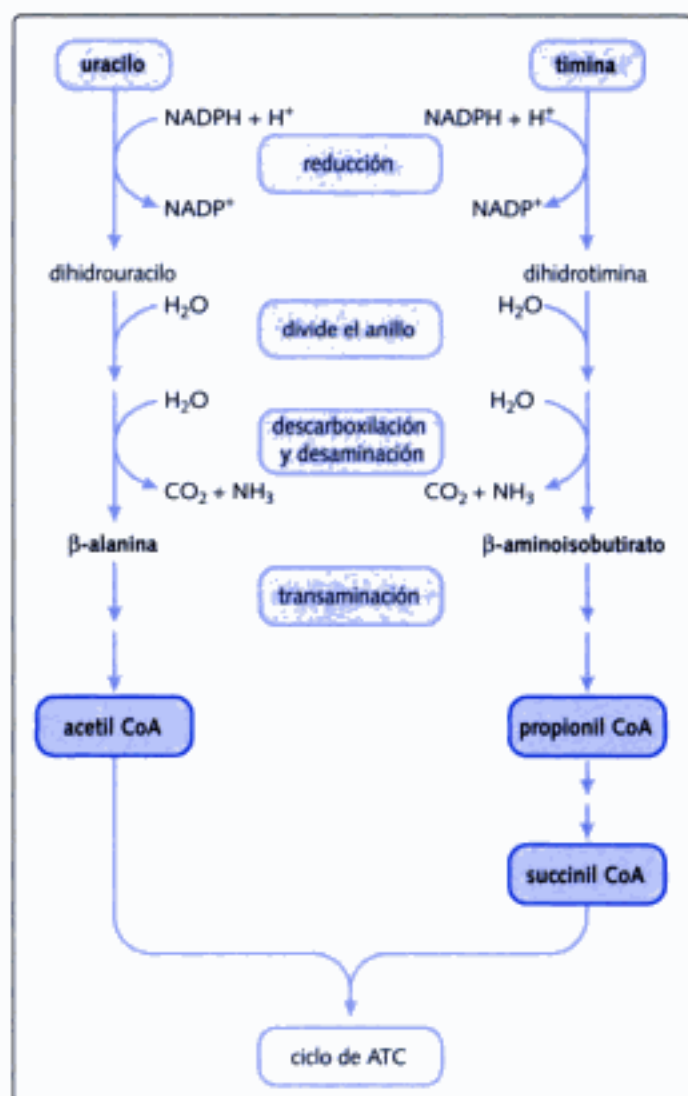
Las vías de recuperación de las pirimidinas son similares a las de las purinas (fig. 6.19). La rotura de nucleótidos libera pirimidinas libres que son recuperadas por la enzima uracil timina fosforribosil transferasa (UTPRT), que vuelve a juntarlas con una ribosa-5-fosfato, reformando los mononucleótidos. El PRPP dona la ribosa-5-fosfato. La enzima UTPRT no puede recuperar citosina, por lo que ésta (nucleósido) se desamina a uridina, que a su vez se convierte en uracilo, que sí puede ser recuperado.

## Degradación de las pirimidinas

Las purinas se excretan con su anillo todavía intacto en forma de ácido úrico. Sin embargo, el anillo de pirimidina puede ser roto y descompuesto a estructuras solubles (fig. 6.20). El uracilo y la citosina se descomponen a  $\beta$ -alanina, que forma acetil CoA. La timina es degradada a  $\beta$ -aminoisobutirato, que forma succinil CoA. Los esqueletos de carbono de las pirimidinas, es decir, acetil CoA y succinil CoA, pueden ser oxidados por el ciclo del ATC.

## Fármacos anticancerosos

Estos medicamentos inhiben la formación de nucleótidos, lo que produce una disminución de la síntesis de ADN y del crecimiento celular. Las células cancerosas se dividen con rapidez y tienen una mayor demanda de síntesis de ADN. Estos fármacos ayudan



**Fig. 6.20** Degradación de las pirimidinas. Las purinas se excretan con su anillo aún intacto como ácido úrico. El anillo de pirimidina, sin embargo, puede dividirse y romperse dando estructuras solubles tales como el acetil CoA y el succinil CoA, que se oxidan en el ciclo de ATC. N.B.: aquí sólo se muestran los principales sustratos y reacciones.





Acción de los fármacos anticancerosos		
Medicamentos	Acción	Efecto sobre síntesis de pirimidinas y purinas
<b>Antagonistas de la glutamina:</b> azaserina, diaz-oxo-norleucina	Análogos de glutamina: inhiben competitivamente a las enzimas que incorporan glutamina	↓ Síntesis de pirimidina: inhiben CPS II ↓ Síntesis de purina: inhiben reacciones 2 (PRPP amidotransferasa) y 5 (fig. 6.8)
<b>Antagonistas del folato:</b> metotrexato	Inhiben DHF reductasa, disminuyendo el THF disponible para transferir unidades monocarbonadas	Inhiben la metilación de dUMP a dTMP originando: ↓ síntesis de dTMP ↓ síntesis de purina (fig. 6.8)
<b>5-fluoro-uracilo</b>	Análogo de dUMP: inhibe irreversiblemente la timidilato sintetasa	Inhibe la síntesis de dTMP; sin efecto sobre la síntesis de purinas

Fig. 6.21 Acción de los fármacos anticancerosos.

a enlentecer el crecimiento de las células cancerosas. Sin embargo, también afectan a la replicación celular normal, lo que origina efectos secundarios graves (fig. 6.21).



La mayoría de los fármacos anticancerosos afectan a la replicación y a la proliferación celulares normales, especialmente a las células de la médula ósea, el tubo digestivo, las gónadas, la piel y los folículos pilosos. El resultado es una serie de efectos secundarios graves tales como anemia, neutropenia (haciendo a los pacientes susceptibles a las infecciones), pérdida de cabello, vómitos, infertilidad, dificultad de cicatrización de las heridas y detención del crecimiento.

### Azidotimidina y otros fármacos antivirales

La azidotimidina (AZT) es un análogo de nucleósido de timidina, en el que el grupo 3'-OH de la ribosa se ha reemplazado por un grupo azido (N<sub>3</sub>). La AZT

puede ser fosforilada al nucleótido AZTTP, que es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, la enzima que se encuentra en retrovirus responsable de la replicación del genoma viral. En consecuencia, la AZT inhibe la replicación viral. La AZT se ha usado con algún éxito en el tratamiento del retrovirus VIH. La célula huésped ADN polimerasa es relativamente insensible al AZT.

El aciclovir o acicloguanosina es un análogo de la guanosina que se utiliza en el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes. Los humanos no pueden utilizar el aciclovir como sustrato, pero el virus del herpes sí que puede. Una enzima viral lo fosforila y lo incorpora a la cadena del ADN, donde ocasiona la terminación de dicha cadena, evitando la replicación viral.

## Metabolismo del hemo

### Estructura y función del hemo

#### Estructura

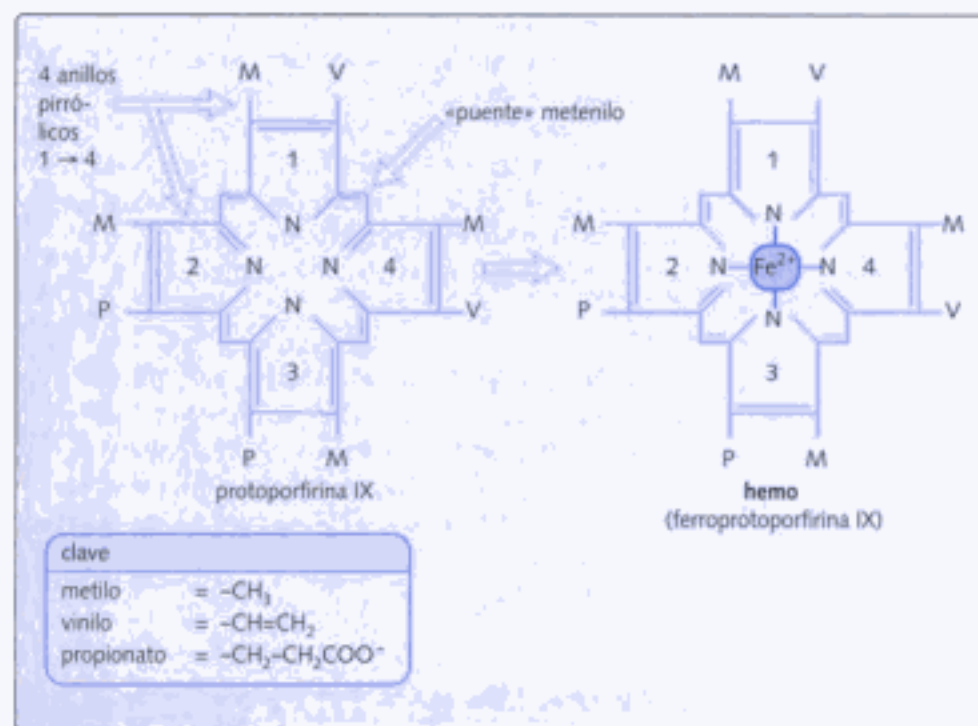
Es muy fácil perderse con la terminología empleada en el metabolismo del hemo; aquí ofrecemos un enfoque básico, del tipo «todo lo que necesitas saber».

- La estructura básica es cíclica, de cuatro anillos, y se denomina porfirina.
- Cada anillo es un anillo pirrólico y todos se entrelazan mediante puentes metenilo.
- Se pueden unir tres tipos de cadenas laterales al anillo pirrólico, metil, vinil o propionatos, siendo su disposición importante para la actividad.
- Las porfirinas se ligan a iones de metal para formar metaloporfirinas.

El hemo es una estructura que contiene un átomo de hierro (en forma de Fe<sup>2+</sup>) en el centro de un anillo tetrapirrólico de protoporfirina IX (fig. 6.22).

#### Funciones

El hemo es el grupo prostético que se encuentra en una serie de proteínas. La función del hemo puede variar en cada grupo (fig. 6.23). El átomo de Fe<sup>2+</sup> del centro de la estructura del hemo puede sufrir oxidación, pasando a la forma Fe<sup>3+</sup> (forma férrica); esto es importante para su función en citocromos y enzimas, capacitándole para actuar como transportador de electrones reciclable. Sin embargo, en la hemoglobina y en la mioglobina, el Fe<sup>3+</sup> no puede ligar al oxígeno y su función como transportador de oxígeno está impedida (forma metahemoglobina, v. cap. 3).



**Fig. 6.22** Estructura del hemo. El hemo consta de un átomo de  $\text{Fe}^{2+}$  ligado en el centro de la protoporfirina IX.

Proteínas que contienen hemo	
Proteína	Función del hemo
Hemoglobina y mioglobina	Liga $\text{O}_2$ de manera reversible para transporte
Peroxidasas y catalasa	Forma parte de zona activa de enzima
Citocromos (a, b, c y P450)	Transporte de electrones: continuamente oxidado y reducido, potenciando el flujo de electrones

**Fig. 6.23** Principales funciones del hemo.

## Biosíntesis del hemo

Las principales localizaciones de la biosíntesis del hemo son:

- Células eritroides de la médula ósea, donde el hemo se utiliza para formar hemoglobina.
- Hepatocitos, donde el hemo se emplea en la síntesis del citocromo, especialmente del citocromo P450, que está implicado en el metabolismo medicamentoso.

Los seres humanos fabrican 40-50 mg/día de hemo, utilizándose el 80-85% del mismo para la síntesis de hemoglobina. Los hematíes maduros carecen de

mitocondrias, por lo que no pueden sintetizar el hemo.

### Zona

La biosíntesis del hemo está «repartida» entre la mitocondria y el citosol (fig. 6.24).

### Visión global de la vía

- Hay ocho reacciones; la primera y las tres últimas tienen lugar en la mitocondria, mientras que del resto se encarga el citosol.
- La protoporfirina IX deriva por completo de la glicina y del succinil CoA.
- Se necesitan ocho moles de cada para formar ocho moles de ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA), que se condensa para formar cuatro moles de porfobilinógeno (PBG). Éstos, a su vez, se condensan para formar un mol de uroporfirinógeno I (UROgen I).
- El resto de las reacciones modifica las cadenas laterales.
- Si las cadenas laterales de las porfirinas se disponen simétricamente, entonces las moléculas son fisiológicamente inactivas. Cuando lo hacen asimétricamente, las moléculas son activas.

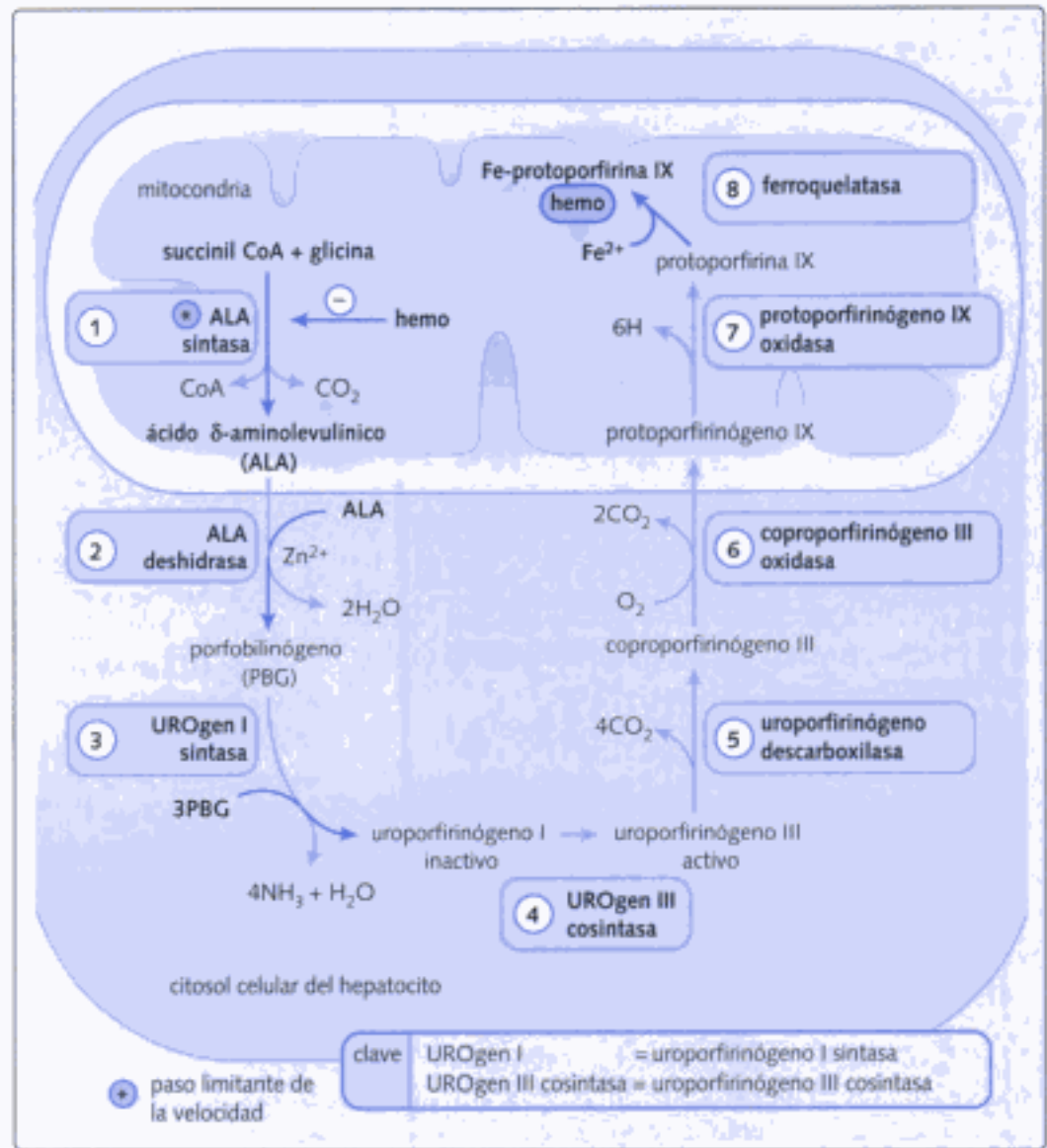
Ahora veremos los pasos con detalle (v. fig. 6.24):

1. Síntesis de ALA. La ALA sintasa cataliza la condensación de glicina y succinil CoA en las mitocondrias. Esta reacción necesita fosfato de piridoxal (PLP) como cofactor. Este paso es





**Fig. 6.24 Síntesis del hemo.** La zona de biosíntesis del hemo está «repartida» entre la mitocondria y el citosol. La primera y las tres últimas reacciones tienen lugar en la mitocondria y el resto en el citosol. La ALA sintasa cataliza la condensación de glicina y succinil CoA para formar ALA. Dos moléculas de ALA se condensan para formar PBG. A continuación, cuatro moléculas de PBG se condensan para formar uroporfirinógeno I, que es activado por la UROgen IIIcosintasa, convirtiéndolo en la forma asimétrica activa, uroporfirinógeno III. El resto de las reacciones modifican las cadenas laterales y el grado de insaturación del anillo de porfirina. La ferroquelatasa inserta el ion  $\text{Fe}^{2+}$  para formar hemo en la mitocondria (los números se explican en el texto de las págs. 122-123).



- reversible y limita la velocidad de la síntesis del hemo.
- Formación de porfobilinógeno (PBG).** La ALA deshidratasa cataliza la deshidratación de dos moléculas de ALA para formar PBG. Los metales pesados, como el plomo, inhiben esta enzima.
- Formación de uroporfirinógeno (UROgen I).** La UROgen I sintetasa cataliza la condensación de cuatro moléculas de PBG para formar UROgen I (inactivo).
- La UROgen II cosintasa produce la forma activa y asimétrica, el uroporfirinógeno III (UROgen III). El resto de las reacciones modifican las cadenas laterales y el grado de insaturación del anillo de la porfirina.
- La primera descarboxilación determina la formación de coproporfirinógeno III.
- La segunda descarboxilación forma protoporfirinógeno IX en las mitocondrias.

- Oxidación a protoporfirina IX.
- La ferroquelatasa incorpora  $\text{Fe}^{2+}$  a la molécula para formar hemo.

El protoporfirinógeno IX es el precursor incoloro, inestable de la porfirina, que se oxida con facilidad. Las porfirinas son compuestos muy estables, de color rojo intenso, que se caracterizan por absorber la luz ultravioleta a una longitud de onda de 400 nm.

### Intoxicación por plomo

El cuerpo humano contiene alrededor de 120 mg de plomo. La inhalación o la ingestión excesivas pueden deberse a alimentos, agua o aire contaminados. En el Reino Unido las fuentes más comunes son las viejas cañerías de plomo y el petróleo. El plomo inhibe tres enzimas claves de la síntesis del hemo, produciendo el acúmulo de productos intermedios:

- ALA deshidratasa: se acumula ALA, que se puede medir en la orina.



Características clínicas y diagnóstico de la intoxicación por plomo	
Características clínicas	Diagnóstico
<b>Exposición aguda:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>debilidad intensa, vómitos, dolor abdominal, anorexia y estreñimiento</li> </ul>	Niveles sanguíneos >3 mg/l indican una exposición significativa
<b>Exposición crónica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>produce manchas en dientes y huesos, miopatía, neuropatía periférica, daño renal y anemia sideroblástica</li> <li>finalmente, produce encefalopatía por plomo y convulsiones</li> <li>puede causar retraso mental en niños</li> </ul>	Orina: ↑ ácido δ-aminolevulínico Hematie: ↑ niveles de porfirina y fluorescencia Sangre periférica: anemia, con punteado basófilo; los glóbulos rojos pueden contener pequeños depósitos azules

Fig. 6.25 Características clínicas y diagnóstico de la intoxicación por plomo.

- Coproporfirinógeno III oxidasa: se acumula coproporfirinógeno III.
- Ferroquelatasa: se acumula protoporfirina IX en los glóbulos rojos.

El resultado final es la inhibición de la síntesis del hemo y anemia. El plomo también se liga al hueso. En la figura 6.25 se comentan las principales características clínicas y los criterios diagnósticos.

### Tratamiento

El tratamiento se basa en quelantes del plomo, como, por ejemplo, desferroxiamina mesilato, edetato cálcico sódico y penicilamina. Todos ligan al plomo, formando un complejo que se puede excretar por la orina.

### Las porfirias

Es un grupo de trastornos hereditarios raros, en los que existe un déficit parcial de una de las enzimas de la síntesis del hemo (v. fig. 6.24). El resultado es la inhibición de la síntesis del hemo y, en consecuencia, la formación de cantidades excesivas de precursores de las porfirinas, como el ácido δ-aminolevulínico (ALA) o el porfobilinógeno (PBG), o bien de las propias porfirinas, dependiendo de la enzima deficitaria (fig. 6.26).

La inhibición de la síntesis del hemo da lugar a una menor formación del mismo. La enzima clave limitante de la síntesis del hemo es la ALA sintasa, que suele ser inhibida por el hemo (v. fig. 6.27). En las porfirias, la ausencia del hemo libera la inhibición

(y por tanto el control) de la ALA sintasa, produciéndose una mayor formación de los productos intermedios que preceden a la enzima defectuosa en cada porfiria.

Cuando se produce un exceso de precursores de porfirina (ALA y PBG), aparecen sobre todo síntomas neuropsiquiátricos y dolor abdominal (los precursores son neurotoxinas). Cuando las propias porfirinas se producen en exceso, ocasionan fotosensibilidad cutánea (la piel se quema y pica cuando se expone al sol). Ello se debe a que las porfirinas absorben luz que las excita e induce la formación de radicales de oxígeno libres. Éstos pueden atacar las membranas, en particular las membranas de los lisosomas, dando lugar a la liberación de enzimas que dañan las capas subyacentes de la piel, haciéndolas susceptibles a la luz.

Las porfirias se diagnostican en función de los síntomas y del patrón de las porfirinas y de sus precursores presentes en sangre y orina.

Las porfirias se clasifican como hepáticas o eritropoyéticas, o bien como agudas o crónicas (fig. 6.27). Todas son raras; la más frecuente en el Reino Unido es la porfiria intermitente aguda. Consideraremos seguidamente las principales características de cada porfiria.

### Porfiria intermitente aguda

La porfiria intermitente aguda es una enfermedad autosómica dominante, con una prevalencia en el Reino Unido de 1:100.000. El defecto se localiza en la uroporfirinógeno I sintasa. Es característico que los ataques agudos estén separados por largos períodos de remisión. Los ataques se deben a varios factores, incluyendo alcohol, barbitúricos, anticonceptivos orales, varios anestésicos, como el halotano, y algunos antibióticos.

### Características clínicas

Suelen presentarse al comienzo de la vida adulta, con una mezcla de:

- Síntomas abdominales agudos.
- Neuropatía.
- Síntomas neuropsiquiátricos: depresión, ansiedad e incluso psicosis franca.

### Bioquímica

Pueden observarse elevados niveles de PBG y ALA en la orina de estos pacientes. Expuesta al aire, la orina se oscurece hasta adoptar un color vino de Oporto debido a la presencia de PBG. La prueba clásica para comprobar el exceso de PBG y que puede hacerse en la cabecera de la cama consiste en añadir reactivo de Ehrlich a la orina, lo que hace que ésta se vuelva rosa; al añadir cloroformo en exceso el color permanece.



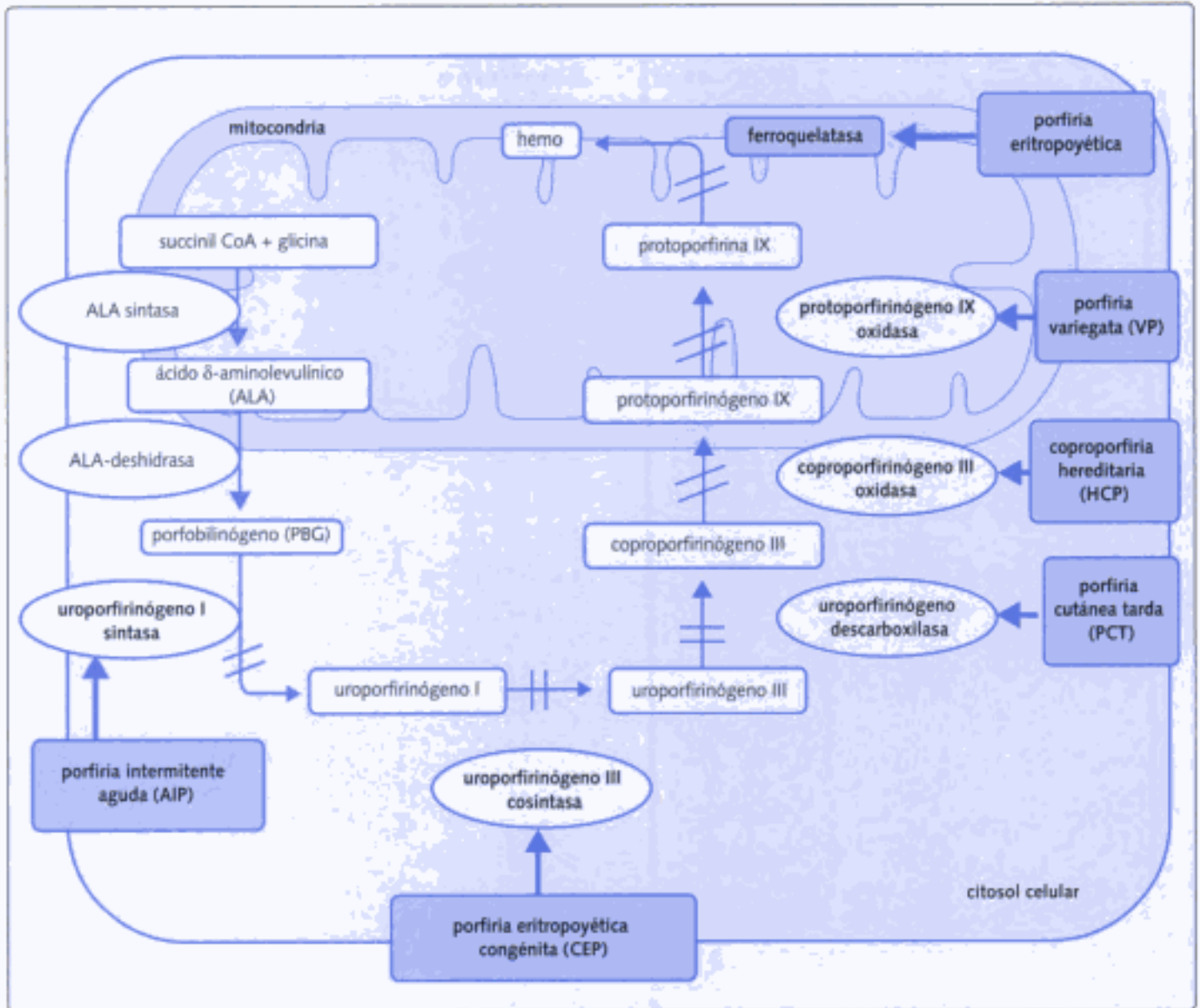


Fig. 6.26 Zonas de déficit enzimáticos en las porfirias.

### Tratamiento

El tratamiento es a base de líquidos, analgesia y dieta rica en carbohidratos, lo que inhibe la vía. Es importante evitar los factores precipitantes, por lo que se debe preguntar al paciente sobre sus antecedentes de trastornos genéticos antes de operarlos. Se puede administrar hematina intravenosa.

### Porfiria eritropoyética congénita

Es una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara que suele aparecer antes de los cinco años de edad. La enzima deficitaria es la uroporfirinógeno III cosintasa. No existen síntomas neurológicos. En los glóbulos rojos los elevados niveles de uroporfirinógeno I producen

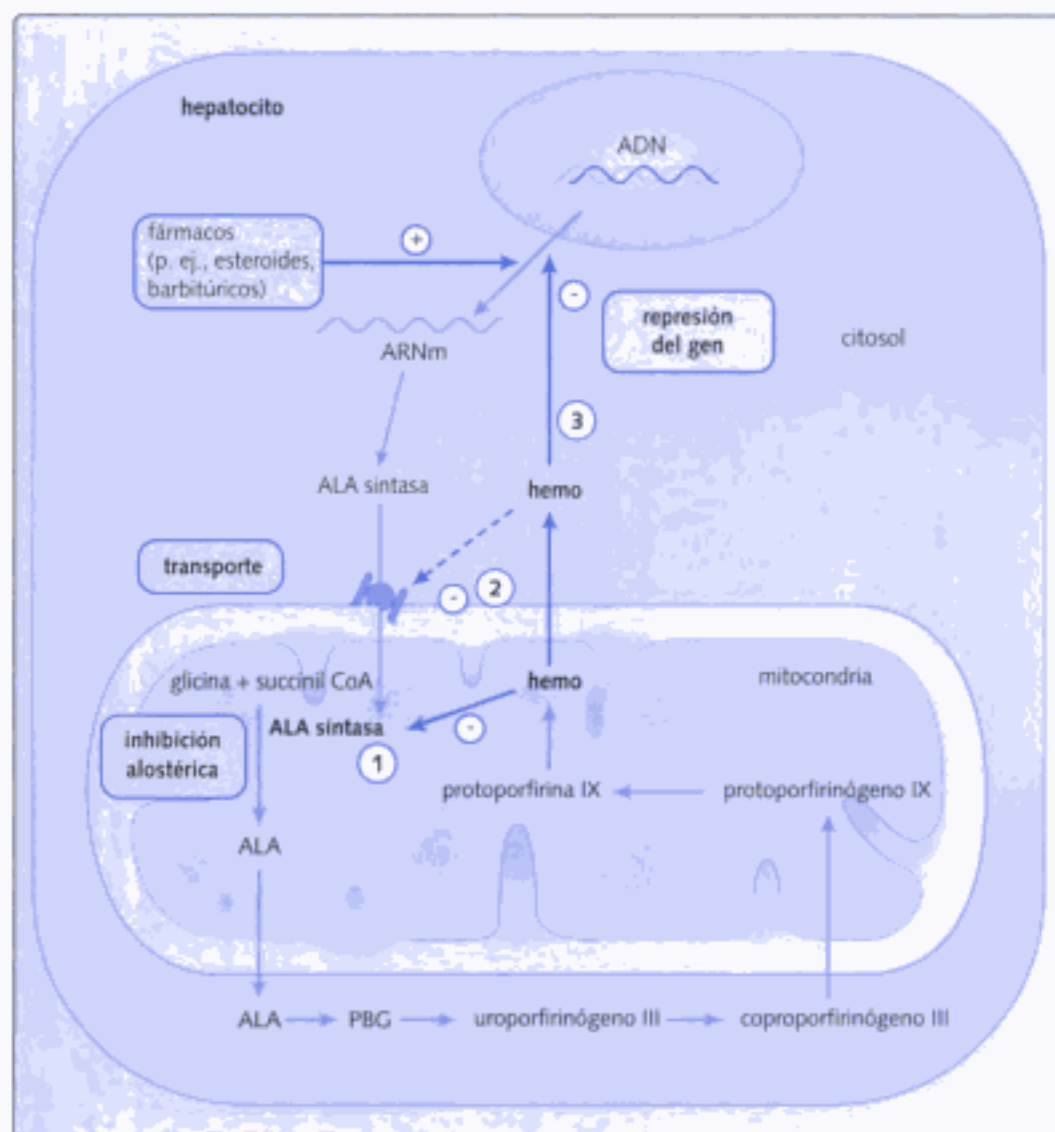
fotosensibilidad grave. En la orina se observan elevados niveles de uroporfirinógeno I y coproporfirinógeno I.

### Porfiria cutánea tarda (porfiria cutánea hepática)

La porfiria cutánea tarda es una enfermedad autosómica dominante. El defecto está en la uroporfirinógeno descarboxilasa. Es frecuente en Europa y América del Sur. No existen síntomas neurológicos.

### Las principales características clínicas son:

- Exantema fotosensible.
- Fragilidad de la piel.
- Hiperpigmentación.



**Fig. 6.27** Control de la síntesis de hemo en el hepatocito. En el hígado, el control de la ALA sintasa se considera a tres niveles:

1. Inhibición alostérica por el producto final, hemo.
2. Inhibición del transporte de la ALA sintasa recién formada a la mitocondria por el hemo.
3. El hemo también inhibe la transcripción del gen de la ALA sintasa.

Fármacos como, por ejemplo, la fenitoína o la fenobarbitona, inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 que rompen el hemo. El resultado es una disminución de la concentración del hemo y, de este modo, una estimulación de la transcripción de la ALA sintasa.

Los factores precipitantes son el alcohol, los estrógenos, el hierro y la enfermedad autoinmune lupus eritematoso sistémico.

**Los principales cambios bioquímicos incluyen:**

- Aumento del uroporfirinógeno I y III en la orina.
- Aumento del coproporfirinógeno fecal.
- Pruebas de función hepática anormales.
- Sobrecarga de hierro leve.

### Coproporfiria hereditaria

Es una enfermedad autosómica dominante muy rara. Existe un déficit de la coproporfirinógeno III oxidasa. Su comienzo es agudo, con características similares a las de las porfirias intermitente aguda o abigarrada. Sin embargo, los pacientes también pueden ser fotosensibles. La orina y las heces presentan niveles elevados de coproporfirinógeno III.

### Porfiria variegata

Es una enfermedad autosómica dominante rara. Hay un déficit de la protoporfirinógeno oxidasa. Su

comienzo es agudo, al igual que la porfiria intermitente aguda, pero los pacientes también son fotosensibles. La orina presenta niveles elevados de PBG y ALA. En las heces se pueden encontrar niveles aumentados de protoporfirinógeno IX y coproporfirinógeno III.

### Porfiria eritropoyética

Es una enfermedad autosómica dominante. Existe un defecto en la ferroquelatasa, la última enzima de la vía.

### Características clínicas

Puede presentarse con:

- Exantema fotosensible.
- Cálculos biliares.
- Enfermedad hepática.

### Bioquímica

El diagnóstico se hace mediante fluorescencia de los eritrocitos periféricos, ya que contienen porfirina libre. También se observa un aumento de la





**Fig. 6.28** Resumen de las porfirias.

Resumen de las porfirias				
Porfiria	Enzima defectuosa	Fotosen-sibilidad	Síntomas neurológicos	Bioquímica
Intermitente aguda (hepática)	Uroporfirinógeno I sintasa		Si	Orina: ↑ ácido $\delta$ -aminolevulinico y porfobilinógeno
Eritropoyética congénita	Uroporfirinógeno III cosintasa	Si		Hematie: ↑ UROgen I Orina: ↑ UROgen I y COPROgen I
Cutánea (hepática)	Uroporfirinógeno-descarboxilasa	Si		Orina: ↑ UROgen I y III Heces: ↑ COPROgen
Coproporfiria hereditaria (hepática)	Coproporfirinógeno III oxidasa	Si	Si	Orina: ↑ ALA, PBG y COPROgen III
Variegata (hepática)	Protoporfirinógeno IX oxidasa	Si	Si	Orina: ↑ PBG y ALA Heces: ↑ PROTOgen IX, COPROgen III
Eritropoyética	Ferroquelatasa	Si		Hematie: ↑ protoporfirina



Las porfirias son muy infrecuentes. Rara vez las verás o te preguntarán sobre ellas. En las figuras 6.27 y 6.28 se resume todo lo que debes conocer.

protoporfirina libre en los glóbulos rojos, heces y bilis, pudiendo dar lugar a anemia leve.

### Tratamiento global

Los efectos de todas las porfirias pueden reducirse mediante la administración de hemina intravenosa, que inhibe la ALA sintasa y la enzima limitante, consiguiendo recuperar el control de la síntesis del hemo. Un aumento del contenido dietético de las vitaminas antioxidantes A, C y E también ayuda a proteger frente al daño de los radicales libres.

### Regulación de la síntesis de hemo

La enzima clave controladora del ritmo de la síntesis del hemo es la ALA sintasa. Es un punto ideal de control porque la enzima es sometida a un recambio rápido (tiene una semivida de 60-70 min). La ALA sintasa es inhibida por los niveles elevados del

producto final hemo ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y también de la hemina ( $\text{Fe}^{3+}$ ), formada por la oxidación del hemo.

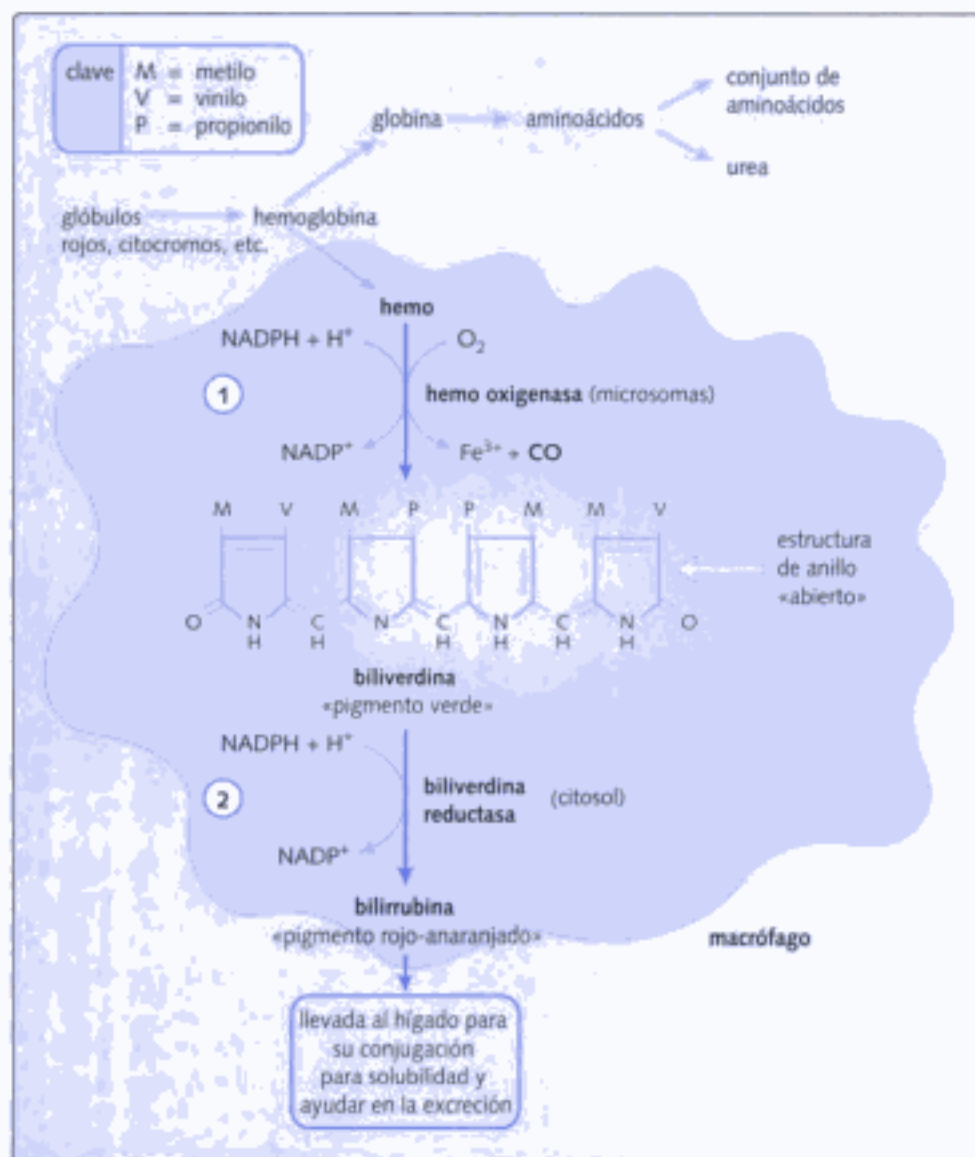
En el hígado, el control de la ALA sintasa por el hemo se considera a tres niveles (los números se refieren a los de la fig. 6.28):

1. Inhibición alostérica de la enzima por el hemo. Sin embargo, se necesitan concentraciones altas de hemo ( $10^{-5}$  M) y, por tanto, habitualmente no es un sistema de control importante.
2. El hemo también inhibe el transporte de la enzima recién sintetizada en el citosol hasta la mitocondria.
3. Represión de la transcripción del gen de la ALA sintasa por el hemo. Éste es, probablemente, el sistema regulador más eficaz porque trabaja a concentraciones bajas ( $10^{-7}$  M).

En el tejido eritroide se aplican los mismos mecanismos reguladores que en el hígado, pero adicionalmente, en ciertas situaciones, como la hipoxia crónica o la anemia, se estimula la producción de eritropoyetina, dando lugar a un aumento en la síntesis de glóbulos rojos, aumentando su número y, por consiguiente, incrementándose el hemo.

### Inducción de la ALA sintasa en el hígado

Una serie de fármacos, como los esteroides y los barbitúricos producen un aumento de la cantidad de la ALA sintasa hepática. El mecanismo es como sigue:



**Fig. 6.29** Degradación del hemo. Aproximadamente el 80-85% del hemo que se degrada proviene de los glóbulos rojos viejos; el resto proviene del recambio del citocromo. La vía consta de dos pasos:

1. Rotura del anillo de la porfirina para formar biliverdina por la hemo oxigenasa.
2. Reducción de la biliverdina a bilirrubina. La bilirrubina es captada por el hígado, donde es conjugada para facilitar su excreción (los números se refieren al texto).

- Los medicamentos son metabolizados por enzimas del citocromo P450 microsomales, siendo ellas mismas proteínas que contienen hemo.
- Algunos fármacos inducen la síntesis del citocromo P450, produciendo un aumento del consumo y rotura del hemo.
- Esto da lugar a una disminución global de la concentración de hemo en las células hepáticas, lo que a su vez estimula o induce la transcripción de la ALA sintasa y la síntesis del hemo (v. fig. 6.28).
- La glucosa bloquea su inducción.

## Degradación del hemo

Aproximadamente el 80-85% del hemo que se degrada proviene de glóbulos rojos viejos y el resto del recambio del citocromo (fig. 6.29).

### Localización/zona

Las células de Kupffer y los macrófagos del sistema reticuloendotelial (principalmente hígado, bazo y médula ósea).

### Vía

Los dos pasos de la vía son (los pasos se refieren a los de la fig. 6.29):

1. Rotura del anillo de la porfirina para formar biliverdina. La hemo oxigenasa, que se halla en los microsomas, divide el anillo de la porfirina rompiendo uno de los enlaces metenilo entre dos anillos pirrólicos. Esto da lugar a biliverdina, Fe<sup>3+</sup> y monóxido de carbono (ésta es la única reacción in vivo que produce monóxido de carbono).
2. Reducción de biliverdina a bilirrubina en el citosol. La bilirrubina es un pigmento naranja insoluble,





que se lleva al hígado ligado a albúmina. En el hígado se conjuga con ácido glucurónico mediante la enzima bilirrubina glucuronil transferasa, formando diglucurónido de bilirrubina. Esto aumenta su solubilidad, facilitando su excreción por la bilis.

## Anemia hemolítica

La anemia hemolítica es la que resulta de un aumento de la degradación de los hematíes. Normalmente, la lisis de los glóbulos rojos libera hemo, que se descompone a bilirrubina, que va al hígado para su conjugación y excreción. El hígado tiene una gran capacidad para conjugar bilirrubina y es capaz de hacer frente a niveles moderadamente elevados. Sin embargo, la lisis masiva de glóbulos rojos que se produce en pacientes con anemia hemolítica grave, como en la anemia de células falciformes (durante

una crisis) o en la talasemia, da lugar a incrementos muy acusados de la degradación del hemo y a niveles de bilirrubina elevados, superiores a la capacidad de conjugación del hígado. El resultado es el aumento de la bilirrubina no conjugada plasmática, y la aparición de ictericia, en la cual el depósito de bilirrubina produce una coloración amarillenta de piel, membranas mucosas y esclerótica.



La degradación del hemo se produce en zonas con traumatismos menores por debajo de la piel. El cambio de coloración de un hematoma representa a los diferentes pigmentos producidos.



- Describe la utilidad de la reserva monocarbonada en la síntesis de aminoácidos.
- ¿Cuál es el significado del atrapamiento metil-folato para el metabolismo del folato y de la vitamina B<sub>12</sub>?
- ¿Cuáles son las estructuras y las principales funciones de la adenina y de la guanina?
- Cita los estadios implicados en la síntesis de novo de la purina y las cuatro enzimas reguladoras.
- Describe las principales funciones de las vías de recuperación.
- ¿Qué utilidad tienen los inhibidores de la xantina oxidasa?
- Describe las principales características clínicas de la gota.
- ¿Cómo afectan los fármacos contra el cáncer a la síntesis de purinas y pirimidinas?
- ¿En qué se parecen y se diferencian los mecanismos de acción de AZT y aciclovir?
- ¿Qué características clínicas te llevarían a sospechar una intoxicación aguda por plomo?
- ¿Por qué es importante preguntar por la porfiria en el preoperatorio?
- Explica las bases bioquímicas de los signos y síntomas de la anemia hemolítica.
- ¿Qué pruebas solicitarías para diagnosticar la intoxicación por plomo?
- ¿Cuáles son las principales localizaciones y zonas de la biosíntesis del hemo?
- ¿Cuál es el efecto de la intoxicación por plomo en la síntesis del hemo?







## 7. Homeostasis de la glucosa

### Estadios de la homeostasis de la glucosa

Para nuestra comodidad, la homeostasis de la glucosa puede dividirse en tres estados básicos: posprandial, de ayuno (postabsortivo) y de inanición (fig. 7.1). Sin embargo, el estado de inanición puede subdividirse en temprano y tardío, dado que los combustibles disponibles dependen del grado de privación de nutrientes (fig. 7.2).

Es importante darse cuenta de que la homeostasis de la glucosa es un proceso dinámico. No hay límites bien definidos entre los distintos estados, sino que hay cierto grado de solapamiento entre ellos, ya que la disponibilidad de sustratos y las influencias hormonales están cambiando continuamente.

#### Estado posprandial

Es el período comprendido entre las 0 y las 4 horas después de una comida y se resume en la figura 7.3. En este estado (los números corresponden a los de la fig. 7.3):

1. Un aumento de la glucosa plasmática produce liberación de insulina por las células  $\beta$  del páncreas. La disponibilidad de sustrato y el incremento de la insulina estimulan la síntesis tisular de glucógeno, triacilglicerol y proteínas; por tanto, es un estado anabólico.
2. La glucosa es el único combustible para el encéfalo; la captación es independiente de la insulina.
3. El músculo y el tejido adiposo también utilizan glucosa; la captación por estos tejidos es insulino dependiente.

Un aumento de la glucosa y de la insulina en el hígado activa la glucocinasa. Ésta, a diferencia de la hexocinasa, no es inhibida por la glucosa-6-fosfato, capacitando al hígado a responder a los elevados niveles de glucosa en sangre que se producen tras una comida. La glucocinasa fosforila la glucosa, que puede usarse para la síntesis del glucógeno hepático, evitando así la hiperglucemia (v. cap. 2).

La hexocinasa, presente en la mayoría de las células, está operativa a niveles máximos cuando la concentración de glucosa en sangre es baja.

#### Estado de ayunas

Es el período entre 4 y 12 horas tras una comida, es decir, el estado postabsortivo (fig. 7.4). Durante

este estado (los números se refieren a los de la fig. 7.4):

1. La degradación de los depósitos hepáticos de glucógeno proporciona glucosa para su oxidación por el cerebro. Estos depósitos sólo duran entre 12 y 24 horas.
2. La hidrólisis de los depósitos de triacilglicerol libera ácidos grasos, que se utilizan como combustible preferentemente por el músculo y el hígado.
3. El músculo también puede emplear como combustible a su propio glucógeno.

Todos estos procesos son activados por el aumento de la proporción entre glucagón e insulina. Se produce una activación de la glucógeno fosforilasa y de la lipasa sensible a hormonas por la fosforilación y, de este modo, de la degradación del glucógeno y de la lipólisis.

#### Estado de inanición

##### Estado de inanición precoz

Una vez que se ha utilizado el glucógeno hepático se requiere un sustrato alternativo que pueda proporcionar glucosa (fig. 7.5). En la inanición precoz (los números se refieren a los de la fig. 7.5):

1. La noradrenalina y el cortisol activan la degradación de las proteínas musculares, liberándose aminoácidos, en particular alanina y glutamina.
2. Hidrólisis de los depósitos de triacilglicerol (tejido adiposo), liberándose glicerol. Tanto los aminoácidos como el glicerol son utilizados por el hígado para la gluconeogénesis.
3. La glucosa producida es empleada por el encéfalo.
4. Los ácidos grasos liberados a partir del triacilglicerol también los usa el hígado para fabricar cuerpos cetónicos, que pueden ser utilizados por los tejidos periféricos, así como por el encéfalo.

##### Estado de inanición tardío

Es el período de inanición de más de 16 días, hasta el fallecimiento. En la inanición prolongada la degradación de proteína muscular se enlentece. Esto se debe a que hay una menor necesidad de glucosa por la vía de la gluconeogénesis, ya que el cerebro se adapta a utilizar más cuerpos cetónicos, fenómeno al que contribuye que el músculo utilice como combustible casi exclusivo a los ácidos grasos.

#### Gluconeogénesis

La gluconeogénesis comienza unas 6-12 horas tras una comida y es la principal fuente de glucosa una vez

Hidden page





Tres estados de la homeostasis de la glucosa			
Estado	Curso temporal	Principales combustibles empleados	Control hormonal
I posprandial	Tras una comida 0-4 h	La mayoría de los tejidos utilizan glucosa	↑ insulina da lugar a: ↑ captación de glucosa por tejidos periféricos ↑ glucógeno, TG y síntesis de proteínas
II ayuno (postabsortivo)	4-12 h tras alimentarse	Cerebro: glucosa Músculo e hígado: ácidos grasos	↑ glucagón y NA estimula la degradación de glucógeno hepático y TG ↓ insulina
IIIa inanición: precoz	12 h → 16 días	Cerebro: glucosa y algunos cuerpos cetónicos Hígado: ácidos grasos Músculo: principalmente ácidos grasos y algunos cuerpos cetónicos	↑ glucagón y NA → ↑ hidrólisis TG y cetogénesis ↑ cortisol → rotura de proteína muscular, liberando aminoácidos para la gluconeogénesis
IIIb inanición: tardía	>16 días	Cerebro: utiliza más cuerpos cetónicos y menos glucosa para conservar proteínas Músculo: sólo ácidos grasos	↑ glucagón y NA

Fig. 7.2 Tres estados de la homeostasis de la glucosa. (NA, noradrenalina; TG, triacilglicerol.)

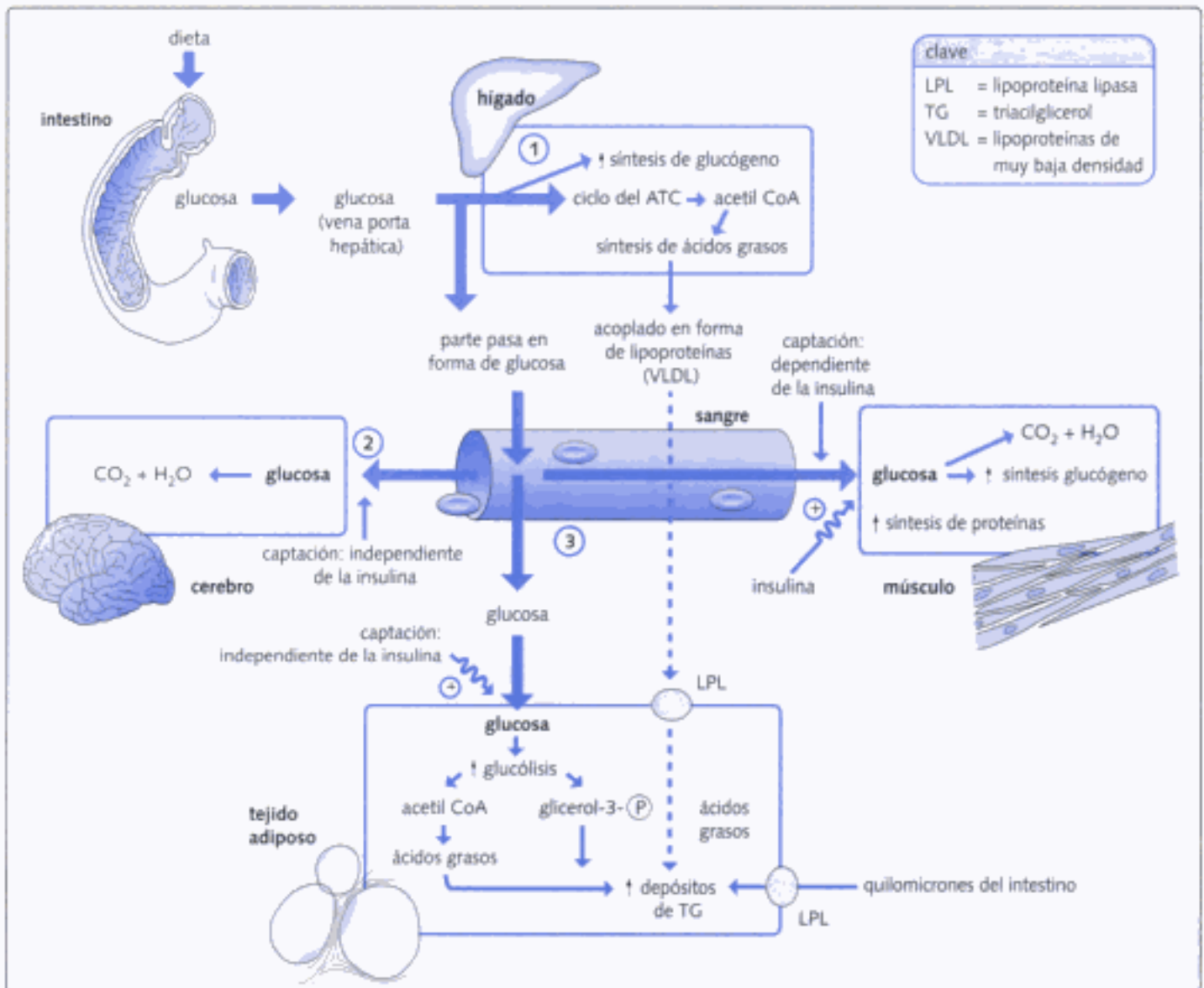
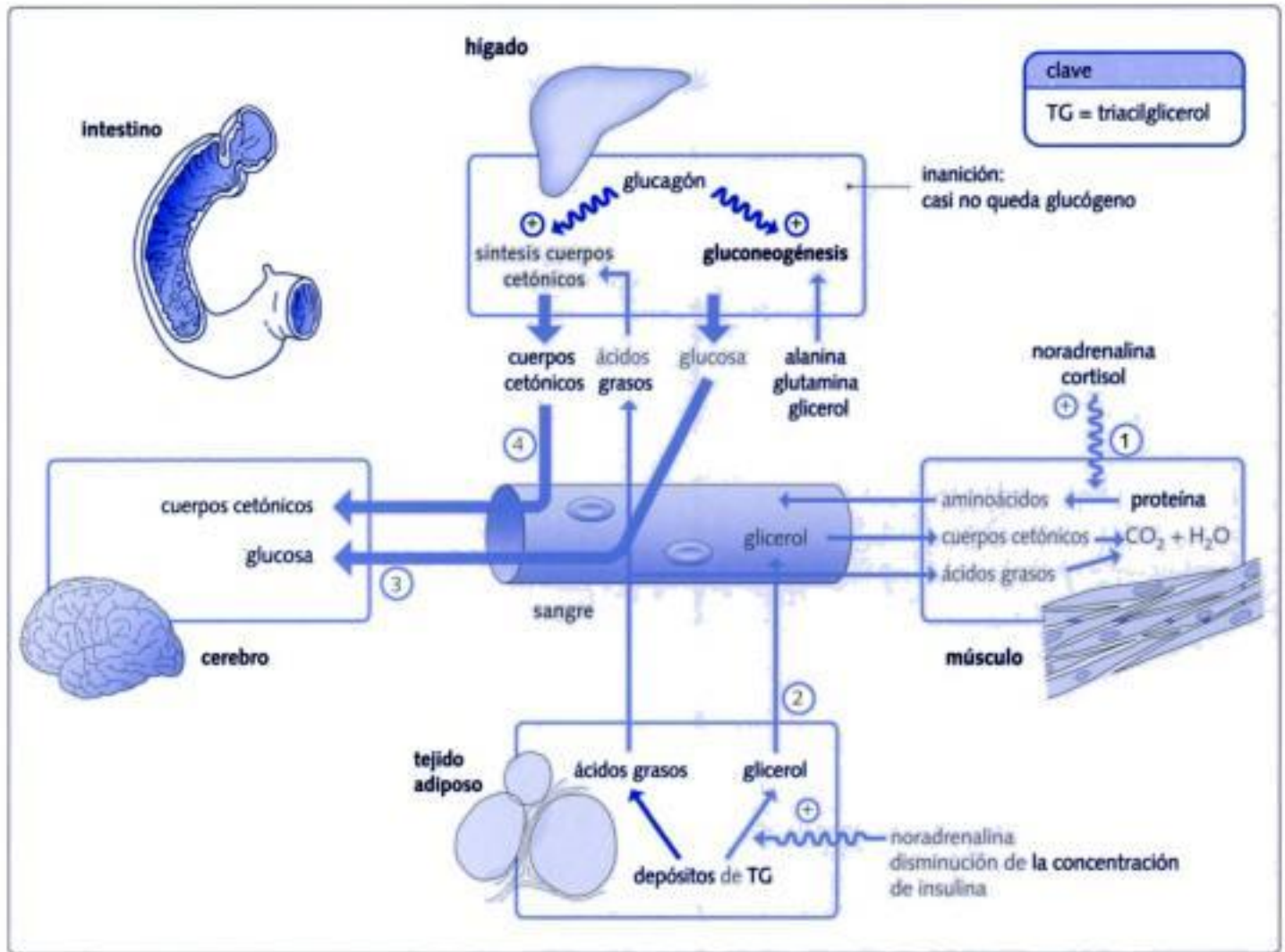


Fig. 7.3 Resumen del metabolismo de los combustibles en el estado posprandial (los números 1-3 hacen referencia a los del texto).

Hidden page





**Fig. 7.5** Resumen del metabolismo de los combustibles en el estado de inanición precoz. La noradrenalina y el cortisol activan la degradación de proteína muscular para liberar aminoácidos, especialmente alanina y glutamina. La noradrenalina también activa la hidrólisis de triacilglicerol para liberar glicerol. El glicerol, la alanina y la glutamina son llevados al hígado, donde se oxidan a glucosa mediante la gluconeogénesis. La glucosa es utilizada por el cerebro principalmente. Los ácidos grasos liberados por la hidrólisis del triacilglicerol pueden ser transportados hasta el hígado y utilizados para generar cuerpos cetónicos, que pueden ser usados por el cerebro y por otros tejidos (los números se refieren a los de la pág. 131).

### Carreras de larga distancia

Los corredores de larga distancia realizan un ejercicio aerobio.

El organismo no almacena el glucógeno suficiente para proporcionar la energía necesaria para correr distancias largas. Si el cociente respiratorio (CR), es decir, la proporción entre la cantidad de  $O_2$  consumido y la de  $CO_2$  liberado, se mide durante una carrera, al comienzo es de, aproximadamente, 1, lo que indica que se utilizan fundamentalmente hidratos de carbono. Sin embargo, el CR cae durante la carrera para dar un valor de 0,77 tras 1 hora, apuntando a que se están oxidando muchas grasas.

El tipo y cantidad de sustrato empleado varían con la intensidad y duración del ejercicio, de

manera similar a como sucede en la inanición. Al agotarse los depósitos de glucógeno, un aumento en glucagón, noradrenalina y adrenalina estimula la lipólisis, liberando ácidos grasos para que los utilice el músculo, con el fin de tratar de conservar glucosa. Un aumento de estas hormonas, unido a un incremento del cortisol, produce una estimulación de la gluconeogénesis y una degradación de proteína en el músculo. Estos cambios son similares a los del estado de ayuno, pero la diferencia estriba en que el nivel de cuerpos cetónicos en sangre es bajo. Se ignora si esto se debe a que no están siendo sintetizados o a que están siendo oxidados nada más formarse.



Resumen de los principales efectos de la insulina y del glucagón		
Vía	Insulina: anabólica	Glucagón: catabólico
<b>Metabolismo de los carbohidratos</b>		
Glucógeno	Aumenta la síntesis de glucógeno en músculo e hígado	Aumenta la degradación de glucógeno sólo en hígado (la NA y la adrenalina aumentan la degradación en músculo)
Glucólisis/gluconeogénesis	Aumenta la glucólisis inhibe la gluconeogénesis	Aumenta la gluconeogénesis inhibe la glucólisis
Captación de glucosa	Mayor captación por los tejidos periféricos, no por el hígado	Sin efecto
Vía de la pentosa fosfato	Aumenta PPP, produciendo NADPH para la lipogénesis	
<b>Metabolismo de los lípidos</b>		
Lipólisis y $\beta$ -oxidación	Inhibe	Activa
Síntesis cuerpos cetónicos	Inhibe	Activa
Lipogénesis	Activa	Inhibe
<b>Metabolismo de las proteínas</b>		
Captación de aminoácidos por los tejidos	Aumenta la captación por la mayoría de los tejidos	Aumenta la captación hepática para la gluconeogénesis
Síntesis de proteínas	Aumenta en la mayoría de los tejidos	Disminuye
Degradación de proteínas	Disminuye	Estimula la degradación

**Fig. 7.6** Resumen de los principales efectos de la insulina y del glucagón. (NA, noradrenalina; PPP, vía de las pentosas fosfato.)

## Diabetes mellitus

### Clasificación

La diabetes mellitus es un síndrome causado por la falta o la disminución de la efectividad de la insulina. El resultado es la elevación de la glucosa en sangre, la hiperglucemia. Hay dos tipos principales:

- Diabetes tipo 1 (insulinodependiente), donde hay un fracaso absoluto en la producción de insulina por parte del páncreas.
- Diabetes tipo 2 (no insulinodependiente), donde los tejidos no consiguen responder adecuadamente a la insulina.

### Diabetes tipo 1 (también conocida como insulinodependiente)

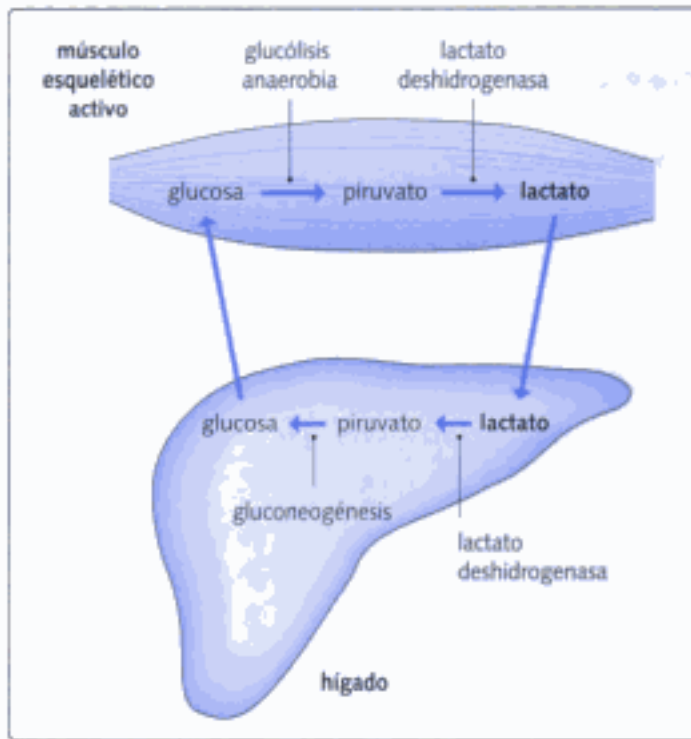
Se la denomina asimismo de comienzo juvenil porque se presenta típicamente en la infancia o en la

pubertad. Sólo representa el 10-20% del total de diabéticos y su incidencia se aproxima al 1 por 3.000.

La etiología de la enfermedad es un déficit absoluto de insulina que sólo puede corregirse con la administración de insulina de por vida. Hay tres teorías sobre su origen:

- Destrucción autoinmune de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas por autoanticuerpos contra las células de los islotes, dando lugar a deficiencia de insulina.
- Factores genéticos. Las pruebas de que existe una causa genética son, en primer lugar, la concordancia del 50% entre gemelos idénticos, lo que implica una mezcla de factores genéticos y ambientales. En segundo lugar, existe una historia familiar positiva en el 10% de los casos. Tercero, más del 90% de los diabéticos tipo 1 presentan antígenos HLA DR3 y DR4, en comparación con el 40% de la población general.





**Fig. 7.7** El ciclo de Cori desvía la carga metabólica del músculo al hígado. El lactato que se produce en el músculo durante el ejercicio intenso es transportado al hígado para ser convertido de nuevo en glucosa por la vía de la gluconeogénesis. Esto rellena las reservas de combustible del músculo y evita la acidosis láctica.

- También se ha considerado la causa viral, por ejemplo, paperas o coxsackie B. Sin embargo, lo probable es que las infecciones virales proporcionen el estímulo para la destrucción autoinmune, en vez de iniciar realmente la diabetes.

Por tanto, la causa es probablemente una mezcla de las tres: «una destrucción autoinmune de las células  $\beta$  en pacientes genéticamente susceptibles y que puede estar precipitada por una infección viral».

El inicio de la enfermedad suele ser rápido, en semanas o días, con los síntomas característicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

### Diabetes tipo 2 (conocida asimismo como no insulino dependiente)

Se la denomina también diabetes del adulto porque se presenta de forma típica después de los 35 años. Su incidencia es mayor y engloba al 80-90% del total de los diabéticos.

La diabetes tipo 2 está causada por:

- Alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$ , con lo que no pueden segregar la insulina suficiente para corregir el nivel sanguíneo de glucosa.
- Resistencia a la insulina en los tejidos, es decir, las células no responden adecuadamente a la insulina.

Los factores genéticos son muy importantes; existe una concordancia de casi el 100% entre gemelos idénticos y alrededor del 30% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con diabetes tipo 2. No hay implicación autoinmune o viral.

El comienzo de la enfermedad es insidioso y más del 80% de los pacientes son obesos. No suelen ser propensos a la cetoacidosis, pero pueden desarrollarla bajo estrés.

### Otros tipos de diabetes

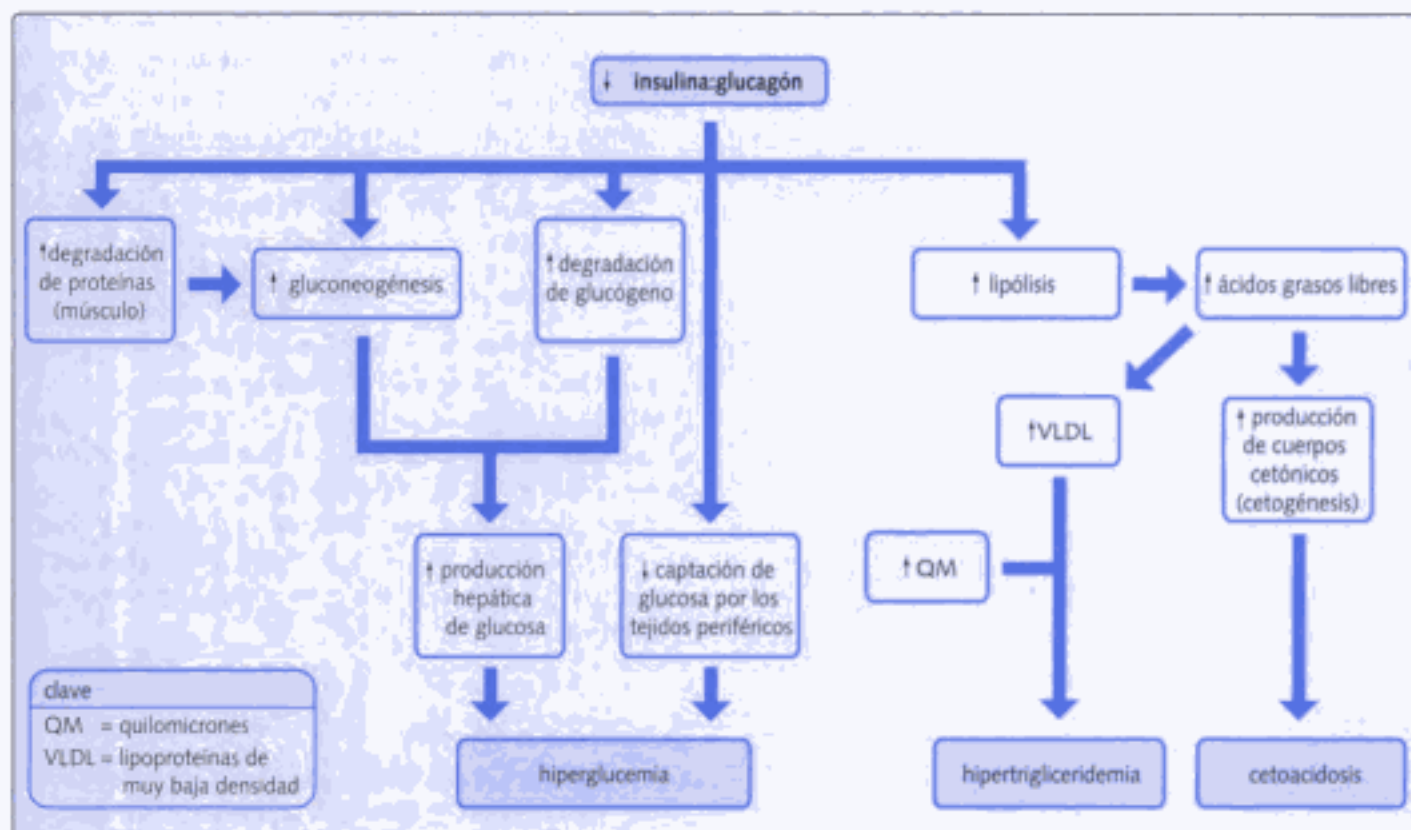
Hay otros tipos de diabetes que suelen presentarse de manera secundaria a un factor predisponente, por ejemplo:

- Diabetes gestacional, que se inicia en el embarazo.
- Diabetes secundaria: puede deberse al daño directo del propio páncreas, como sucede en la pancreatitis crónica o en la hemocromatosis, donde el hierro puede depositarse en el páncreas (v. cap. 8). También puede ser secundaria al exceso de secreción de hormonas catabólicas, dando lugar a hiperglucemia y resistencia a la insulina. Por ejemplo, en la acromegalia, caracterizada por una hipersecreción de hormona de crecimiento, o en el síndrome de Cushing, donde hay niveles elevados de glucocorticoides, por ejemplo, el cortisol y también en los tratamientos prolongados y mal controlados con corticosteroides.

Estos tipos de diabetes se comentan con más detalle en libros de texto de endocrinología o de medicina clínica.



En casi todos los exámenes de medicina cae una pregunta sobre la diabetes. Apréndete los efectos de un aumento del cociente glucagón:insulina. ¡El resto es fácil y puede deducirse!



**Fig. 7.8** Efecto del aumento del cociente glucagón:insulina en la diabetes.

## Efectos metabólicos de la diabetes mellitus

### Diabetes tipo 1

La insulina normalmente facilita la captación de glucosa por los tejidos periféricos. En su ausencia, la glucosa permanece en la sangre, produciéndose una baja disponibilidad tisular de glucosa pero una elevada concentración plasmática de la misma. La frase «hambre en medio de la abundancia» se utiliza con frecuencia para describir esta situación. La baja concentración de insulina determina una falta de oposición a los efectos del glucagón y otras hormonas catabólicas (v. fig. 7.6). Se produce así un predominio de los procesos catabólicos, con degradación de las proteínas, los hidratos de carbono y la grasa (v. fig. 7.8). La enfermedad da lugar a la hiperglucemia, cetoacidosis, hipertrigliceridemia y deshidratación características (por la diuresis osmótica se produce la entrada de una gran cantidad de glucosa en la orina). La cetoacidosis pone en riesgo la vida. Como las células no pueden conseguir la glucosa de la dieta, la obtienen mediante la degradación de los depósitos corporales o sintetizándola a partir de precursores distintos de los hidratos de carbono (gluconeogénesis).

La hiperglucemia se debe a:

- La disminución de la captación de glucosa por los tejidos, produciendo un gran aumento de la glucemia.

- El glucagón aumenta la degradación del glucógeno hepático y estimula la gluconeogénesis, ocasionando una mayor producción hepática de glucosa.

La cetoacidosis está originada por:

- Un aumento de la hidrólisis del triacilglicerol en el tejido adiposo, liberando ácidos grasos.
- Un aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado.

La liberación de ácidos grasos es mucho mayor que durante la inanición, por lo que la velocidad de formación de cuerpos cetónicos es muy superior a su uso, produciendo cetoacidosis (v. cap. 4).

La hipertrigliceridemia es un incremento de la concentración plasmática de triacilglicerol (recuerda que al hablar de triacilglicerol en la práctica clínica nos referimos a los triglicéridos). Está causada por:

- Algunos de los ácidos grasos liberados del triacilglicerol se acumulan en el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El triacilglicerol de la dieta se incorpora a los quilomicrones.
- En ausencia de insulina la actividad de la lipoproteína lipasa está disminuida; por tanto, las lipoproteínas de muy baja densidad y los quilomicrones permanecen en el plasma, lo que produce hipertrigliceridemia (v. fig. 7.8).





Diferencias importantes entre diabetes mellitus tipo 1 e inanición		
Característica	Diabetes mellitus tipo 1	Inanición
Insulina	Ausente o muy baja por interrupción de su síntesis	La insulina se produce, pero poca
Glucemia	Hiperglucemia	Se mantiene la glucemia normal
Formación de cuerpos cetónicos	Un gran incremento en la producción de cuerpos cetónicos cuando la velocidad de formación supera la de utilización; puede causar una cetoacidosis con peligro para la vida	Controlada y regulada; la velocidad de formación suele ser igual a la de uso

**Fig. 7.9** Diferencias importantes entre diabetes mellitus tipo 1 e inanición.



Para muchos autores la diabetes se asemeja a la inanición, pero hay algunas diferencias muy importantes que pueden tener fatales consecuencias para un paciente diabético (fig. 7.9).

## Diabetes tipo 2

En esencia, los efectos metabólicos son los mismos que en la diabetes tipo 1, pero más leves, dado que hay insulina presente, pero:

- La cantidad de insulina segregada por el páncreas puede ser inadecuada para hacer frente al nivel de glucemia.
- Los tejidos o los «órganos diana» no pueden responder de manera correcta a la insulina, es decir, se hacen resistentes a la misma.

En la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina puede deberse a una serie de defectos, por ejemplo, un receptor de la insulina alterado o un defecto en un transportador de glucosa. La resistencia hepática a la insulina se traduce en una producción incontrolada de glucosa y menor captación por los tejidos periféricos, dando lugar en ambos casos a hiperglucemia. Ésta provoca a su vez un incremento de la secreción pancreática de insulina. La diabetes de tipo 2 se asocia típicamente con una mayor edad de inicio y con la obesidad. Se piensa que la ingestión excesiva conduce a una elevación permanente de la glucemia,

Características clínicas y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1	
Principales características clínicas	Criterios diagnósticos
<p>Clásicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• comienzo agudo de los síntomas (2-4 semanas): poliuria, polidipsia, acompañadas por pérdida de peso y cansancio</li> <li>• cetoacidosis: puede presentarse en coma diabético</li> </ul>	<p>Presencia de síntomas</p> <p>Glucemia al azar alta, <math>&gt;11,1</math> mmol/l</p> <p>Glucemia basal: plasma venoso <math>\geq 7,0</math> mmol/l o sangre entera <math>\geq 6,7</math> mmol/l</p> <p>(La prueba de tolerancia oral a la glucosa no es necesaria: se reserva para casos dudosos; la glucosuria no es diagnóstica debido a las variaciones normales en el umbral renal)</p>

**Fig. 7.10** Características clínicas y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente).

lo que hiperestimula la secreción de insulina. Los altos niveles de insulina causan una regulación a la baja del número de receptores de insulina en las células adiposas y, así, una menor respuesta a la misma. De hecho, se ha demostrado que el número de receptores de insulina aumenta si se pierde peso, pero ello sólo es un mecanismo propuesto. Estos pacientes no suelen desarrollar cetoacidosis, aunque puede aparecer en situaciones de estrés.

## Características clínicas

### Diabetes tipo 1

En la figura 7.10 se ofrecen las características clínicas y el diagnóstico de la diabetes tipo 1. El tratamiento consiste en:

- Dieta, asegurando que el contenido y el horario de comidas son los adecuados. La dieta debe ser rica en fibra y en carbohidratos no refinados y baja en grasas saturadas y carbohidratos refinados.
- Insulina. Hay tres tipos principales de insulina: de acción rápida, que es soluble y se emplea en urgencias; de acción intermedia, y de acción prolongada. La duración de la acción se incrementa mediante la formación de complejos con sales de protamina y/o modificando el tamaño de los cristales.
- Educación: es crucial que los pacientes comprendan su enfermedad y los beneficios a corto y largo plazo del tratamiento.

Hay una serie de métodos para monitorizar el control de la diabetes, que se cubren en detalle en el capítulo 11. Éstos incluyen:



Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	
Características clínicas	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>• principio insidioso: cansancio, poliuria, sed, pérdida de peso</li><li>• habitualmente mayores y pueden ser obesos</li><li>• pueden estar asintomáticos (detección de ↑ glucemia en examen de rutina)</li></ul> <p><b>Diagnóstico:</b> como los tipo 1 (los síntomas suelen ser menos acusados)</p>	<p><b>Dieta:</b> suele ser el único tratamiento necesario</p> <p><b>Hipoglucemiantes orales:</b> 2 tipos principales:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sulfonilureas: p. ej., la glibendamida: ↑ secreción de insulina por las células de los islotes (inhibe los canales de <math>K^+</math> ATP-sensibles en las membranas de las células <math>\beta</math>)</li><li>• biguanidas: p. ej., la metformina: ↑ la captación de glucosa por los tejidos periféricos y ↑ la producción de glucosa por el hígado</li></ul> <p>N.B.: nuevos fármacos, como la acarbosa, inhibe la enzima intestinal glucosidasa, retrasando así la digestión de las féculas</p> <p><b>Insulina:</b> puede ser necesaria cuando el control es malo</p>

Fig. 7.11 Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino dependiente, DMNID).



Fig. 7.12 Cetoacidosis diabética: en ausencia de insulina, la hiperglucemia causa diuresis osmótica. La pérdida de líquido y electrolitos produce deshidratación. El aumento de la cetogénesis da lugar a acidosis metabólica. La compensación respiratoria se traduce en hiperventilación. La deshidratación y la hiperglucemia deben corregirse paralelamente con insulina.





Algunas complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus	
Complicaciones	Mecanismo
<b>Microangiopatía diabética</b> afecta a los pequeños vasos sanguíneos:	<b>1. vía del sorbitol (poliol)</b> (v. fig. 2.43):  La glucosa se convierte en sorbitol mediante la aldosa reductasa, que aparece sobre todo en cristalino, retina, células de Schwann de los nervios periféricos y riñón
En los ojos: produce retinopatía y cataratas	
Riñones: causa nefropatía	
Sistema nervioso periférico y autónomo: causa neuropatía	En la diabetes, la hiperglucemia aumenta la formación del sorbitol en estos tejidos, ya que no requieren insulina para que entre la glucosa  El sorbitol no puede metabolizarse más ni dejar estas células, por lo que se acumula, ejerciendo un fuerte efecto osmótico, con lo que las células se edematizan y dañan
	<b>2. glucación de las proteínas</b>  La hemoglobina se glucosila no enzimáticamente para formar HbA <sub>1c</sub>  También pueden glucosilarse otras proteínas, que pueden mediar parte del daño, ya que la glucación puede incrementar su potencial oxidativo
<b>Macroangiopatía diabética</b> afecta a los grandes vasos, produciendo aterosclerosis acelerada	Se desconoce el mecanismo exacto el riesgo de enfermedad cardiovascular es 2-3 veces mayor en los diabéticos que en los no diabéticos

Fig. 7.13 Algunas complicaciones a largo plazo de diabetes mellitus.

- Determinación de la glucemia con el uso de tiras reactivas basadas en la reacción de la glucosa oxidasa o medidores portátiles de la glucosa.
- Monitorización del porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). Ello permite una medida del control medio de la glucosa sanguínea durante las últimas 6-8 semanas.
- Presencia de cetonas en orina (o sangre), importante para determinar la cetoacidosis.
- Monitorización a largo plazo de las complicaciones crónicas.

## Diabetes tipo 2

En la figura 7.11 se indican el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes tipo 2.

## Complicaciones de la diabetes

Se producen cuando la diabetes está mal controlada.

Comparación de las diabetes mellitus tipo 1 y 2		
	Tipo 1	Tipo 2
Edad de comienzo habitual	Joven <25 años	>35 años
Factores autoinmunes	Sí	No
Factores genéticos	Riesgo asociado con ciertos tipos HLA	Sí (herencia poligénica)
Concordancia gemelos idénticos	50%	Casi el 100%
Síntomas	Poliuria, polidipsia, pérdida de peso	Similar, aunque la presentación suele ser más moderada
Signos	Emaciación, deshidratación, pérdida de conciencia	Obesidad
Cetosis	Predispuesta	Rara vez; precipitada por estrés
Obesidad	Infrecuente	Frecuente

Fig. 7.14 Comparación de las diabetes mellitus tipo 1 y 2.

## Complicaciones agudas

- **Hipoglucemia.** El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 con insulina es mantener un nivel de glucosa en sangre normal, lo cual reduce los efectos de la diabetes a largo plazo. Sin embargo, demasiada insulina o un «reaprovisionamiento» infrecuente de la glucosa en sangre por una ingestión insuficiente de carbohidratos disminuye la glucemia (hipoglucemia). La hipoglucemia va acompañada por una serie de síntomas autónomos desagradables, como sudor, náuseas, palpitaciones y síntomas neuroglucopénicos más graves como resultado del menor aporte de glucosa al cerebro: somnolencia, inestabilidad, confusión y coma (estos pacientes parecen estar borrachos). Esta situación es **muy grave** y debe tratarse sin demora con una infusión intravenosa de dextrosa al 50%. La hipoglucemia leve puede tratarse con azúcar o bebidas azucaradas.
- **Cetoacidosis diabética.** En ausencia de insulina los efectos del glucagón no encuentran oposición. La menor captación tisular de glucosa junto con el incremento de la producción de glucosa hepática dan lugar a hiperglucemia. Ello origina una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrolitos,

Hidden page





## 8. Nutrición

### Principios básicos de la nutrición humana

#### Algunas definiciones útiles

##### Nutrientes

Los nutrientes son factores dietéticos esenciales, como vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales y ácidos grasos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo en cantidad suficiente. Las fuentes de energía no se catalogan como nutrientes, como tampoco el agua ni la fibra dietética.

##### Alimentos básicos

Los alimentos básicos son las fuentes de energía principales de la dieta. Son específicos de cada país en concreto; por ejemplo, en algunas partes de África y de Asia los cereales proporcionan más del 70% de la energía de la dieta. Al hacerse más prósperos los países, el porcentaje de energía derivado de un solo alimento básico disminuye. Por ejemplo, en el Reino Unido, la harina y sus derivados sólo suponen el 25% de la energía de los alimentos.

#### Métodos para calcular la ingestión dietética de una persona

Hay tres métodos principales para calcular la ingestión:

- **Recuerdo de la dieta.** Simplemente, se pregunta al paciente lo que ha comido. Es el menos exacto, ya que depende de la memoria y franqueza del paciente.
- **Diario de alimentos.** Es ligeramente más exacto. Para mejorar la exactitud puede realizarse una medida del nitrógeno en orina de 24 horas, que determina la cantidad de nitrógeno excretado por la orina en 24 horas. De aquí puede calcularse la excreción proteica para comprobar si está acorde con la toma de proteínas registrada en el diario.
- **Análisis químico completo.** Es el método más caro pero más exacto.

#### Valores de referencia dietéticos (fig. 8.1)

Las siguientes definiciones están en consonancia con los valores de referencia dietéticos (VRD) para energía y nutrientes alimenticios en el Reino Unido en 1991.

- **Requerimiento medio calculado (RMC).** Es el requerimiento medio de un grupo de personas de

energía o de un nutriente (proteínas, vitaminas o minerales). Aproximadamente el 50% de la población necesitará menos que el RMC y el otro 50% precisará más.

- **Ingestión del nutriente de referencia (INR).** Es la cantidad de nutriente que se considera suficiente o más que suficiente para el 97% de las personas del grupo ( $RMC + 2 DE$ ).
- **Ingestión mínima del nutriente de referencia (IMNR).** Es la cantidad de nutriente que es suficiente para tan sólo las pocas personas del grupo con bajas necesidades ( $RMC - 2 DE$ ).
- **Ingestión segura** es la cantidad de nutriente suficiente para casi todo el mundo, pero no tan abundante como para causar efectos indeseables. Este término se aplica para nutrientes para los que no hay suficiente información para calcular RMC, INR o IMNR, como sucede, por ejemplo, con la vitamina E.

Los VRD para la vitamina C son:  $IMNR = 10 \text{ mg/día}$ ;  $RMC = 25 \text{ mg/día}$ ;  $INR = 40 \text{ mg/día}$ . Por tanto, por debajo del IMNR se ven síntomas de déficit de vitamina C (escorbuto) y por encima del INR pueden observarse síntomas de exceso.



Puedes encontrarte algunas otras definiciones que ahora están pasadas de moda:

- **Cantidades diarias recomendadas (RDA):** los niveles de ingestión de los nutrientes esenciales que se consideran adecuados para cubrir las necesidades conocidas de todas las personas sanas (ahora se utiliza INR).
- **Requerimiento diario mínimo:** el requerimiento mínimo de un individuo para un nutriente en particular que se calcula que evitará el desarrollo de los síntomas de deficiencia de dicho nutriente.
- No te aprendas estas definiciones.

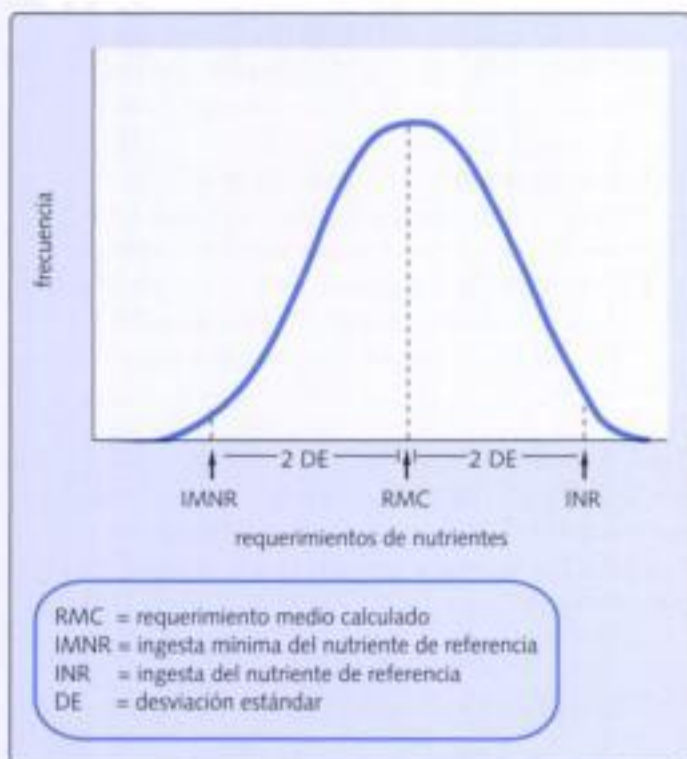




## Equilibrio energético

### Energía de los alimentos

El contenido total de energía de un **alimento** es la cantidad de energía liberada cuando el **alimento** se quema por completo al aire hasta dar  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , es decir, es el calor de la combustión (fig. 8.2). La energía total es igual a la suma de la energía digerible y la no digerible (fig. 8.3).



**Fig. 8.1** Gráfico que muestra los valores de **referencia** dietéticos para energía alimentaria y nutrientes en el Reino Unido en 1991.

- La energía digerible es la cantidad de energía que puede ser absorbida de los alimentos y, habitualmente, supone el 95% de la dieta occidental media.
- La energía no digerible es la energía en alimentos como, por ejemplo, la celulosa, que no podemos descomponer y que se pierde por las heces.

La energía metabolizable es la energía disponible para ser usada por el organismo; tiene tres destinos:

- El 50% se pierde en forma de calor.
- El 5-10% de la energía se emplea en la digestión, absorción y transporte de los alimentos. Esto se conoce como efecto térmico del alimento, termogénesis inducida por la dieta o termogénesis posprandial (todo significa lo mismo).
- Sólo el 25-40% de la energía es atrapada como ATP, es decir, el organismo sólo tiene una eficiencia del 25-40%.

En la figura 8.2 puede verse que las proteínas tienen un contenido energético total superior al de los hidratos de carbono. Sin embargo, las proteínas no se oxidan de una manera tan eficaz (forman urea y requieren ATP para esto [v. cap. 5]) y el organismo sólo dispone de unas 4 kcal/g para usar como energía metabolizable. Los carbohidratos se oxidan completamente a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  y, por consiguiente, toda la energía disponible se aprovecha para su uso, con una energía metabolizable de 4 kcal/g.

### Composición corporal

Un varón medio de 72 kg está compuesto de:

- 15% grasa.
- 85% masa desprovista de grasa.

Principales fuentes de energía de la dieta		
Fuente de energía	Energía total/g	
	kcal	kJ
Grasa: esencial para la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K)	9,2	38,6
Carbohidratos: bien como féculas, azúcar o polisacáridos que no son féculas (fibra)	4,0	16,8
Proteínas	5,4	22,7
Alcohol: «calorías vacías»	7,0	29,4

**Fig. 8.2** Principales fuentes de energía de la dieta.



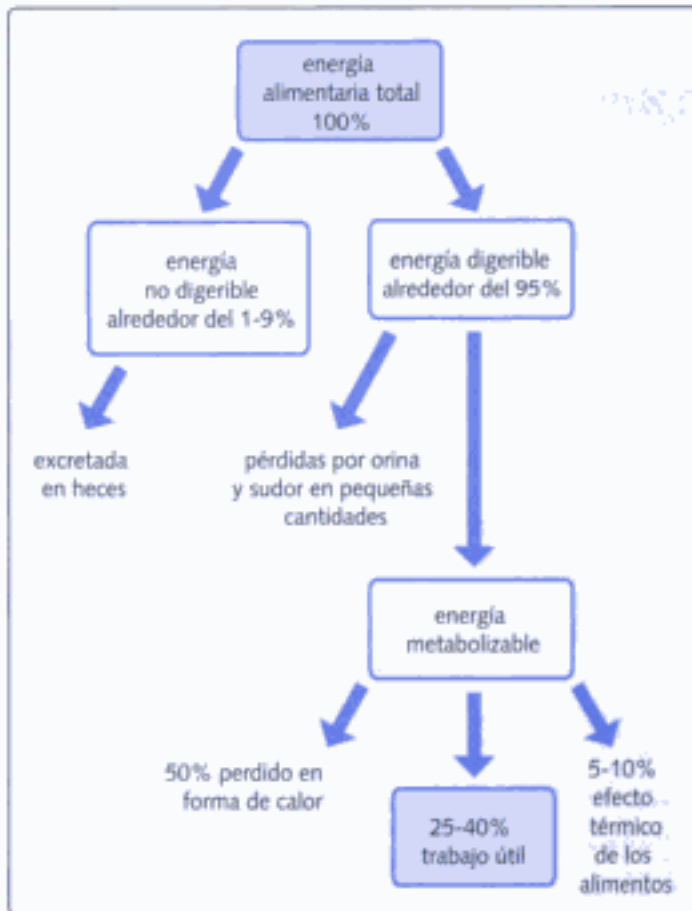


Fig. 8.3 La cadena energética alimentaria.

La masa desprovista de grasa o masa magra corporal está compuesta de:

- 72% agua.
- 20% proteínas.
- 8% mineral óseo.

Las mujeres suelen tener un mayor contenido de grasa que los hombres; típicamente, están compuestas de alrededor del 25% de grasa. El contenido en grasa tiende a aumentar con la edad. Por término medio, un hombre de 72 kg puede sobrevivir gracias a sus reservas energéticas unos 50-60 días, siempre y cuando beba agua. Esto se debe, fundamentalmente, a sus reservas de grasa, ya que los depósitos de glucógeno duran sólo 12-24 horas. La figura 8.4 resume los métodos de los que disponemos para medir la composición corporal. Sin embargo, la mayoría de los métodos, con la excepción de la antropometría, rara vez se usan en la práctica clínica.

## Requerimientos de energía

El organismo utiliza la energía para tres procesos principales.

Determinación de la composición corporal	
Medida	Método
Densidad corporal	Pesar en el aire para dar el contenido de grasa (densidad = 0,9 mg/ml), pesar en el agua para dar la masa corporal magra (densidad = 1,1 mg/ml)
Agua corporal	inyectar al paciente un volumen conocido de agua marcada y medir su concentración en equilibrio. Esto representa la masa magra corporal
Potasio corporal total	inyectar $^{40}\text{K}^+$ y medir su distribución. Es una medida de la masa magra corporal, ya que en la grasa no hay potasio
Grasa corporal	Medir la captación de gas soluble en grasa como, p. ej., xenón o ciclopropano biopsia para medir la concentración
Antropometría	Medir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• peso y talla</li> <li>• circunferencias bicipital y tricipital</li> <li>• grosor de los pliegues cutáneos (subescapular y supra-ilíaco); comparar con normogramas para peso y talla</li> </ul>

Fig. 8.4 Determinación de la composición corporal. Algunos de estos métodos son un poco drásticos y, por tanto, rara vez se usan. La antropometría es el método que se utiliza más a menudo.

## Metabolismo basal

El metabolismo basal (MB) es la energía que se emplea para realizar las funciones corporales normales, como la circulación de la sangre, la respiración, etc., es decir, es la energía que se gasta sin hacer nada! Las unidades de MB son kJ/h/kg de peso corporal. Para calcular el MB el paciente debe estar:

- En reposo, tumbado, pero no dormido.
- A temperatura constante, cálida.
- Valorado tras 12 horas después de la última comida o de cualquier tipo de ejercicio.

El MB se suele medir a primera hora de la mañana. Es proporcional a la masa magra, por lo que los varones tienen MB mayores que las mujeres. Éstas tienen una mayor proporción de grasa, que es menos activa metabólicamente. El MB habitualmente supone el 50-70% del gasto energético total.

## Efecto térmico de los alimentos

Es la energía que se necesita para la digestión y absorción de los alimentos y equivale al 5-10% del gasto energético.



## Actividad física

La cantidad de energía consumida depende de la intensidad y duración del ejercicio. Puede medirse la actividad física (AF), expresándola como un múltiplo del MB (siendo MB = 1).

$AF = \text{metabolismo durante el ejercicio} \div MB$ .

Por ejemplo:

Tumbado	1,0 (igual a MB)
Sentado	1,2
De pie	1,7
Fútbol	7,0

El nivel de actividad física también puede calcularse. Es igual al gasto total de energía en un día dividido por el MB.

Otros factores también pueden afectar a los requerimientos de energía. Por ejemplo:

- Cambios de la temperatura ambiente. El efecto es muy pequeño, a no ser que la temperatura sea extremadamente cálida o fría.
- Embarazo y lactancia. Durante los 6 primeros meses de embarazo no es preciso ningún extra de energía, pero en los últimos 3 meses se necesitan 0,8 MJ (200 kcal) más cada día. Durante la lactancia hace falta un extra energético diario de 2,0 MJ (500 kcal).
- Crecimiento. Las necesidades energéticas durante el primer año de vida son el doble que en los adultos.
- Edad. El MB disminuye después de los 20 años, aproximadamente.

## ¿Cómo medimos los requerimientos energéticos?

### Calorimetría indirecta

La medida del consumo de  $O_2$  permite la determinación del metabolismo porque 1 l (1 litro) de  $O_2$  consumido en reposo es igual a 20 kJ de energía gastada.

### Espectrofotometría de masa indirecta

Se puede medir la incorporación de agua doblemente marcada ( $^2H_2O^{18}$ ) a los fluidos corporales y su pérdida por la orina. El  $^2H$  se incorpora sólo al  $H_2O$ , pero el  $^{18}O$  se incorpora tanto al  $H_2O$  como al  $CO_2$ . La diferencia entre ellos equivale al  $CO_2$  producido.

## Regulación de la ingestión de alimentos

Se piensa que una serie de sistemas participan en la regulación de la ingestión de alimentos.

## El control global se piensa que está a nivel del hipotálamo

Hay dos importantes áreas de control de la ingestión alimentaria:

- El centro del hambre o de la «alimentación» en el área hipotalámica lateral.
- El centro de la saciedad en el núcleo ventromedial.

Se ha mostrado que las lesiones en el centro del hambre inhiben el apetito y, de este modo, la toma de alimentos, lo que conduce a la anorexia. Las lesiones en el centro de la saciedad producen sobrealimentación y obesidad.

## Distensión gástrica y hormonas intestinales

Se sabe que la colecistocinina (CCK) y la calcitonina disminuyen el apetito. La colecistocinina frena el vaciado gástrico, manteniendo la distensión gástrica, lo que se piensa que es una señal de saciedad importante.

## Concentración de glucosa en sangre, insulina y glucagón

Originalmente se pensó que la glucemia baja tenía un efecto estimulador directo sobre el centro del apetito. Ahora se cree que lo que produce saciedad es la mayor disponibilidad de glucosa por los tejidos (hipótesis glucostática). Por tanto, la insulina favorece la saciedad a través de la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos periféricos.

## Obesidad

Si la ingestión de energía es igual a su gasto no hay cambio de la masa corporal. La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la entrada, el almacenamiento y el gasto de energía; en este caso, la introducción de energía es superior al gasto de la misma.

### Definición

La obesidad puede ser definida o graduada en términos del índice de masa corporal (IMC).

$$IMC \text{ (kg/m}^2\text{)} = \text{peso: (altura)}^2$$

La graduación del IMC es:

20-25	Peso ideal
25-30	Obesidad grado I (sobrepeso)
30-35	Obesidad grado II (obeso)
35+	Obesidad grado III

Las obesidades de grados II y III se asocian con un aumento del riesgo de padecer varias alteraciones clínicas. Un IMC de 20-25 se considera que está





**Fig. 8.5** Causas de obesidad. Se proponen una serie de causas de obesidad: excesiva ingestión calórica, genética, endocrina, etc. Sin embargo, las pruebas apuntan a que la causa principal de la obesidad es la ingestión calórica excesiva, frecuentemente asociada a una causa social o socioeconómica subyacente.

Causas de obesidad		
Causa	Pruebas	Conclusión
Ingestión calórica excesiva	Debida a factores psicológicos, estrés o razones sociales	La causa más común
Genética	Los gemelos idénticos no siempre tienen el mismo peso los niños adoptados copian la tendencia ponderal de su nueva familia	Probablemente hay disposición genética, pero también interacción con factores ambientales (dieta, situación socioeconómica); hay pruebas recientes que sugieren la existencia de un «gen» para la obesidad
Socioeconómica	En Occidente, clase socioeconómica baja → obesidad en Oriente, clase socioeconómica alta → obesidad	Investigaciones en Finlandia y Escocia han mostrado que la obesidad se asocia con: • bajo nivel educativo • elevada ingesta de alcohol • dejar de fumar • ¡casarse!
Endocrina	Hiperfunción suprarrenal (síndrome de Cushing), hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2 se asocian con obesidad	Pero la mayoría de las personas obesas no tienen problemas endocrinológicos
Gasto energético	Es mayor en las personas delgadas (N.B.: ¡el metabolismo basal no es más bajo en los obesos!)  El 80% de los adolescentes obesos también son obesos en la edad adulta se hipotetiza que el peso estándar se fija en la infancia, cuando las personas gruesas desarrollan un mayor número de células grasas que las delgadas  observa que recientemente ha aumentado el número de niños y adolescentes obesos	Quizá los obesos son mejores conservando energía  ¡No es verdad!

dentro del rango del peso ideal. Sin embargo, estos pesos ideales se obtienen a partir de tablas recogidas por una compañía de seguros de vida de Nueva York y están basadas en datos de personas blancas de clase media-alta; por consiguiente, no son exactas para todo el mundo! Las tablas dan los intervalos de peso ideal para cada talla.

En el Reino Unido, el 45% de los hombres y el 36% de las mujeres tienen sobrepeso. De éstos, alrededor del 8% de los hombres y el 12% de las mujeres son obesos.

### Etiología

En la figura 8.5 se comentan las causas de la obesidad. Dos estudios recientes sugieren un factor genético, que se ha confirmado tras el descubrimiento de un gen de la obesidad. Sin embargo, esta posible influencia genética se ve condicionada de forma clara por factores ambientales y socioeconómicos. Un nivel educativo bajo, la ingestión de mucho alcohol y un

bajo gasto de energía aumentan la incidencia de obesidad. El incremento de la incidencia de obesidad en las clases más bajas descrito recientemente se puede atribuir al tipo de comida ingerida, que depende en gran medida del nivel financiero. La causa más evidente de la obesidad es el desequilibrio entre entrada y gasto de energía. Las causas de una ingestión excesiva son complejas y pueden tener un origen psicológico, secundario al estrés o un problema en la vida, siendo raras en general las causas metabólicas.

### Consecuencias clínicas

Los efectos de la obesidad son claramente reconocibles. La morbilidad se incrementa en los obesos, debido sobre todo a la mayor incidencia de cardiopatía, enfermedad cerebrovascular y diabetes. Por tanto, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de:

- Coronariopatía. Existe un aumento lineal en la morbilidad por coronariopatía en la



obesidad. Este incremento del riesgo se puede explicar por la mayor incidencia de otros factores de riesgo en el grupo de los obesos.

- Hipertensión.
- Diabetes tipo 2. La obesidad provoca niveles de insulina persistentemente elevados, lo que da lugar a una regulación por disminución de los receptores de insulina y, por tanto, resistencia tisular a la insulina.
- Problemas respiratorios.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Cálculos biliares, sobre todo en mujeres fértiles mayores de 40 años.
- Artrosis y dolor de espalda.
- Gota.

### Tratamiento

El tratamiento de la obesidad suele ser insatisfactorio. Entre las posibilidades se incluyen:

- Reducción de la ingestión energética. El principal tratamiento es una dieta adecuada, con el total apoyo y estímulo del médico. Se han descrito multitud de dietas, pero la mayor parte no funcionan. Así, existen dietas pobres en hidratos de carbono en las que se eliminan por completo el pan, las patatas y los pasteles o cualquier otro alimento con almidón. Esta dieta consigue una rápida pérdida de peso inicial (0,5 kg/día), pero la mayor parte de dicha pérdida se debe al agua. Se produce degradación de las proteínas para mantener la glucemia, pero éstas se recuperan en cuanto se deja la dieta. Sin embargo, la pérdida de grasa es igual que en cualquier dieta mixta normal.

La mayoría de las dietas permiten una ingestión de 1.000 kcal/día. Debe ser una dieta equilibrada de proteínas, carbohidratos y grasa (es decir, una dieta mixta). ¿Por qué un 80-100% de los obesos que pierden peso lo recuperan? Durante la inanición se produce una disminución del metabolismo basal del 15-30%. Por eso, después de hacer una dieta, para mantener el peso se debería mantener una baja ingestión energética para evitar una recuperación rápida del mismo. La única manera de perder peso es moderar prolongadamente la ingestión y luego un cambio permanente en los hábitos dietéticos para mantener la pérdida.

- Aumentar el gasto energético según la edad y el estado de salud.
- En el Reino Unido no se suele recomendar la farmacoterapia. Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y es el fármaco más utilizado. Está autorizado para su uso con una dieta ligeramente hipocalórica en pacientes cuyo IMC supere 30 kg/m<sup>2</sup>. Parte de su efecto se puede explicar por la reducción de la grasa necesaria para evitar los graves efectos digestivos, que incluyen esteatorrea. Ya no se

emplean los inhibidores del apetito, como la fentermina (una catecolamina con un ligero efecto simpaticomimético y estimulante). Las leptinas son proteínas del sistema nervioso central que se consideran importantes en la neurotransmisión de la sensación de saciedad. Estas y otras moléculas de acción central se están estudiando de forma muy intensa como tratamiento de la obesidad.

- Cirugía. Se trata de una solución extrema y se practica sólo en casos seleccionados. Entre los ejemplos podemos citar: coser las mandíbulas, gastroplastia (grapar las paredes del estómago, haciéndolo más pequeño), derivación del intestino delgado y distensión gástrica.



La principal causa de obesidad es probablemente un excesivo consumo de calorías, habitualmente acompañado de una disminución del gasto energético.



La morbilidad indica la incidencia de la enfermedad. La mortalidad indica el número de fallecimientos.

## Nutrición proteica

### Más definiciones

#### Proteínas de referencia

Las proteínas de referencia contienen todos los aminoácidos en las proporciones exactas que se necesitan para la síntesis de proteínas. La albúmina (se encuentra en la clara del huevo) y la caseína (leche) son los ejemplos más próximos. Otras proteínas se comparan con estas proteínas de referencia o «perfectas».

#### Aminoácidos limitantes

Un aminoácido limitante es el aminoácido esencial presente en una proteína en la cantidad más baja en





relación con su requerimiento para la síntesis proteica. Ejemplos de proteínas y sus aminoácidos limitantes son:

- Trigo, limitado por la lisina.
- Carne y pescado, limitados por la metionina y la cisteína.
- Maíz, limitado por el triptófano.

Combinando diferentes alimentos que contienen proteínas, como la carne y las legumbres, se asegura una ingestión adecuada de todos los aminoácidos, es decir, se realiza una complementación de las proteínas. Esto es especialmente importante en las dietas vegetarianas. Una dieta de judías y tostadas proporciona cantidades adecuadas de proteínas (¡aunque puedes quedarte sin amigos!).

## Calidad de las proteínas

La calidad de cualquier proteína puede valorarse empleando un sistema basado en una serie de variables.

### Proporción química

Es el cociente entre la cantidad de un aminoácido limitante y su requerimiento. Por ejemplo, si la cantidad de un aminoácido limitante en la proteína que se está probando es del 2% y la cantidad del mismo en la proteína de referencia es del 5%, la proporción química es del 40%.

### Valor biológico

El valor biológico es la proporción de la proteína absorbida que es retenida por el organismo para la síntesis de proteínas.

### Utilización neta de proteínas

La utilización neta de proteínas (UNP) es la proporción de proteínas de la dieta que es retenida por el organismo para la síntesis de proteínas. Por ejemplo:

- Para una dieta mixta occidental típica la UNP es del 70%, lo que significa que el 70% de las proteínas de la dieta se retienen para la síntesis de proteínas.
- Para una dieta principalmente carnívora, la UNP sería del 75%.
- Para una dieta de cereales la UNP sería del 50-60%.
- Para una dieta de huevos la UNP sería del 100%.

## Proteína dietética neta como porcentaje de energía

La proteína dietética neta como porcentaje de energía (PDNPE) es el porcentaje de la energía dietética total proporcionado por las proteínas completamente

«utilizables». Este método ofrece un modo de comparar las diferentes dietas. Por ejemplo:

- Las dietas basadas en cereales proporcionan el 5-6%.
- Las dietas occidentales proporcionan el 10-12%.
- En India la dieta proporciona el 10%.

Los niños requieren una PDNPE de más del 8%, es decir, al menos el 8% de su dieta debe estar constituido por proteína utilizable. En cuanto a los adultos, necesitan una cantidad por encima del 5%. En las áreas donde la dieta básica es a base de féculas (p. ej., batata, mandioca), dicha dieta sólo proporciona niveles bajos de proteínas. Sería físicamente imposible consumir la cantidad de alimento precisa para satisfacer los requerimientos proteicos, especialmente en lo que se refiere a los niños, lo que da lugar a estados deficitarios de proteínas. Las dietas basadas en cereales son adecuadas para adultos, pero no para niños.

## Requerimiento de proteínas

La dieta debiera incluir los aminoácidos esenciales y el nitrógeno de aminoácidos suficiente para sintetizar los no esenciales. Éstos son necesarios para:

- El mantenimiento de las proteínas tisulares en adultos.
- La formación de proteínas corporales durante el crecimiento, embarazo, lactancia, infección y tras traumatismos graves o enfermedades como el cáncer.

El requerimiento de proteínas que se recomienda en un adulto en el Reino Unido es de 0,8 g/kg/día, no debiendo superar 1,5 g/kg/día.

La INR para las proteínas es de 55 g/día para los hombres y 44 g/día para las mujeres.

## Estados deficitarios proteico-energéticos

La malnutrición proteica-energética (MPE) surge cuando las necesidades de proteínas o energía, o ambas, del organismo no son satisfechas por la dieta. En la figura 8.6 se comentan los efectos fisiológicos de la malnutrición prolongada grave. Se ve con más frecuencia en los países en desarrollo.

### Causas de la MPE

Puede ser una sola o una combinación de las siguientes:

- Disminución de la ingestión dietética.
- Malabsorción.
- Aumento de los requerimientos, como ocurre, por ejemplo, en los lactantes prematuros, en infecciones (el estado séptico incrementa el catabolismo), traumatismo importante o cirugía.
- Psicológica; por ejemplo, depresión o anorexia nerviosa.



Efectos fisiológicos de la malnutrición grave prolongada	
Efecto	Consecuencia
Desarrollo cerebral disminuido	Daño permanente para el desarrollo físico y mental
Sistema inmunitario deficiente	Respuesta mediada por células disminuida; se mantiene la producción de inmunoglobulinas; puede tener efectos perjudiciales al deplecionar la producción de otras proteínas
Pérdida de proteínas	Primero músculo, luego las vísceras → muerte
Pérdidas de electrolitos	Afectaría a la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ y mantenimiento del gradiente iónico a través de las células
Hemoglobina baja	Anemia
Albumina sérica baja (sólo kwashiorkor)	→ edema
Alteración funcional gastrointestinal	sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción
Hígado graso (sólo kwashiorkor)	La grasa se acumula, dado que su transporte requiere apolipoproteínas, que son deficientes; no se ve en el marasmo, ya que no hay grasas (energía) ni proteínas

**Fig. 8.6** Efectos fisiológicos de la malnutrición grave prolongada.



El grueso del exceso de proteínas se oxida por la vía de la gluconeogénesis a glucógeno o grasa y se almacena en el organismo. Por consiguiente, las proteínas no son alimentos adelgazantes. Hay una famosa dieta, el ayuno modificado suplementado con proteínas, que consiste en gelatina hidrolizada y colágeno, es decir, ¡es barata! Sin embargo, en el proceso de hidrólisis se pierden muchos electrolitos, incluyendo potasio, lo que puede conducir a consecuencias clínicas graves.

En los países en desarrollo, la MPE se manifiesta en los niños en dos enfermedades:

- **Marasmo:** falta de proteínas y energía (inanición).
- **Kwashiorkor:** sólo falta de proteínas, aporte energético adecuado.



**Fig. 8.7** Marasmo.

## Incidencia

En los países en desarrollo, el 20-75% de los niños menores de 5 años presentan alguna forma de malnutrición. Cinco millones de niños mueren todos los años a causa de la malnutrición.

## Etiología y mecanismos patogénicos

### Marasmo

El marasmo es la forma infantil de inanición (figs. 8.7 y 8.8). Tanto las proteínas como la energía están limitadas, dando una baja concentración de insulina, pero elevada de glucagón y cortisol, es decir, una situación de inanición (v. cap. 7). Dado que el organismo no dispone de combustible, se degradan músculo y grasa para proporcionar energía, lo que conduce a la emaciación. La proteína muscular se descompone en aminoácidos, que se utilizan para la síntesis hepática de albúmina; por tanto, no hay edema.

### Kwashiorkor

Traducido significa «la enfermedad que coge el primer niño cuando nace el segundo». En el kwashiorkor existe un importante déficit proteico, pero se mantiene la energía (figs. 8.9 y 8.10). Suele aparecer cuando un niño pequeño es destetado debido a la llegada de un nuevo bebé. El primer niño pasa a alimentarse con una dieta baja en proteínas y





### Características del marasmo

Apariencia muy delgada, emaciada  
 Debilitamiento muscular evidente y pérdida de grasa corporal;  
 <60% del peso corporal normal  
 Habitualmente <18 meses de edad  
 Sin edemas  
 Piel arrugada, caída del cabello, apatía  
 La albúmina plasmática suele ser **normal**  
 Puede haber diarrea e infección  
 Trastornos de electrolitos: por lo general, sodio y potasio bajos  
 Anemia

Fig. 8.8 Características del marasmo.

### Características del kwashiorkor

Edema: «esconde» la importante emaciación de los tejidos subyacentes  
 Habitualmente, 2-4 años de edad  
 Descamación de la piel: exantema de «pintura de escamas» con hiperqueratosis  
 Despigmentación del cabello  
 Abdomen distendido, debido a la ascitis y al hígado graso grande  
 Hipotermia y bradicardia  
 Apatía  
 Anemia: por alteraciones de ácido fólico, hierro o cobre  
**Albúmina plasmática baja**  
 Habitualmente, diarrea e infección  
 Potasio, sodio y glucosa bajos, y otros trastornos de electrolitos

Fig. 8.10 Características del kwashiorkor.

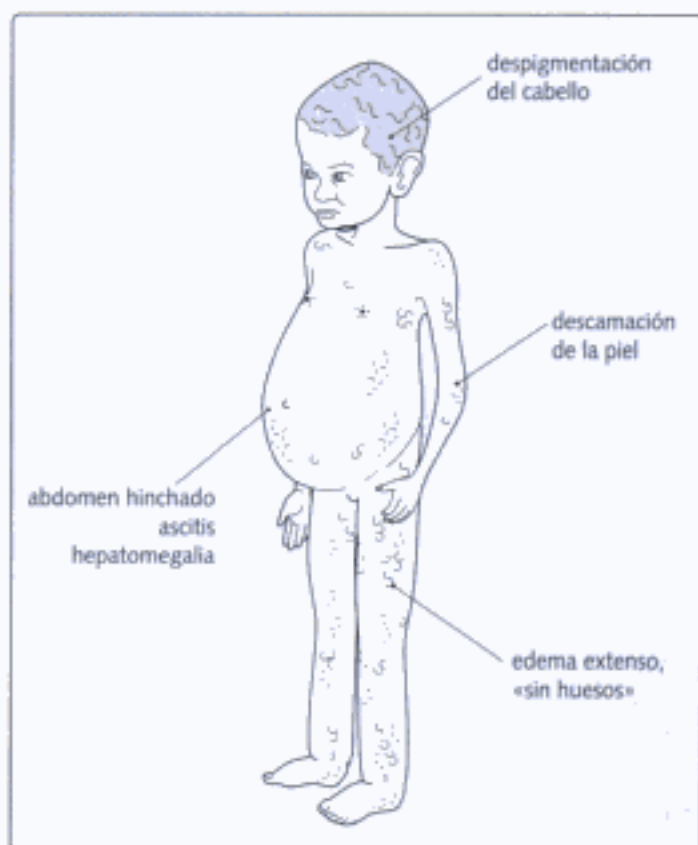


Fig. 8.9 Kwashiorkor.

albúmina: los bajos niveles de albúmina resultantes reducen la presión oncótica del plasma, produciéndose edema. El edema causa una engañosa apariencia de grasa, por lo cual a estos niños se les conoce como los bebés de agua o de «azúcar». Suele existir un cierto grado de pérdida de energía en el kwashiorkor y que otros factores contribuyan a la producción de edema. Por ejemplo:

- Excesiva generación de radicales libres, que dan lugar a daño de la membrana y edema.
- La infección desvía la síntesis de proteínas de la albúmina a la síntesis de inmunoglobulinas y proteínas de fase aguda (proteína C reactiva).

En la figura 8.11 se muestra una comparación entre el kwashiorkor y el marasmo.

### Tratamiento de la MPE

Es importante restaurar primero el equilibrio hidroelectrolítico. Tras lo cual:

- Puede tratarse cualquier situación de infección, hipotermia o hipoglucemia.
- Realimentar inicialmente lo bastante para mantener una situación estable, la de satisfacer los requerimientos diarios normales. Suele administrarse leche con harina o maíz de forma lenta y regular.
- Finalmente se aportan alimentos ricos en energía para restaurar el peso y cualquier suplemento vitamínico y mineral necesario.

### Pronóstico

La mortalidad de los niños con malnutrición grave se aproxima al 50%. La proporción es tan alta porque habitualmente no se dispone del tratamiento adecuado.

rica en féculas. El kwashiorkor suele aparecer tras una infección aguda, como el sarampión o una gastroenteritis, situaciones en las que se incrementa la demanda de proteínas.

Dado que la energía no es limitante, la proporción entre insulina y glucagón y cortisol es elevada. El músculo capta aminoácidos para la síntesis de proteínas. Ello desvía aminoácidos del hígado, con lo que hay menos disponibles para la síntesis de



Comparación de marasmo y kwashiorkor		
Característica	Marasmo	Kwashiorkor
Déficit	Proteínas y energía	Sólo proteínas
Edad	Habitualmente <18 meses	Mayores: 1-5 años
Edema	Ausente Grave debilitamiento del cuerpo Proteínas y grasas	Presente Esconde el debilitamiento corporal Proteínas
Peso corporal	<60% normal	60-80% normal
Causa	Malnutrición significativa	malnutrición infección
Características	Piel arrugada pérdida del cabello delgado y emaciado	Descamación de piel y dermatitis Cabello ralo y despigmentado Abdomen distendido Hepatomegalia

Fig. 8.11 Comparación de marasmo y kwashiorkor.

### Consecuencias de la MPE prolongada

Los niños malnutridos son menos activos y más apáticos. Estas anomalías del comportamiento suelen revertir con la realimentación. Sin embargo, cuando la malnutrición es importante y prolongada produce una reducción marcada del crecimiento del encéfalo y daño permanente físico y mental. La alteración de la inmunidad se traduce en retraso de la cicatrización de las heridas; la pérdida de proteína muscular puede acabar por afectar al diafragma y producir la muerte. En la figura 8.6 se ofrece una relación de los efectos fisiológicos de la malnutrición grave prolongada.

### Prevención

La prevención de la malnutrición infantil es una prioridad de la Organización Mundial de la Salud. Los principales objetivos son proporcionar:

- Suplementos alimentarios y vitaminas adicionales a grupos «de riesgo».
- Planificación familiar.
- Programas de inmunización.

Sin embargo, una sequía, una hambruna o una guerra en los países afectados puede hacer que este

tipo de objetivos sean prácticamente imposibles de cumplir.

En países occidentales puede verse cierto grado de MPE en pacientes hospitalizados, en las situaciones siguientes:

- Anorexia.
- Trauma, infección grave, cirugía mayor, quemados.
- Cáncer.

Es decir, cualquier causa que produzca un equilibrio nitrogenado negativo (v. cap. 5).



La malnutrición de los adultos en países en vías de desarrollo genera síntomas similares a los que se observan en los niños, pero los resultados no son tan devastadores. Ello se debe a que los adultos son ya física y mentalmente maduros y, por tanto, más resistentes.

## Vitaminas

### Definición

Sustancias orgánicas complejas requeridas en la dieta en pequeñas cantidades en comparación con otros componentes como proteínas, hidratos de carbono o grasas y cuya ausencia origina una enfermedad deficitaria.

Las vitaminas pueden dividirse en dos grupos principales, liposolubles e hidrosolubles.

### Vitaminas liposolubles

Vitaminas A, D, E y K.

- Se almacenan en el hígado.
- No se absorben ni se excretan fácilmente.
- Su exceso puede resultar tóxico (en particular la A y la D).

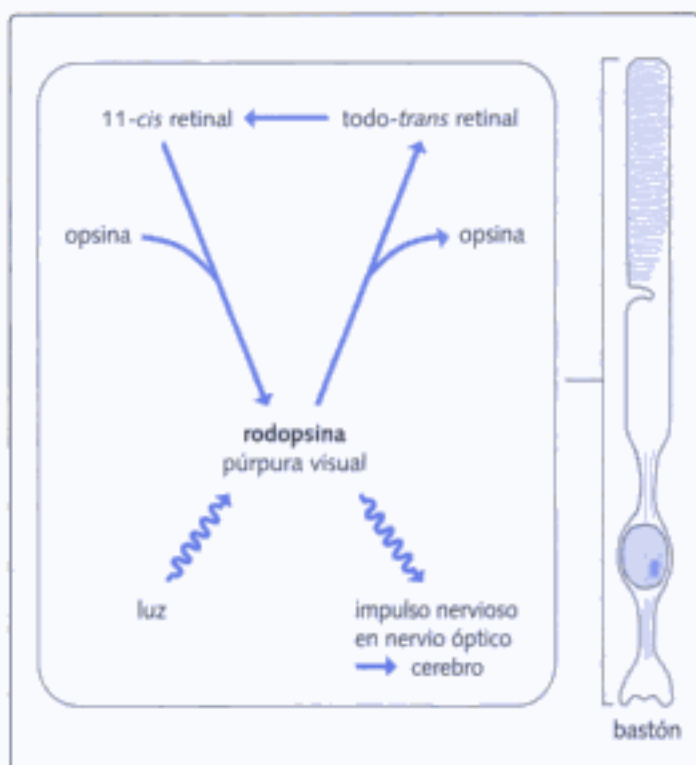
### Vitaminas hidrosolubles

Grupo de las vitaminas B y vitamina C.

- No se almacenan en grandes cantidades.
- Se requieren regularmente en la dieta.
- Generalmente su exceso (dentro de lo razonable) no resulta tóxico.

Todas las vitaminas B son coenzimas en vías metabólicas.





**Fig. 8.12** Papel de la vitamina A. El 11-*cis* retinal se une a la opsina y la transforma en rodopsina, el pigmento de los bastones de la retina que participan en la visión y adaptación de la oscuridad a la luz. La intensidad luminica baja (visión escotópica) activa una serie de reacciones fotoquímicas que decoloran la rodopsina convirtiéndola en *trans* retinal, que desencadena un impulso nervioso en el nervio óptico hacia el cerebro.

## Vitaminas liposolubles

### Vitamina A: retinol

#### INR

700 mg/día para los hombres y 600 mg/día para las mujeres.

#### Fuentes

Las fuentes animales son la mantequilla, la leche entera, la yema del huevo, el hígado y los aceites de hígado de pescado. Contienen retinol.

Las fuentes vegetales son la mayoría de las verduras verdes, amarillas o naranjas y contienen  $\beta$ -caroteno, precursor del retinol.

#### Absorción y transporte de la vitamina A

El retinol se absorbe en la mucosa intestinal y se esterifica a ácidos grasos de cadena larga, formando ésteres retinil. Son acoplados en quilomicrones y transportados al hígado para ser almacenados. Cuando son requeridos el retinol se libera y se transporta ligado a la proteína fijadora de retinol. El retinol puede oxidarse a otras formas activas, a saber,

Déficit y exceso de vitamina A	
Déficit	Exceso
Inicialmente causa alteración en la adaptación a la oscuridad y ceguera nocturna.	La ingesta excesiva da lugar al síndrome tóxico denominado hipervitaminosis A.
El aumento de la queratinización epitelial de la córnea conduce a la xerofthalmia.	Teratogénico.
Progreso a queratomalacia y cataratas.	

**Fig. 8.13** Déficit y exceso de vitamina A.

ácido retinoico y retinal. El  $\beta$ -caroteno se absorbe en el intestino y se convierte en retinal.

#### Funciones

Hay tres formas activas de la vitamina A:

- Ácido retinoico, que actúa como una hormona esteroidea típica. Se liga a la cromatina para incrementar la síntesis de proteínas controladoras del crecimiento celular y la diferenciación de células epiteliales. Por tanto, aumenta el recambio de células epiteliales.
- Retinal. El 11-*cis* retinal se liga a la opsina para formar rodopsina, el pigmento visual de los bastones de la retina implicados en la visión y en la adaptación del paso de oscuridad a luz. La luz de baja intensidad (visión escotópica) activa una serie de reacciones fotoquímicas que blanquean la rodopsina, convirtiéndola en *trans* retinal, que desencadena un impulso nervioso en el nervio óptico hasta el cerebro (fig. 8.12).
- El  $\beta$ -caroteno es un antioxidante. Junto con los otros antioxidantes, las vitaminas C y E, se piensa que el  $\beta$ -caroteno ayuda a disminuir el riesgo de cardiopatía y cáncer de pulmón.

#### Manifestaciones clínicas de deficiencia o exceso

La figura 8.13 da una lista de síntomas de deficiencia y exceso de la vitamina A.

#### Deficiencia

##### Incidencia

El déficit de vitamina A rara vez se observa en países desarrollados porque los depósitos hepáticos son suficientes para durar 3-4 años. Se observa habitualmente en niños de países en vías de desarrollo, como India y partes del sureste de Asia, donde unos 500.000 niños quedan ciegos cada año por culpa de la deficiencia de vitamina A.



### Causas

Puede deberse a una ingestión dietética disminuida, aunque esto sólo se produce en casos de malnutrición muy importante. También puede ser secundaria a malabsorción de grasas.

### Características clínicas

Los síntomas en el ojo son progresivos:

- Inicialmente el déficit impide la adaptación a la oscuridad y causa ceguera nocturna. Es reversible.
- El déficit prolongado grave produce xeroftalmía: sequedad de la córnea y conjuntiva por la progresiva queratinización epitelial. Pueden verse «manchas de Bitôt», que son placas blancas de células epiteliales de la conjuntiva queratinizadas.
- Si no se trata se desarrolla queratomalacia, produciendo ulceración corneal y formación de tejido cicatricial opaco (cataratas), lo cual se traduce en ceguera irreversible.

En la piel, el menor recambio de células epiteliales produce:

- Engrosamiento y sequedad de la piel debido a hiperqueratosis.
- Alteración funcional de la mucosa.

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa habitualmente en las características clínicas antes mencionadas. También se puede medir lo siguiente:

- La concentración plasmática de vitamina A y de la proteína fijadora del retinol.
- La respuesta al tratamiento sustitutivo.

El tratamiento urgente con vitamina A (en forma de palmitato de retinol) oral o intramuscular evita la ceguera. Si la deficiencia es grave y ya ha causado queratomalacia no se puede restaurar la visión. Es interesante destacar que la vitamina A también se utiliza con éxito para tratar una serie de problemas cutáneos, incluyendo el acné (fig. 8.14).

### Toxicidad

#### Hipervitaminosis A

La hipervitaminosis A es un síndrome tóxico grave. La toma excesiva de vitamina A produce:

- Piel seca, pruriginosa: dermatitis.
- Defectos de la membrana mucosa y pérdida de cabello.
- Hepatomegalia.

Aplicación de la vitamina A en el tratamiento	
Situación	Tratamiento
Acné moderado	Ácido retinoico tópico (cualquier ácido <i>trans</i> retinoico)
Acné gravemente desfigurante	Isotretinoína (ácido 13- <i>cis</i> retinoico) oral
Psoriasis	Acitretin
(Ambos están contraindicados en el embarazo, ya que son teratogénicos)	

**Fig. 8.14** Aplicación de la vitamina A en el tratamiento de problemas cutáneos.

- Adelgazamiento y fractura de los huesos largos.
- Aumento de la presión intracraneal.

La toxicidad con fuentes normales es muy improbable, pero debe tenerse en cuenta cuando se prescriben dosis elevadas de ácido retinoico para personas con acné grave.

### Teratogenicidad

Las mujeres embarazadas no deben sobrepasar los 3,3 mg/día porque la vitamina A produce defectos congénitos. Por tanto, deben evitarse los suplementos de vitamina A o comer hígado porque contiene 13-40 mg de vitamina A por 100 g. El tratamiento con isotretinoína para el acné está totalmente contraindicado en el embarazo.

### Vitamina D<sub>3</sub>: colecalciferol

#### INR

No hay INR para la vitamina D, ya que es sintetizada por el organismo.

### Fuentes

Las fuentes de la vitamina D incluyen:

- Dieta. En aceites de hígado de pescado como colecalciferol.
- Síntesis endógena: la mayoría de la vitamina D es sintetizada por el organismo.

La vitamina D es un derivado del colesterol y no está en las plantas; los vegetarianos deben fabricarla ellos mismos.



Hidden page



Déficit y exceso de vitamina D	
Déficit	Toxicidad
<p><math>\text{Ca}^{2+}</math> plasmático bajo y alteración de la mineralización ósea</p> <p>Si es grave, los niños desarrollan raquitismo y los adultos osteomalacia</p>	<p>La más tóxica de todas las vitaminas</p> <p>Los niveles elevados producen un gran aumento de la absorción de calcio y de la resorción ósea, resultando <b>hipercalcemia</b> y deposición de <math>\text{Ca}^{2+}</math> en los órganos</p>

Fig. 8.16 Déficit y exceso de vitamina D.

### Mecanismo de acción

La forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol, es una hormona esteroidea. En las células intestinales se liga a un receptor citosólico. El complejo resultante entra en el núcleo y se liga a la cromatina en una zona específica (región de aumento o elemento respuesta) para aumentar la síntesis de una proteína fijadora de calcio, la calbindina, lo que da lugar a un incremento de la reabsorción intestinal de calcio.

### Manifestaciones clínicas de la deficiencia o del exceso

La figura 8.16 da la lista de los síntomas de un déficit y de un exceso de vitamina D.

### Deficiencia

#### Causas

- Disminución de la ingestión dietética de vitamina D.
- Exposición inadecuada a la luz solar de la longitud de onda adecuada.
- Enfermedad renal, con lo que la producción de la forma activa 1,25-dihidroxicolecalciferol es inadecuada.
- Enfermedad hepática, con menor formación de 25-hidroxicolecalciferol (precursor de la forma activa).
- Malabsorción de grasas causada, por ejemplo, por enfermedad celíaca o tras cirugía (resección intestinal).

Los grupos con riesgo de presentar déficit son:

- Niños y mujeres de origen asiático de zonas con escasa luz solar.
- Personas mayores y recluidas en su domicilio.
- Bebés alimentados al pecho en invierno, ya que la luz que reciben las madres durante estos meses no es de la longitud de onda adecuada para generar vitamina D.
- Vegetarianos estrictos (la vitamina D no está presente en los alimentos de origen vegetal).

Diagnóstico y tratamiento del déficit de vitamina D	
Diagnóstico	Tratamiento
<p>Calcio sérico bajo o normal</p> <p>fosfato bajo</p> <p>Aumento de la fosfatasa alcalina sérica</p> <p>Los rayos X muestran mineralización defectuosa</p>	<p>Exposición a la luz solar</p> <p>Suplementos diarios de vitamina D por vía oral</p>

Fig. 8.17 Diagnóstico y tratamiento del déficit de vitamina D.

### Características clínicas y patogenia

El déficit de vitamina D trastorna la homeostasis del calcio y la mineralización ósea (fig. 8.17). En los niños, da lugar a raquitismo y en los adultos a osteomalacia (v. más adelante, en los déficit de calcio, en este mismo capítulo).

La alteración de la homeostasis del calcio también produce hipocalcemia e hipofosfatemia (calcio y fósforo plasmáticos bajos). Esto puede originar síntomas de irritabilidad neuromuscular, entumecimiento, parestesias, tetania y, finalmente, convulsiones.

### Toxicidad

La vitamina D es la más tóxica de todas las vitaminas. Es liposoluble, almacenándose en el organismo y metabolizándose lentamente. Normalmente se tolera bien, pero dosis elevadas durante un determinado período de tiempo pueden causar hipervitaminosis D. Esta enfermedad se presenta con náuseas, vómitos y debilidad muscular. Niveles muy elevados de vitamina D producen un incremento significativo de la absorción de calcio y de la resorción ósea, dando lugar a hipercalcemia y depósito de calcio en los tejidos, sobre todo en arterias, corazón, hígado, riñones y páncreas. Se conoce como calcificación metastásica y puede interferir en el correcto funcionamiento de los órganos, causando posiblemente cálculos renales, calcificación arterial e insuficiencia cardíaca.

### Vitamina E: tocoferol

La vitamina E consta de ocho tocoferoles que se presentan de manera natural, siendo el  $\alpha$ -tocoferol el más activo.

### INR

Ninguna. Una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados requiere una ingestión elevada de vitamina E.





## Fuentes

Aceites vegetales, especialmente el aceite de germen de trigo, nueces y vegetales verdes.

## Absorción y transporte

El tocoferol se encuentra «disuelto» en la grasa de la dieta y, por tanto, se absorbe con ella. Es transportado en la sangre por las lipoproteínas, inicialmente en los quilomicrones que entregan la vitamina E de la dieta a los tejidos. La vitamina E es transportada desde el hígado con las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y se almacena en el tejido adiposo. Cualquier disfunción en las lipoproteínas y en el metabolismo de las grasas puede producir un déficit de vitamina E.

## Funciones

En la figura 8.18 se citan las funciones de la vitamina E. Su mecanismo de acción se describe en la figura 8.19.

Funciones de la vitamina E	
Funciones	Déficit
<ul style="list-style-type: none"> <li>antioxidante natural que evita la oxidación de los componentes celulares por radicales libres, p. ej., los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares</li> <li>puede proteger contra el desarrollo de cardiopatía evitando la oxidación de LDL</li> </ul>	Muy rara, excepto en lactantes prematuros, en los que puede originar la anemia hemolítica del recién nacido

**Fig. 8.18** Vitamina E: función y efectos de la deficiencia. LDL, lipoproteínas de baja densidad.

## Manifestaciones clínicas de déficit o de exceso

El déficit es muy raro (v. fig. 8.18). No se han visto efectos adversos con dosis tan elevadas como 3,2 g/día!

## Deficiencia

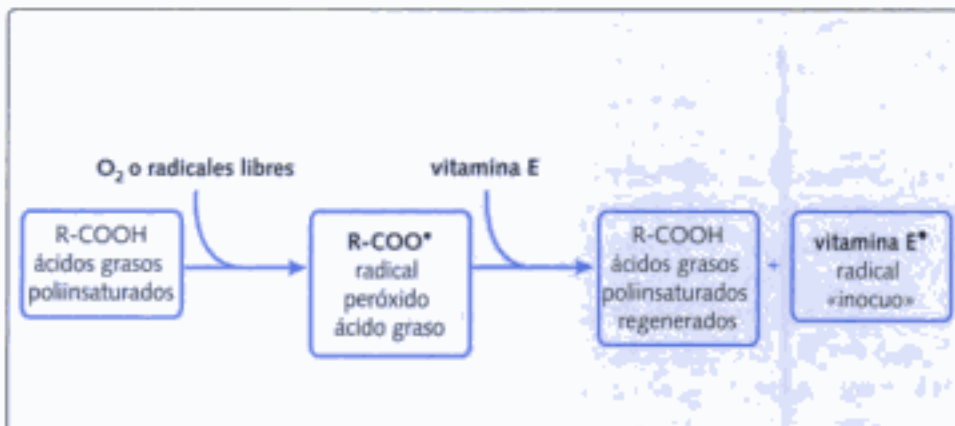
### Incidencia

El déficit de vitamina E es muy raro en los seres humanos y, en la práctica, sólo se ve en:

- Lactantes prematuros, produciendo la anemia hemolítica del recién nacido. La vitamina E cruza la placenta en el último trimestre del embarazo, por lo que los lactantes prematuros sólo tienen pequeños depósitos de vitamina E. Las membranas de sus hematíes son frágiles y susceptibles de ser dañadas por los radicales libres, lo que origina lisis de los glóbulos rojos. Las embarazadas reciben suplementos para evitar esta situación.
- Niños y adultos, secundario a grave malabsorción de grasas, por ejemplo en la atresia biliar, enfermedad colestática hepática o déficit de lipoproteínas (p. ej., la abetalipoproteinemia).

## Características clínicas

El déficit de vitamina E produce debilidad muscular, neuropatía periférica, ataxia y nistagmo. En niños con abetalipoproteinemia, el tratamiento con vitamina E puede evitar la degeneración espinocerebelosa grave y la ataxia. En estudios con ratas se ha observado que el déficit de vitamina E produce distrofia muscular y esterilidad, lo que no sucede en seres humanos.



**Fig. 8.19** Acción antioxidante de la vitamina E. Los radicales libres atacan los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados para formar un radical peróxido del ácido graso altamente reactivo. Éste puede atacar a otros ácidos grasos, alterando la estructura de la membrana y la integridad celular. La vitamina E hace de «basurero» de los radicales peróxido de los ácidos grasos para formar un radical libre él mismo. Es regenerada por otros nutrientes antioxidantes (vitaminas A y C).



## Funciones y deficiencia de la vitamina K

Funciones	Déficit
La vitamina K es una coenzima para la carboxilación de residuos de glutamato de los factores de coagulación II, VII, IX y X	La verdadera deficiencia es rara porque las bacterias intestinales habitualmente producen suficiente
La carboxilación activa los factores de la coagulación y, de este modo, la cascada de coagulación	La antibioterapia a largo plazo produce una ↓ de las bacterias y una ↓ de la vitamina K, con el resultado de una mala coagulación de la sangre y trastornos hemorrágicos
Los anticoagulantes warfarina y dicumarol inhiben la vitamina K	Puede dar lugar a enfermedad hemorrágica del recién nacido

Fig. 8.20 Funciones y deficiencia de la vitamina K.

**Toxicidad**

La vitamina E es la menos tóxica de las vitaminas liposolubles. El uso de suplementos de vitamina E ayuda a proteger frente al desarrollo de cardiopatía, protegiendo a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la oxidación por los radicales libres.

**Vitamina K****INR**

Ninguna.

**Fuentes**

Las fuentes de la vitamina K incluyen:

- Dieta: especialmente vegetales verdes, yema de huevo, hígado y cereales.
- La mayor parte se sintetiza por la flora bacteriana normal del yeyuno e ileon.
- La leche humana sólo contiene una pequeña cantidad.

**Funciones y deficiencia**

La vitamina K es una coenzima necesaria para la  $\gamma$ -carboxilación de una serie de factores de la coagulación (II, VII, IX y X), a los que activa con la consiguiente activación de la cascada de la coagulación. En la figura 8.20 se muestran las funciones y las manifestaciones clínicas del déficit de la vitamina K.

**Deficiencia**

Un verdadero déficit es raro, ya que la mayoría de la vitamina K del organismo es sintetizada por las bacterias en el intestino.

**Causas**

Principales causas de deficiencia de la vitamina K:

- Disminución del número de bacterias intestinales, por ejemplo tras antibioterapia prolongada.

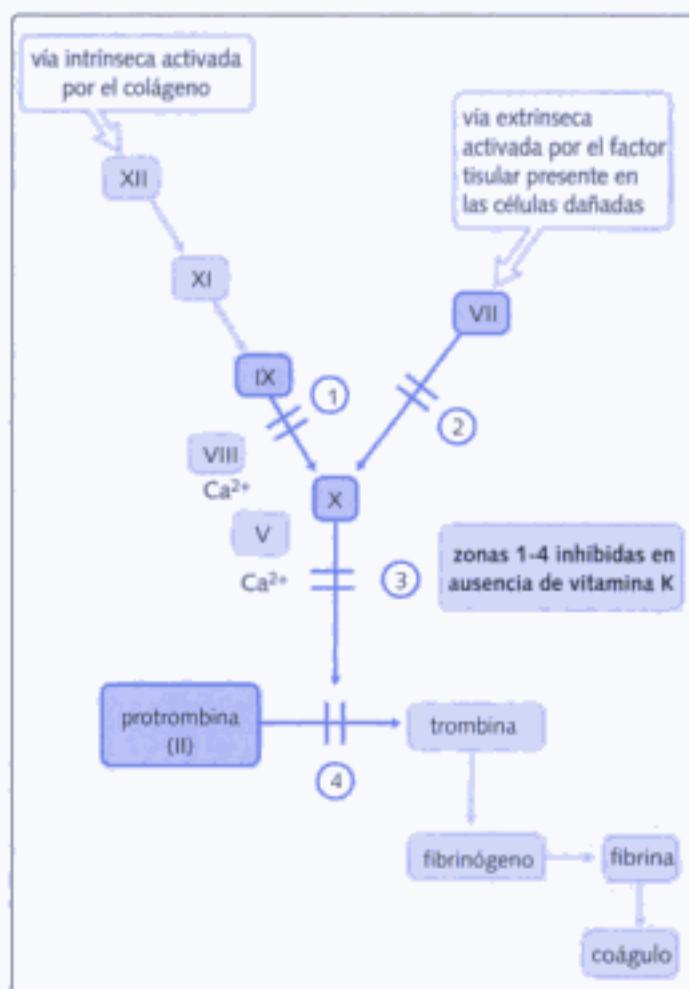


Fig. 8.21 Déficit de vitamina K: inhibición de la cascada de la coagulación.

- Disminución de la ingestión dietética.
- Los recién nacidos tienen intestinos estériles, de modo que inicialmente no pueden fabricar vitamina K.
- Los anticoagulantes orales (p. ej., la warfarina) son antagonistas de la vitamina K (fig. 8.21).

**Mecanismo**

Un déficit de la vitamina K da lugar a niveles bajos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, II, VII, IX y X y, en consecuencia, de la cascada de la coagulación. Los pacientes presentan mayor tendencia a las hemorragias y a la formación de hematomas.

**Diagnóstico y tratamiento**

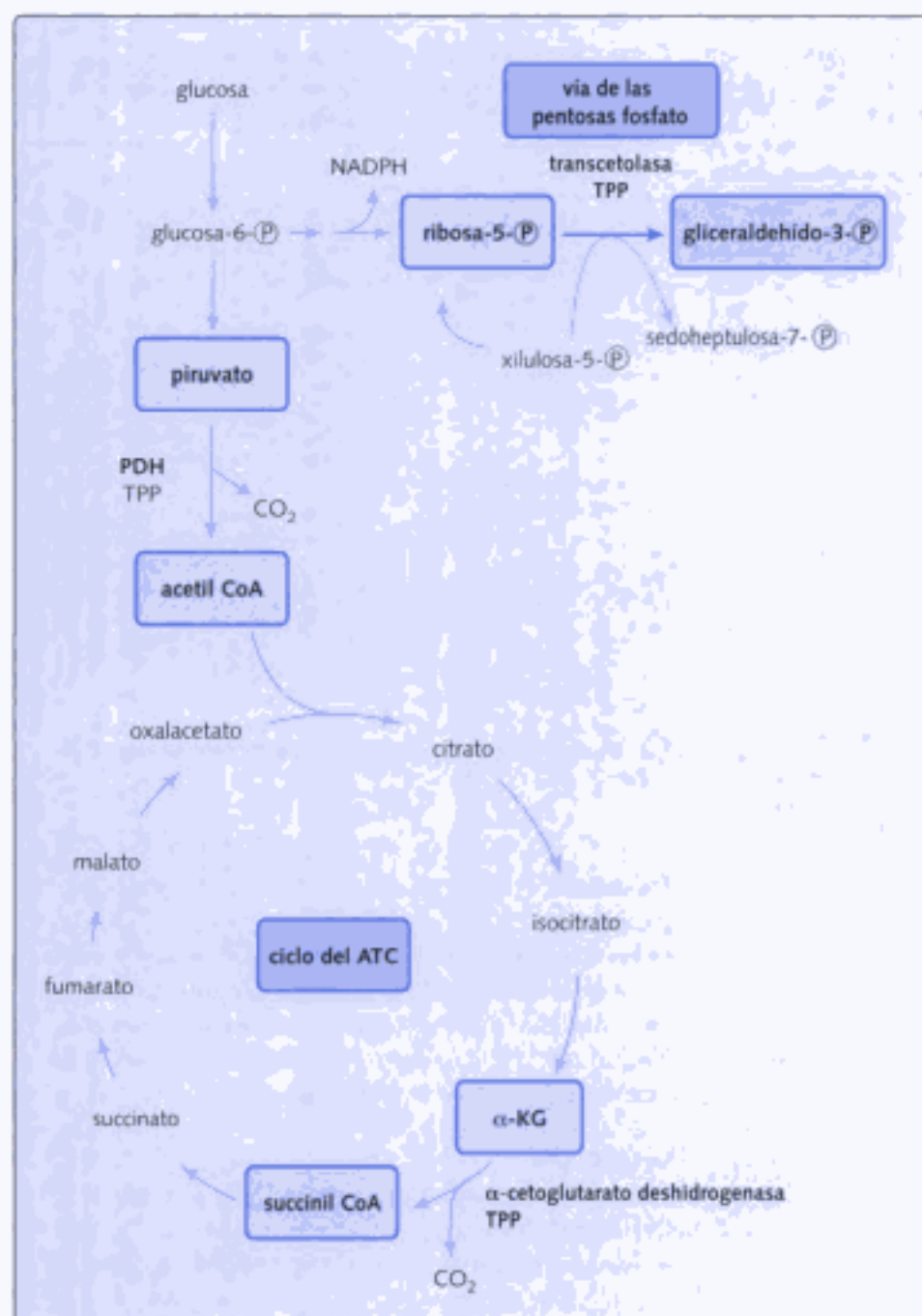
El diagnóstico y el tratamiento de la deficiencia de vitamina K se ofrecen en la figura 8.22.

**Deficiencia en los recién nacidos**

Los recién nacidos tienen intestinos estériles, de modo que no tienen bacterias para fabricar vitamina K. Dado que la leche humana es una fuente muy pobre,



Hidden page



**Fig. 8.24** Mecanismo de acción de la tiamina. La tiamina pirofosfato, la forma activa de la tiamina, actúa como coenzima de las reacciones de la piruvato deshidrogenasa y de la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa en el ciclo del ATC y de la transcetolasa en la vía de las pentosas fosfato.

- Alcohólicos crónicos: el alcohol inhibe la captación de tiamina.
- Ancianos.
- Personas con enfermedades del tubo digestivo superior (p. ej., cáncer gástrico).

### Toxicidad

La toxicidad es infrecuente, pero un exceso causa cefalea, insomnio y dermatitis.

### Vitamina B<sub>2</sub>: riboflavina

#### INR

1,3 mg/día para hombres y 1,1 mg/día para mujeres.

### Fuentes

Leche, huevos, hígado. La riboflavina se destruye rápidamente por la luz ultravioleta.

### Formas activas

La riboflavina tiene dos formas activas:

- Flavina mononucleótido (FMN).
- Flavina adenina dinucleótido (FAD).

### Funciones y déficit

En la figura 8.27 se citan las funciones y las manifestaciones clínicas del déficit de riboflavina. El exceso de riboflavina no es tóxico.



Hidden page



Funciones y deficiencia de niacina	
Funciones	Deficiencia
NAD <sup>+</sup> y NADP <sup>+</sup> son coenzimas de muchas deshidrogenasas en reacciones redox	Pelagra (v. cap. 13)
Se requiere NAD para reparación de ADN dañado por luz UV en áreas de piel expuesta (nada que ver con el estado redox)	Síntomas, las 3 «des» dermatitis diarrea demencia conducen al fallecimiento
El ácido nicotínico se usa para el tratamiento de algunas hiperlipemias porque inhibe la lipólisis, produciendo una disminución de la síntesis de VLDL (v. cap. 4)	

Fig. 8.28 Funciones y efectos del déficit de niacina.

### Causas

Las causas de la pelagra son:

- Déficit dietético de niacina.
- Déficit de proteínas (ya que la niacina se forma a partir del triptófano).
- Déficit de vitamina B<sub>6</sub> y del fosfato de piridoxal (éste es un cofactor para la síntesis de niacina a partir de triptófano).
- Enfermedad de Hartnup: incapacidad para absorber el triptófano de la dieta (fig. 5.27).
- El tratamiento contra la tuberculosis con isoniazida inhibe la vitamina B<sub>6</sub>, produciendo una disminución en la síntesis de triptófano.

### Diagnóstico

El diagnóstico se hace por determinación de niacina o de sus metabolitos (N-metilnicotinamida o 2-piridona) en la orina.

### Tratamiento

Dado que la niacina puede formarse a partir del triptófano, el tratamiento comprende:

- Suplementos de niacina a dosis elevadas.
- Dieta rica en proteínas.

Los casos leves son reversibles; la demencia no suele serlo y puede acabar en la muerte.

### Toxicidad

Una ingestión elevada altera la función hepática, la tolerancia hidrocarbonada y el metabolismo del urato. Más de 200 mg/día provocarán vasodilatación y sofocos.

Características clínicas de la pelagra	
Características clínicas	Síntomas
3 «des»: dermatitis: déficit de NAD, inhibe la reparación del ADN de la piel dañada por el sol (fig. 8.17)	Exantema cutáneo simétrico fotosensible aparece exantema al exponer la piel a la luz solar: • la piel se puede agrietar y ulcerar • en el cuello la extensión depende del área de piel expuesta
Diarrea	También pueden aparecer glositis y estomatitis angular
Demencia	En la enfermedad crónica se presenta demencia, que suele ser irreversible; pueden desarrollarse temblor y encefalopatía

Fig. 8.29 Características clínicas y síntomas de la pelagra.

## Vitamina B<sub>6</sub>

La vitamina B<sub>6</sub> existe en tres formas: piridoxina, piridoxal y piridoxamina.

### INR

1,4 mg/día para los hombres y 1,2 mg/día para las mujeres.

### Fuentes

Cereales integrales (trigo o maíz), carne, pescado y aves.

### Forma activa

Las tres formas pueden convertirse en la coenzima fosfato de piridoxal (PLP).

### Funciones y deficiencia

En la figura 8.30 se muestran las funciones y las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina B<sub>6</sub>.

### Déficit de piridoxina

#### Causas

Un déficit dietético es extremadamente raro, pero puede verse en:

- Recién nacidos alimentados con leche artificial.
- Personas mayores y alcohólicos.
- Mujeres que toman anticonceptivos orales.
- Pacientes tratados con isoniazidas para la tuberculosis.

La isoniazida se liga al fosfato de piridoxal para formar un derivado inactivo, hidrazona, que se excreta rápidamente, produciendo el déficit.





Funciones y deficiencia de la vitamina B <sub>6</sub>	
Funciones	Deficiencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• el piridoxal fosfato es una coenzima de muchas enzimas;</li> <li>• en el metabolismo de los aminoácidos: aminotransferasa y serina deshidratasa</li> <li>• en la síntesis del hemo, ALA sintasa (cataliza el paso limitante)</li> <li>• glucógeno fosforilasa</li> <li>• conversión de triptófano en niacina</li> <li>• papel indirecto en la síntesis de serotonina y noradrenalina, ya que derivan de aminoácidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ la deficiencia primaria es muy rara</li> <li>→ metabolismo anormal de los aminoácidos</li> <li>→ anemia hipocrómica, microcítica</li> <li>→ pelagra secundaria</li> <li>→ convulsiones y depresión</li> </ul>

Fig. 8.30 Funciones y efectos de la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>.

### Características clínicas

Las principales características incluyen:

- Anemia microcítica hipocrómica.
- Pelagra secundaria.
- Convulsiones y depresión.

### Tratamiento

Todos los pacientes tratados con isoniazidas reciben suplementos de vitamina B<sub>6</sub>. Los estados deficitarios producidos por un incremento de los requerimientos debido a situaciones fisiológicas o patológicas, o por la acción de un compuesto antagonista (p. ej., las isoniazidas), se denominan «estados de dependencia vitamínica».

### Toxicidad

La toxicidad es rara, de hecho la vitamina B<sub>6</sub> se utiliza en el tratamiento de la tensión premenstrual. Sin embargo, se ha asociado el exceso con el desarrollo de neuropatía sensitiva.

## Ácido pantoténico

### Fuentes

La mayoría de los alimentos, pero los huevos, el hígado y las levaduras son muy buenas fuentes.

### Forma activa

Componente de la coenzima A (v. cap. 2).

Funciones y deficiencia del ácido pantoténico	
Funciones	Deficiencia
<p>Como coenzima A está implicado en la transferencia de grupos acilo como, p. ej., acetyl CoA, succinil CoA, acilo graso CoA</p> <p>También es un componente de la ácido graso sintasa: proteína transportadora del acilo (v. cap. 4)</p>	<p>Muy rara; causa el «síndrome de los pies ardientes»</p> <p>N.B.: puede inducir un déficit en ratas, despigmentándoles la piel, que se vuelve gris; esto lo aprovecha ampliamente la industria del champú; su exceso no es tóxico</p>

Fig. 8.31 Funciones y efectos de la deficiencia del ácido pantoténico.

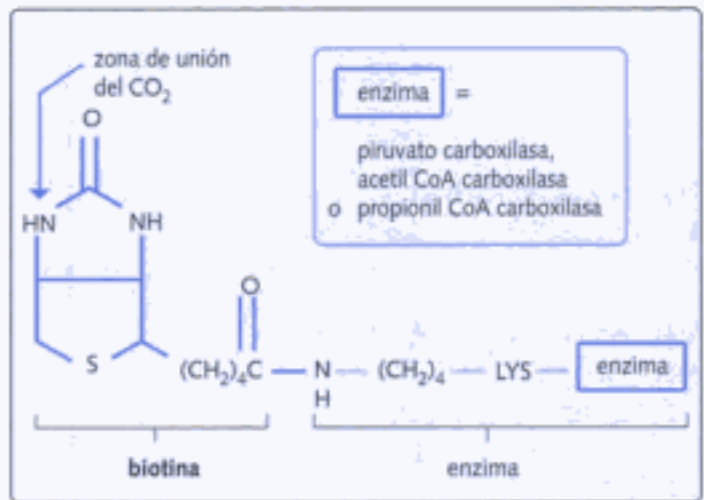


Fig. 8.32 Biotina. Coenzima para las reacciones de carboxilación, la biotina se liga a un residuo lisina en las enzimas carboxilasas.

### Funciones y deficiencia

Las funciones y las manifestaciones de una deficiencia de ácido pantoténico se pueden ver en la figura 8.31. El exceso de ácido pantoténico no es tóxico.

## Biotina

### Fuentes

La mayoría de los alimentos, especialmente yema de huevo, menudillos, levaduras y nueces. Una cantidad significativa es sintetizada por las bacterias en el intestino.

### Forma activa

Como coenzima en reacciones de carboxilación; la biotina se liga a residuos de lisina en las enzimas carboxilasas (fig. 8.32).



## Funciones y deficiencia de la biotina

Funciones	Deficiencia
Es un transportador activado de $\text{CO}_2$	Muy rara con una dieta normal; puede producir dermatitis
Es una coenzima para: <ul style="list-style-type: none"> <li>la piruvato carboxilasa en la gluconeogénesis (v. cap. 5)</li> <li>la acetil CoA carboxilasa en la síntesis de ácidos grasos (v. cap. 4)</li> <li>la propionil CoA carboxilasa en la <math>\beta</math>-oxidación de ácidos grasos de cadena impar (v. fig. 8.35)</li> <li>metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada</li> </ul>	Puede ser inducida por: <ul style="list-style-type: none"> <li>comer muchas claras de huevo crudas, que contienen la glucoproteína avidina que se liga a la biotina en el intestino, impidiendo su absorción</li> <li>el tratamiento a largo plazo con antibióticos, que mata las bacterias intestinales</li> </ul>

Fig. 8.33 Funciones y deficiencia de la biotina.

## Funciones y deficiencia

En la figura 8.33 se citan las funciones y las manifestaciones clínicas de la deficiencia de biotina.

Vitamina  $\text{B}_{12}$ : cobalamina

## INR

1,5 mg/día.

## Fuentes

Sólo fuentes animales: hígado, carne, productos lácteos; por tanto, los vegetarianos estrictos están en riesgo de déficit.

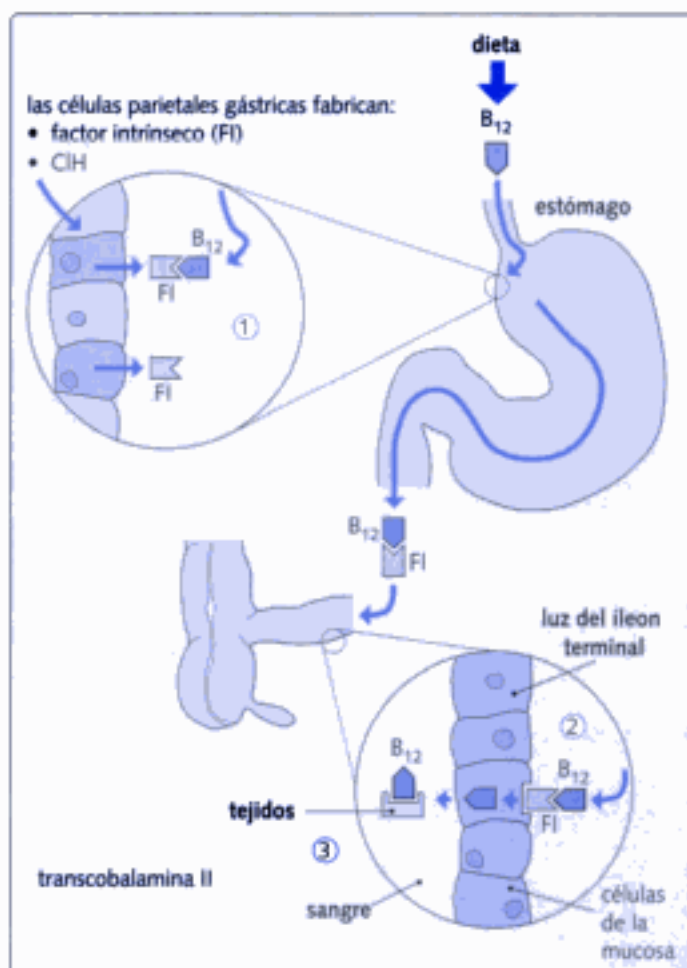
## Forma activa

Dos formas activas: desoxiadensilcobalamina y metilcobalamina.

## Absorción y transporte

La absorción y transporte de la vitamina  $\text{B}_{12}$  tiene lugar en varios pasos (los números se refieren a los de la fig. 8.34):

1. La vitamina  $\text{B}_{12}$ , liberada de los alimentos en el estómago, se liga a un transportador glucoproteico, el factor intrínseco, producido por las células parietales gástricas (v. fig. 8.34).
2. El complejo  $\text{B}_{12}$  factor intrínseco se liga a los receptores de las células mucosas del íleon terminal.
3. La  $\text{B}_{12}$  es absorbida y transportada a los tejidos, unida a la transcobalamina II. El organismo almacena unos 2-3 mg de  $\text{B}_{12}$ , principalmente en el hígado; esta cantidad es relativamente grande, en comparación con su requerimiento diario.

Fig. 8.34 Absorción y transporte de la vitamina  $\text{B}_{12}$ . Los números se refieren a los del texto.

## Funciones

La vitamina  $\text{B}_{12}$  es un transportador de grupos metilo. Es la coenzima para dos enzimas:

- La metilmalonil CoA mutasa, como desoxiadensilcobalamina, para asistir en la degradación de ácidos grasos de cadena impar (fig. 8.35).
- La homocisteína metil transferasa, como metilcobalamina, para asistir en la síntesis de metionina. Esta reacción también contrarresta el atrapamiento de metilfolato, regenerando tetrahidrofolato (THF) a partir del metil-THF (comentado más adelante, con el folato).

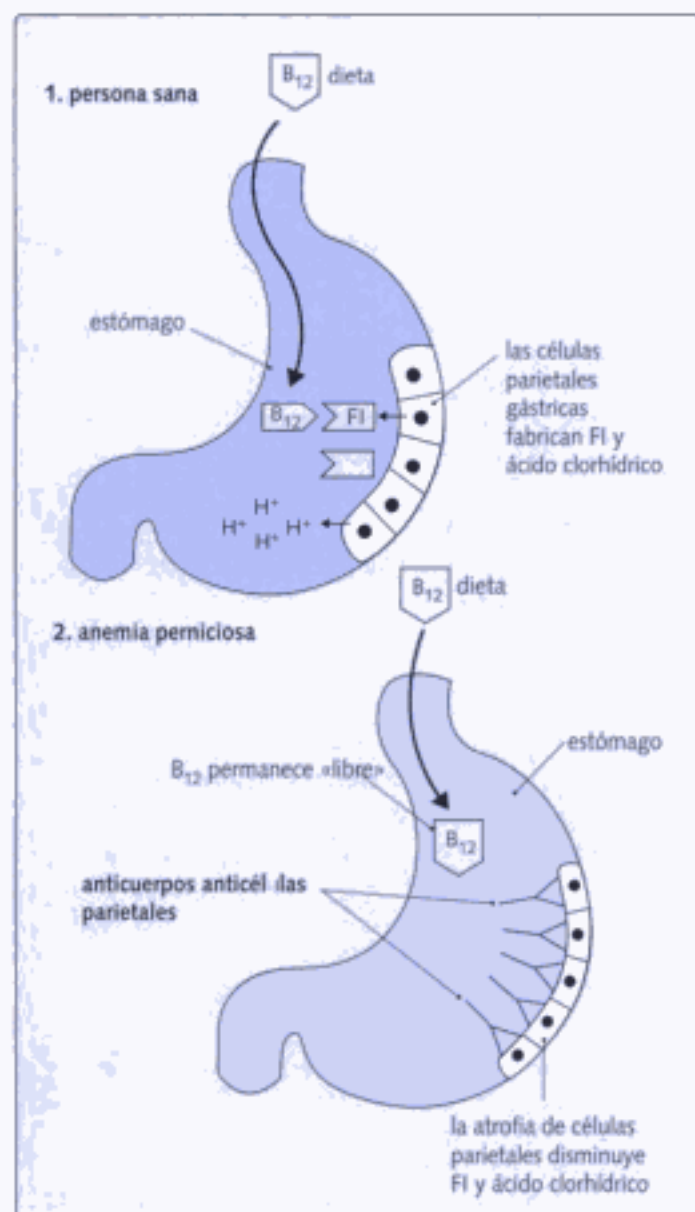
## Deficiencia y toxicidad

Se almacena una cantidad significativa de vitamina  $\text{B}_{12}$ , por lo que los síntomas de déficit tardan dos años en desarrollarse. Dicho déficit puede causar dos problemas, principalmente:

- La acumulación de ácidos grasos de cadena impar anormales, que pueden incorporarse a las membranas celulares de los nervios, lo que da



Hidden page



**Fig. 8.36a** Anticuerpos en la anemia perniciosa.

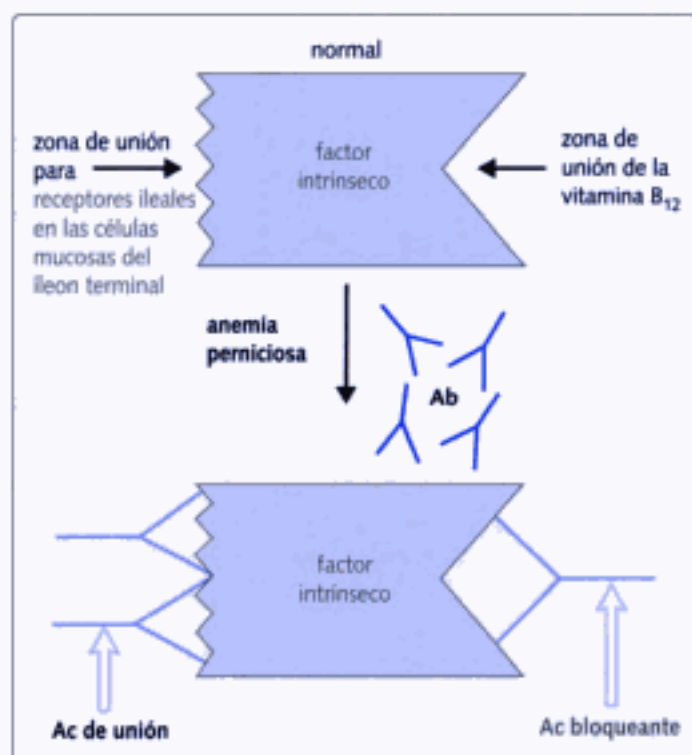
1. En personas sanas, la vitamina  $B_{12}$  liberada de los alimentos en el estómago se liga al factor intrínseco (FI) producido por las células parietales gástricas.

2. En los individuos con anemia perniciosa, los anticuerpos a las células parietales gástricas causan una pérdida de las células, evitando así la producción de factor intrínseco por las mismas. Por tanto, la vitamina  $B_{12}$  no se absorbe y se produce deficiencia de la misma.

- Si entonces la excreción es normal, el diagnóstico es de anemia perniciosa.

### Tratamiento

El tratamiento se realiza con inyecciones intramusculares de hidroxicobalamina cada 3 meses de por vida. Inicialmente son más frecuentes, a efectos de llenar depósitos. La anemia perniciosa conlleva un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de estómago. La toxicidad de la vitamina  $B_{12}$  es baja.



**Fig. 8.36b** Anticuerpos antifactor intrínseco. El factor intrínseco contiene dos puntos de unión, uno para la vitamina  $B_{12}$  y otro para los receptores ileales en el íleon terminal, su zona de absorción. En la anemia perniciosa, los anticuerpos producidos pueden ligarse a cualquiera de estos dos sitios o a ambos.

## Folato

INR

200 mg/día.

### Fuentes

Vegetales verdes, hígado, cereales integrales.

### Forma activa

5,6,7,8-THF, implicada en la transferencia de unidades monocarbonadas (v. cap. 6).

### Absorción y almacenamiento

El folato se absorbe en el duodeno y en el yeyuno. Se almacenan unos 10 mg de folato, principalmente en el hígado.

El depósito es pequeño en relación a los requerimientos diarios y, por ello, se puede presentar un rápido déficit, habitualmente en 2-3 meses.

### Papel del folato y de la vitamina $B_{12}$

Todas las unidades monocarbonadas de THF son interconvertibles excepto el N5-metil-THF; el THF no puede liberarse de él, quedando atrapado, formando la «trampa del metil-folato» (v. cap. 6).

La única manera de reformar THF es mediante la síntesis de metionina dependiente de la vitamina  $B_{12}$ : la vía de recuperación de la metionina (fig. 8.38).





Características clínicas y mecanismo de la anemia perniciosa	
Características clínicas	Mecanismo
<b>Anemia megaloblástica:</b> Sangre periférica: macrocitos (VCM >100 fl) Médula ósea: megaloblastos (células rojas en desarrollo en las que los núcleos maduran más lentamente que el citoplasma)	El déficit de B <sub>12</sub> produce déficit secundario de ácido folato, que da lugar a una menor producción de ADN y división celular defectuosa.
<b>Anomalías neurológicas</b> Neuropatía sensitiva que afecta a las neuronas sensitivas de las columnas posterior y lateral de la médula espinal; produce degeneración combinada subaguda de la médula espinal	Se desconoce la patogenia del daño del SNC se ha relacionado con la alteración del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos grasos del SNC
Color amarillo limón	Combinación de ictericia producida por la lisis de las células rojas y de palidez derivada de la anemia
Glositis, diarrea y pérdida de peso	
Atrofia gástrica y aclorhidria (↓ producción ácido clorhídrico)	Anticuerpos anticélulas parietales gástricas

**Fig. 8.37** Características clínicas y mecanismo de la anemia perniciosa.

Incluso si hay abundancia de folato en la dieta, en caso de haber un déficit de vitamina B<sub>12</sub> se producirá un déficit secundario de folato.

### Funciones y deficiencia

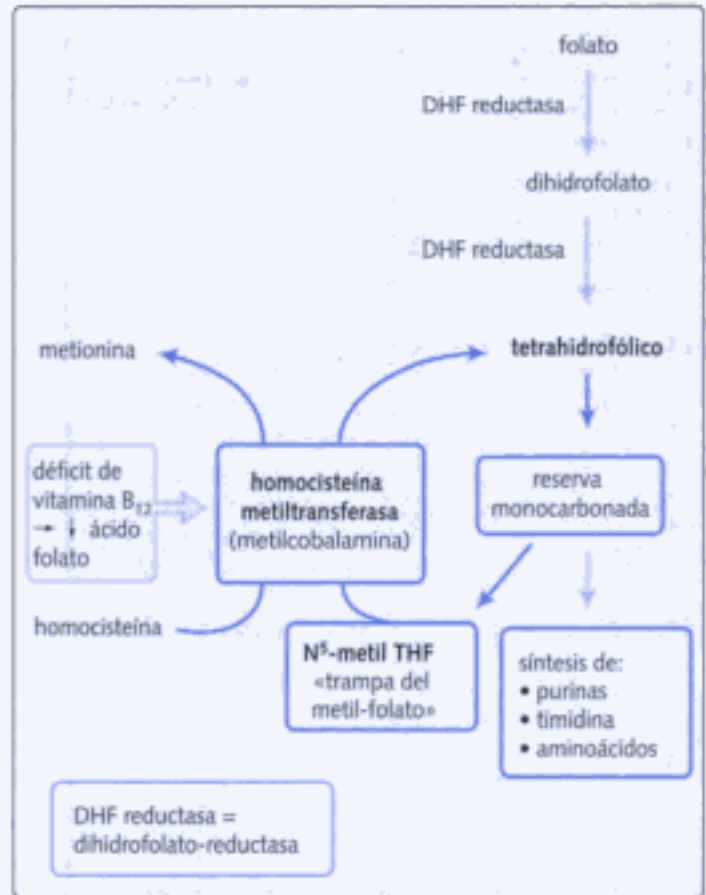
En la figura 8.39 se citan las funciones y las manifestaciones clínicas del déficit de folato.

### Déficit de folato

Las reservas de folato son pequeñas en relación con los requerimientos diarios, por lo que puede establecerse una situación deficitaria en sólo semanas, sobre todo si se asocia con un período de crecimiento rápido.

### Causas

- Menor ingestión: la causa más frecuente es una mala dieta, por ejemplo, en personas con regímenes de adelgazamiento, en ancianos y en alcohólicos.
- Aumento de los requerimientos: durante períodos de crecimiento celular rápido, como sucede en:
  - Embarazo, infancia o adolescencia.



**Fig. 8.38** Papel del folato y de la B<sub>12</sub>. La única manera de volver a formar tetrahidrofolato es por la vía de la síntesis de metionina dependiente de la vitamina B<sub>12</sub>: la vía de recuperación de la metionina.

Funciones y deficiencia de folato	
Funciones	Deficiencia
Síntesis de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aminoácidos, p. ej. glicina y metionina</li> <li>• purinas, AMP y GMP (v. cap. 6)</li> <li>• timidina (v. cap. 6)</li> </ul>	<b>Anemia megaloblástica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la disminución de purinas y pirimidinas da lugar a una disminución de la síntesis de ácidos nucleicos y de la división celular</li> <li>• aparece principalmente en células que se dividen rápidamente como, p. ej., médula ósea e intestino</li> <li>• se encuentran presentes glóbulos rojos grandes e inmaduros</li> </ul>

**Fig. 8.39** Funciones y efectos del déficit de folato.

- Cáncer, enfermedades inflamatorias o recuperación de una enfermedad.
- Anemias hemolíticas.
- Malabsorción: la malabsorción se observa, por ejemplo, en la enfermedad celíaca o en la resección intestinal.
- Fármacos:



Características clínicas y diagnóstico del déficit de folato	
Características clínicas	Diagnóstico
<b>Anemia megaloblástica:</b> es idéntica a la del déficit de vitamina B <sub>12</sub> (v. fig. 8.37)	Sangre periférica: macrocitos (VCM >100 fl) megaloblastos en médula ósea
Falta de crecimiento	Folato sérico bajo
N.B.: la neuropatía periférica y los síntomas neurológicos no se observan en el déficit de folato	El folato de los glóbulos rojos es la mejor prueba de los depósitos de este folato normal = 135-750 mg/ml
	Siempre se deben considerar y eliminar el déficit de vitamina B <sub>12</sub> y la enfermedad maligna

**Fig. 8.40** Características clínicas y diagnóstico del déficit de folato.

- Anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína y fenobarbitona): impiden la absorción.
- Inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej., el metotrexato).
- Medicamentos contra la malaria (p. ej., pirimetamina).
- Secundario a déficit de B<sub>12</sub>: la vitamina B<sub>12</sub> es esencial para mantener un aporte adecuado de la forma activa del folato, es decir, el 5,6,7,8-tetrahidrofolato. Específicamente, regenera el THF del N<sup>5</sup>-metil-THF en la vía de recuperación de la metionina (fig. 6.2). Aunque la cantidad de folato de la dieta sea adecuada, en ausencia de vitamina B<sub>12</sub> se presenta un déficit de folato.

#### Características clínicas y diagnóstico del déficit de folato

En la figura 8.40 se ofrecen las características clínicas y el diagnóstico del déficit de folato.

#### Tratamiento

El tratamiento es a base de suplementos orales de folato tomados diariamente.

#### Déficit de folato en el embarazo

Se sabe que el desarrollo del tubo neural del feto depende de la presencia de folato. Todas las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas deberían tomar suplementos profilácticos de folato para reducir el riesgo de defectos del tubo neural, como espina bífida o anencefalia. El período crítico es pocas semanas después de la concepción: por tanto, las mujeres deberían comenzar con los suplementos

Déficit de vitamina B <sub>12</sub> comparado con el déficit de folato		
Características	Vitamina B <sub>12</sub>	Folato
<b>Causa más frecuente</b>	Anemia perniciosa	↓ ingestión dietética
<b>Principio</b>	Lento, 2-3 años	Se desarrolla en semanas
<b>Síntomas neurológicos</b>	Frecuente + grave	Nunca
<b>Relación con fármacos</b>	No: el déficit de vitamina B <sub>12</sub> suele generar déficit secundario de folato	Sí: anticonvulsivantes, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa  El déficit de ácido folato se debe a menudo a ↓ ingestión o ↑ demanda del mismo

**Fig. 8.41** Comparación de los déficit de vitamina B<sub>12</sub> y de folato; principales diferencias.

antes de la concepción para cubrir este período. Una mujer que ya ha tenido un bebé con un defecto del tubo neural tiene alrededor de un 1:20 de riesgo de tener un segundo bebé afectado; se ha demostrado que la administración de suplementos de folato reduce ese riesgo.

#### Comparación de las deficiencias de folato y de vitamina B<sub>12</sub>

En la figura 8.41 se comparan dichas deficiencias. Un déficit de cualquiera de ambos puede producir anemia macrocítica megaloblástica. En pacientes en los que se sospecha alguna de estas deficiencias siempre hay que investigar la posibilidad de un déficit de cualquiera de ambas vitaminas, ya que la administración de folato corrige la anemia, pero enmascara el déficit de B<sub>12</sub>. Por tanto, nunca se debe administrar folato solo en el tratamiento de la anemia perniciosa y en otras situaciones en las que haya déficit de B<sub>12</sub> porque puede precipitar una neuropatía periférica irreversible.

#### Vitamina C: ascorbato

##### INR

40 mg/día.

##### Fuentes

Cítricos, tomates, bayas y vegetales verdes.





Funciones y deficiencia del ascorbato	
Funciones	Deficiencia
<p>Coenzima en reacciones de hidroxilación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prolina y lisina hidroxilasas en la síntesis de colágeno</li> <li>• dopamina β-hidroxilasa en la síntesis de adrenalina y noradrenalina</li> </ul> <p>Poderoso agente reductor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduce el <math>Fe^{3+}</math> dietético a <math>Fe^{2+}</math> en el intestino, permitiendo su absorción (por consiguiente, el déficit puede originar una anemia)</li> </ul> <p>Antioxidante y «basurero» de radicales libres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inactiva los radicales de oxígeno libres que dañan las membranas lipídicas, las proteínas y el ADN</li> <li>• también protege a otros antioxidantes (vitaminas A y E)</li> </ul>	<p><b>Escorbuto</b></p> <p>la mayoría de los síntomas se deben a la disminución de la formación de colágeno, produciendo una mala formación de tejido conectivo y dificultades en la cicatrización de las heridas</p>

**Fig. 8.42** Funciones y efectos de la deficiencia del ascorbato.

### Forma activa

Ascorbato.

### Funciones y deficiencia

En la figura 8.42 pueden verse las funciones y las manifestaciones clínicas del déficit de ascorbato.

### Déficit de vitamina C: escorbuto

Esta enfermedad era frecuente entre los marineros que pasaban semanas en alta mar sin ingerir frutas ni verduras frescas.

### Causas

El escorbuto se debe a una ingestión dietética escasa de frutas y verduras frescas. En el Reino Unido se observa en ancianos, alcohólicos y fumadores. Los fumadores requieren el doble de la ingestión normal de vitamina C (80 mg/día). Los seres humanos tienen suficientes reservas de vitamina C en el organismo para 6 meses.

### Características clínicas

En la figura 8.43 se describen las características clínicas del escorbuto.

### Tratamiento

El tratamiento del déficit de vitamina C comprende la toma diaria de 1 g de ascorbato, así como abundante fruta y verduras frescas.

Características clínicas del escorbuto	
Características clínicas	Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• encías hinchadas, doloridas, esponjosas, hemorrágicas; pérdida de dientes</li> <li>• hematomas y hemorragias petequiales espontáneos</li> <li>• anemia</li> <li>• mala cicatrización de heridas</li> <li>• articulaciones hinchadas y dolor muscular</li> </ul>	<p>Anemia hipocrómica microcítica causada por déficit secundario de hierro</p> <p>Bajo nivel de ascorbato en plasma (no muy exacto)</p> <p>La concentración de ascorbato en los leucocitos proporciona una valoración exacta de los depósitos tisulares de ascorbato</p>

**Fig. 8.43** Características clínicas del escorbuto.

### La hipótesis de la megadosis

Algunas personas creen que grandes dosis de vitamina C pueden curar muchas enfermedades, como el catarro común y algunas enfermedades inmunitarias, y que ayudan incluso a prevenir el cáncer y estimulan la fertilidad. Los beneficios de las grandes dosis aún no se conocen y están bajo revisión. Se cree que 1-4 g/día de vitamina C pueden disminuir la intensidad de los síntomas de los catarros, pero no reducen la incidencia de los mismos. Sin embargo, la vitamina C es un antioxidante y, junto con las vitaminas A y E, se cree que disminuyen la incidencia de cardiopatía isquémica y de algunos cánceres mediante la acción de «basurero» de los radicales libres, evitando así el daño oxidativo a las células y a sus componentes. Este mecanismo todavía se encuentra en estudio.

### Toxicidad

Una ingestión elevada de vitamina C puede producir cálculos renales, diarrea y también puede causar un acondicionamiento sistémico, es decir, los requerimientos aumentan al adaptarse el organismo a metabolizar más.



Papel del ascorbato en las reacciones de hidroxilación: Las enzimas hidroxilasas contienen hierro, que existe en dos estados de oxidación:  $Fe^{3+}$ , que es estable e inactivo, y  $Fe^{2+}$ , reducido y activo. El ascorbato es necesario para mantener el hierro en su estado reducido y activo ( $Fe^{2+}$ ).

Hidden page





## Principales funciones del calcio

Función	Ejemplos
Estructural	Hueso y dientes el calcio está presente en forma de cristales de fosfato cálcico (hidroxiapatita)
Contracción muscular	El calcio se liga a la troponina C
Transmisión del impulso nervioso	El calcio se libera en respuesta a hormonas y neurotransmisores
Coagulación sanguínea	Coenzima para factores de coagulación
Transporte iónico y señalización celular	Segundo mensajero intracelular

Fig. 8.44 Principales funciones del calcio.

## Déficit y exceso de calcio

Déficit (deficiencia de vitamina D, cirugía de tiroides o paratiroides, insuficiencia renal con fosfato alto)	Exceso (tumor maligno, hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis)
En los niños produce raquitismo	Hipercalcemia el $\text{Ca}^{2+}$ se deposita en muchos órganos, en particular en arterias, corazón, hígado y riñones, produciendo calcificación tisular
En adultos produce osteomalacia, que es un defecto de la mineralización del hueso	
En las mujeres posmenopáusicas puede contribuir a la osteoporosis, es decir, la pérdida de masa ósea	Puede interferir con la función de los órganos y en los riñones da lugar a la formación de cálculos

Fig. 8.45 Efectos del déficit y del exceso de calcio.

- Secundario al déficit de la vitamina D. La vitamina D es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fosfato (fig. 8.15).
- Malabsorción, por ejemplo, por enfermedad celíaca.

## Patogenia

El raquitismo y la osteomalacia son la consecuencia de una inadecuada mineralización ósea, que produce una reducción de su fortaleza habitual, dando lugar a huesos blandos y fácilmente deformables. Sólo se diferencian en que aparecen en distintos estadios del desarrollo del hueso. En el raquitismo, la producción de hueso pobremente mineralizado produce un estancamiento en el crecimiento, mientras que en la

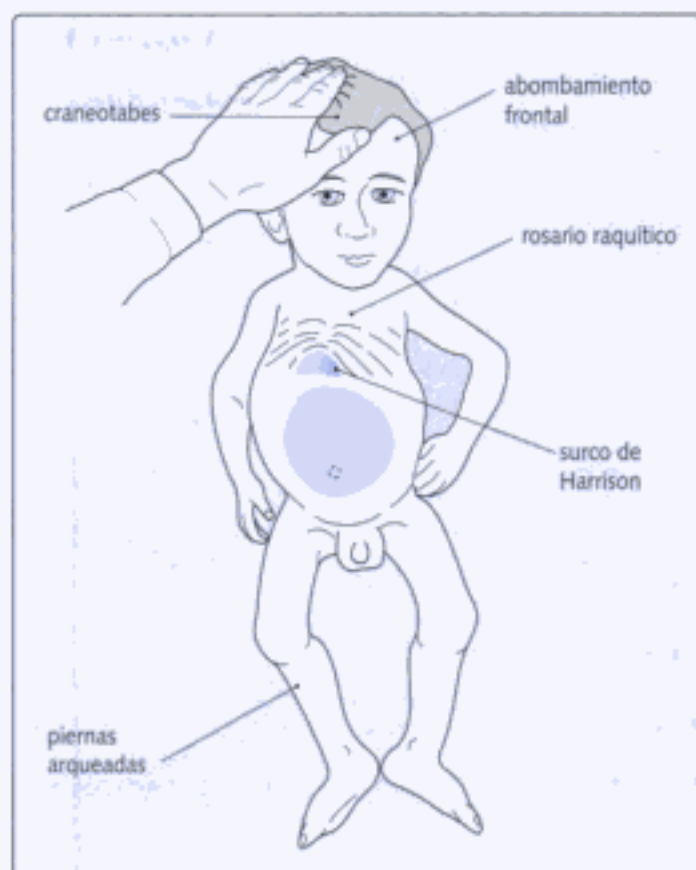


Fig. 8.46 Deformidades características del raquitismo.

osteomalacia la desmineralización ósea da lugar a un incremento del riesgo de fracturas.

- **Raquitismo.** En las figuras 8.46 y 8.47 se presentan las características del raquitismo. El tratamiento se realiza con suplementos de calcio, aparte de educar sobre el significado de una dieta equilibrada. También pueden ser necesarios suplementos de vitamina D.
- **Osteomalacia.** La enfermedad de los adultos se observa sobre todo en ancianos y suele ser secundaria a un déficit de vitamina D. En la figura 8.48 se ofrece una relación de las características de la osteomalacia.
- **Osteoporosis.** En este trastorno se observa una progresiva reducción de la masa ósea total, debida por lo general al déficit de estrógenos tras la menopausia. Se evita mediante la aplicación de tratamiento hormonal sustitutivo, pero es posible que el calcio también desempeñe un papel en su prevención. Se cree que una nutrición con un contenido cálcico adecuado durante la juventud ayuda a conseguir un pico de masa ósea, lo cual disminuye los efectos de la pérdida y la osteoporosis en épocas posteriores de la vida. Se recomiendan suplementos de calcio, habitualmente con vitamina D, antes de la menopausia y después de la misma.



Características clínicas del raquitismo	
Características clínicas	Diagnóstico
<b>Piernas arqueadas</b> , talla baja e incapacidad para el desarrollo	↓ calcio y fósforo séricos ↑ fosfatasa alcalina segregada por los osteoblastos para compensar y ↑ la formación de hueso
<b>Craneotabes</b> : los huesos del cráneo se indentan fácilmente por presión del dedo	
<b>Rosario raquítico</b> : expansión o hinchazón en las articulaciones costocondrales	Los rayos X muestran mineralización defectuosa de pelvis, huesos largos y costillas
<b>Surco de Harrison</b> : desplazamiento hacia dentro de las costillas reblandecidas a lo largo de la unión del diafragma → «ahuecamiento»	N.B.: el calcio bajo produce una ↓ en la transmisión neuromuscular; por tanto, el lactante puede presentar convulsiones
Expansión de las metáfisis, en especial de las muñecas	
Dentición retrasada	

Fig. 8.47 Características clínicas y diagnóstico del raquitismo.

## Sobrecarga de calcio: hipercalcemia

### Causas

Las dos principales causas de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y la enfermedad maligna, y nada tienen que ver con la nutrición, por lo que exceden los objetivos de este libro. Es muy infrecuente que la hipercalcemia se asocie con la excesiva ingestión de leche y antiácidos para controlar la indigestión, situación en la que disminuye la excreción renal de calcio: síndrome de la leche y alcalinos.

### Características clínicas

Los iones de calcio se encuentran normalmente en las células, pero las sales cálcicas se circunscriben a huesos y dientes. En la sobrecarga se depositan sales de calcio en los tejidos normales, lo que da lugar a la «calcificación metastásica» de los tejidos y a alteraciones en su función. Pueden producirse cálculos renales, arritmias, insuficiencia cardíaca y calcificación de las arterias. También pueden aparecer debilidad muscular, cansancio, anorexia, estreñimiento y una respuesta nerviosa perezosa.

## Fósforo

### INR

550 mg/día.

Características clínicas de la osteomalacia	
Características clínicas	Diagnóstico
Fracturas espontáneas, incompletas (subclínicas), a menudo en los huesos largos o pelvis	Calcio sérico bajo
Dolor óseo	La biopsia ósea muestra aumento en matriz ósea sin mineralizar
Debilidad de los músculos proximales, produciéndose una miopatía proximal con marcha de ánade característica	Los rayos X muestran mineralización defectuosa de los huesos largos y la pelvis

Fig. 8.48 Características clínicas de la osteomalacia.

### Fuentes

Mayoría de los alimentos. No se ha descrito un déficit dietético.

### Funciones

El fósforo trabaja en conjunción con la vitamina D y el calcio:

- Tiene una función estructural en huesos y dientes.
- Se requiere para la producción de ATP y otros productos intermedios metabólicos fosforilados. Por tanto, es fundamental para el mantenimiento de la función de todas las células del organismo.

### Deficiencia y toxicidad

En la figura 8.49 se citan las manifestaciones clínicas del déficit y del exceso de fósforo.

## Magnesio

### INR

270 mg/día.

### Fuentes

La mayoría de los alimentos, especialmente las verduras verdes.

### Funciones

Las funciones del magnesio son:

- Estructural, en huesos y dientes.
- Cofactor de más de 300 enzimas del organismo, las que catalizan las reacciones ATP dependientes. El magnesio se liga al ATP, formando un complejo magnesio-ATP que es el sustrato de enzimas como las cinasas.
- Interacciona con el calcio para afectar a la permeabilidad de las membranas excitables y la transmisión neuromuscular.



Hidden page



## Azufre

La ingestión dietética del aminoácido metionina, que contiene azufre, es esencial para la síntesis de cisteína (v. fig. 5.5). Ambos pueden, entonces, ser incorporados a proteínas y enzimas.

## Hierro

### INR

La pérdida diaria de hierro del organismo es de 0,5-1 mg/día y se debe a:

- Recambio del tubo digestivo, alrededor de 0,5 mg/día.
- Descamación de las células de la mucosa intestinal y excreción biliar, unos 0,3 mg/día.
- Sudor y descamación de las células de la piel, aproximadamente 0,1 mg/día.
- Pérdidas por la orina, unos 0,1 mg/día.

Las pequeñas pérdidas diarias justifican la absorción de hierro dietético en el duodeno. La demanda de hierro aumenta durante el crecimiento, el embarazo y la menstruación (1 ml de pérdida de sangre equivale a 0,5 mg de hierro). Los requerimientos diarios son:

• Varón adulto	1,0 mg
• Niño	1,5 mg
• Mujer menstruando	2,0 mg
• Mujer embarazada	3,0 mg

Sin embargo, sólo se absorbe el 10% del hierro de la dieta y, por tanto, la cantidad que se ingiere cada día debe ser igual al requerimiento diario  $\times 10$ . Por tanto, el INR = 10-20 mg/día.

### Fuentes

Hígado, carne, verduras verdes y cereales. El hierro de la dieta existe en dos formas:

- Hierro hemo, que se deriva de la hemoglobina o de la mioglobina de la carne y se absorbe rápidamente.
- Hierro no hemo, que se encuentra presente en verduras y cereales y se absorbe lentamente.

### Absorción, transporte y almacenamiento

En la figura 8.51 se da un resumen de la absorción, transporte y funciones del hierro. El hierro corporal total es de alrededor de 3-5 g. Aproximadamente el 60% está en la hemoglobina y la mayor parte del resto se almacena, principalmente en forma de ferritina, con una pequeña cantidad como hemosiderina. La ferritina es un complejo proteína-hierro. La parte proteica, la apoferritina, tiene 22 subunidades que forman un caparazón proteico hueco y es capaz de ligar unos 4.300 iones  $\text{Fe}^{3+}$ .

El hierro de la dieta se absorbe más fácilmente en forma de  $\text{Fe}^{2+}$  y el ascorbato, el alcohol y otras sustancias reductoras favorecen su absorción. El hierro es transportado en la sangre ligado a la transferrina; cada molécula de transferrina liga dos iones  $\text{Fe}^{2+}$ . Ésta transporta hierro desde las zonas de absorción y de rotura de hemoglobina a los lugares de almacenamiento, principalmente las células reticuloendoteliales (médula ósea, bazo), hepáticas y musculares. Estas células tienen receptores de transferrina, facilitando la captación del hierro mediante endocitosis mediada por receptor. El hierro también es transportado a estos sitios para la producción de hemoglobina (médula ósea), mioglobina (músculo) o enzimas (hígado). La figura 8.52 resume las funciones del hierro del organismo.

## Anemia por déficit de hierro

### Biodisponibilidad

El hierro hemo, presente en la carne, se absorbe con facilidad. El hierro inorgánico (no hemo), presente en las verduras y en los cereales, está en su mayor parte en la forma oxidada ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y debe ser reducido para poder absorberlo.

Factores que afectan a la biodisponibilidad:

- La absorción se ve favorecida por la forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), en contraposición a la férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ).
- La acidez del estómago y el ascorbato favorecen la absorción mediante la reducción del hierro a la forma ferrosa.
- La mayor actividad eritropoyética, como sucede, por ejemplo, en las hemorragias, la hemólisis o en las alturas elevadas, incrementa la absorción.
- El alcohol incrementa la absorción.
- Los fosfatos y los fitatos (plantas) forman complejos insolubles con el hierro y evitan su absorción.

### Causas del déficit

**Ingestión inadecuada.** Posiblemente sea ésta la causa más probable de déficit de hierro, sobre todo en las dietas vegetarianas estrictas.

**Aumento de los requerimientos.** En bebés prematuros, dado que el hierro se transfiere al feto durante el último trimestre del embarazo. También se produce durante la infancia, la adolescencia y el embarazo, es decir, durante los períodos de mayor crecimiento.

**Pérdida de sangre.** Un mililitro de sangre contiene 0,5 mg de hierro. Por tanto, una pequeña pérdida de sangre de 3-4 ml/día durante un período de semanas a meses puede producir un déficit crónico de hierro. Las pérdidas pueden provenir de:



Hidden page



Distribución y función del hierro corporal total			
Zona	Función	Cantidad de hierro (mg)	% sobre hierro corporal total
Hierro corporal total		3.500-5.000	100
Hemoglobina	Transporte de oxígeno	2.500	60-70
Ferritina (2/3) y hemosiderina (1/3)	Almacenamiento del hierro: hígado, bazo y médula ósea, principalmente	1.000	27
Myoglobin	Transportador de oxígeno en músculo	130	3,5
Moléculas ligadoras de hierro sin caracterizar	Almacenamiento	80	2,2
Citocromos y otras enzimas que contienen hierro	Cadena transportadora de electrones Citocromo P <sub>450</sub> (metabolismo de fármacos) Catalasa (degradación H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) peroxidasa	8	0,2
Transferrina	Transporta hierro desde el intestino a los tejidos	3	0,08

**Fig. 8.52** Distribución y función del hierro corporal total.

### Grupos de población con riesgo de deficiencia

Lactantes, bebés, adolescentes, mujeres embarazadas, mujeres en edad de menstruar y personas ancianas presentan riesgo de padecer déficit de hierro.

### Características clínicas y diagnóstico de la anemia por déficit de hierro

En la figura 8.53 se comentan las características clínicas y el diagnóstico de la anemia por déficit de hierro.

### Tratamiento

El tratamiento comprende suplementos orales de hierro, por ejemplo sulfato o gluconato ferrosos. Si se sospecha que existe malabsorción hay que aplicar hierro intramuscular o intravenoso. Los suplementos de hierro deben administrarse durante el tiempo suficiente para corregir el nivel de hemoglobina; cuando éste se ha normalizado, el tratamiento con hierro debe mantenerse durante 3-6 meses para rellenar los depósitos.

### Pronóstico

Los cambios patológicos revierten mediante el tratamiento sustitutivo apropiado.

### Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro determina un depósito tisular del mismo con la consiguiente alteración en su función (v. fig. 8.54).

Características clínicas y diagnóstico de la anemia por déficit de hierro	
Signos y síntomas	Diagnóstico
<p>↓ producción de hemoglobina: los tejidos reciben menos oxígeno, en especial el cerebro y el músculo cardíaco, causando <b>palidez, cansancio, vértigo e insuficiencia cardíaca</b></p> <p>Los síntomas suelen aparecer cuando la hemoglobina &lt;8 g/dl</p> <p><b>Anomalías epiteliales:</b> estomatitis angular (agrietamiento de la comisura de la boca) Glositis (lengua dolorida) Coiloniquia (uñas en forma de cuchara)</p>	<p><b>Pruebas sanguíneas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ hemoglobina, ferritina sérica y hierro</li> <li>• Recuento sanguíneo completo, frotis sanguíneo</li> <li>• ↑ capacidad total de fijación de hierro (TIBC): debido al aumento de la transferrina «libre»</li> </ul> <p>El <b>estándar de oro</b> para diagnosticar déficit de hierro es la ausencia de depósitos de hierro en la médula ósea</p> <p><b>Sangre periférica:</b> Glóbulos rojos microcíticos, hipocrómicos, es decir, pequeños y pálidos, en los que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VCM (volumen corpuscular medio) &lt;80 fl</li> <li>• HCM (Hb corpuscular media) &lt;27 pg</li> </ul> <p><b>N.B.:</b> la concentración de hemoglobina normal es de 13-18 g/dl en varones y 11,5-16 g/dl en mujeres</p>

**Fig. 8.53** Características clínicas y diagnóstico de la anemia por déficit de hierro.

### Causas

Hay dos causas principales de sobrecarga de hierro. Existe una forma hereditaria, denominada





Lugares de depósito de hierro	
Tejido	Efecto
Hígado	Fibrosis hepática y pigmentación, que da lugar a cirrosis y finalmente a insuficiencia hepática; puede progresar a carcinoma hepatocelular (30%)
Páncreas	«Diabetes bronceada»: el hierro daña las células de los islotes, produciendo diabetes mellitus
Corazón	Insuficiencia cardíaca
Piel	Color gris/bronceado de la piel por la mayor producción de melanina
Testículos	Impotencia
Articulaciones	Artropatía

**Fig. 8.54** Lugares de depósito de hierro en la sobrecarga de hierro.

hemocromatosis primaria idiopática, que tiene una prevalencia entre la población general del 0,5% para los homocigotos. La sobrecarga de hierro también puede ser adquirida, produciéndose por la excesiva administración de hierro, y se denomina sobrecarga de hierro transfusional.

### Hemocromatosis primaria idiopática

**Patogenia.** La hemocromatosis primaria idiopática es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por la excesiva absorción de hierro en el intestino delgado. El gen defectuoso está localizado en el cromosoma 6. Los síntomas clínicos sólo los presentan los homocigotos; la acumulación de hierro es gradual. Habitualmente, aparece en la quinta década, con niveles aproximados de hierro de 40-60 g, en comparación con los 3-5 g de una persona sana. La enfermedad es más frecuente en los varones porque las mujeres compensan en parte la excesiva absorción mediante las hemorragias menstruales. El curso de la enfermedad depende de la cantidad de hierro de la dieta y de la presencia de otros factores dietéticos, como la vitamina C o el alcohol.

**Consecuencias clínicas.** El hierro se deposita en forma de hemosiderina insoluble, dando lugar a gránulos amarillentos en los tejidos (fig. 8.54), lo que termina por interferir en la función tisular. Esta situación desemboca en una mayor formación de radicales libres, en especial del radical hidroxilo. A niveles de hierro normales, la enzima superóxido dismutasa elimina de manera eficaz un radical superóxido muy reactivo, el  $O_2^{\cdot -}$ , tal como muestra la siguiente reacción:



Sin embargo, en la sobrecarga de hierro, el  $Fe^{3+}$  reacciona con el radical superóxido para formar un radical hidroxilo  $OH^{\cdot}$  extremadamente reactivo. Este radical hidroxilo es capaz de dañar moléculas biológicas, en particular lípidos, produciendo peroxidación de lípidos y daño de membrana (especialmente de la membrana de los lisosomas).



El resultado es la oxidación y la destrucción de las membranas celulares y de los tejidos.

**Tratamiento.** El tratamiento de la hemocromatosis primaria idiopática se centra en la flebotomía regular para reducir la sobrecarga de hierro. Habitualmente, se eliminan alrededor de 500 ml 1-2 veces por semana durante aproximadamente 2 años (hay 250 mg de hierro en una unidad de sangre). Para monitorizar el tratamiento se utilizan los niveles plasmáticos de hierro y ferritina. Una vez eliminado el exceso de hierro se reduce la frecuencia de las sangrías.

### Sobrecarga de hierro transfusional: siderosis por transfusión

**Causas.** Las transfusiones de sangre repetidas durante un período de tiempo prolongado pueden dar lugar a sobrecarga de hierro. La capacidad de las células reticuloendoteliales (bazo, hígado y médula ósea) para almacenar hierro se ve desbordada y éste se deposita en otros lugares. Como ocurre en la sobrecarga primaria, el hierro se deposita sobre todo en la piel, el corazón, el hígado y el páncreas. Los pacientes con una enfermedad que precisa la transfusión regular de sangre se consideran «de riesgo» (p. ej., talasemia mayor, anemia aplásica).

**Tratamiento.** El tratamiento quelante con desferrioxamina es muy eficaz para quelar el hierro, facilitando así su excreción.

### Zinc

El requerimiento diario de zinc es de 2-3 mg/día, pero la eficacia de la absorción es de sólo el 30%, aproximadamente. Por tanto, el INR es de 10 mg/día. El zinc se puede encontrar en la mayoría de los alimentos. El zinc corporal total es de 2-3 g. Se encuentra en todos los tejidos, pero las concentraciones son elevadas en hígado, riñón, hueso, retina, músculo y próstata. En la figura 8.55 se describe el papel que desempeña el zinc en el organismo.

### Deficiencia de zinc

#### Acrodermatitis enteropática

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara que produce malabsorción de

Hidden page





**Fig. 8.56** Distribución y función del hierro corporal total.

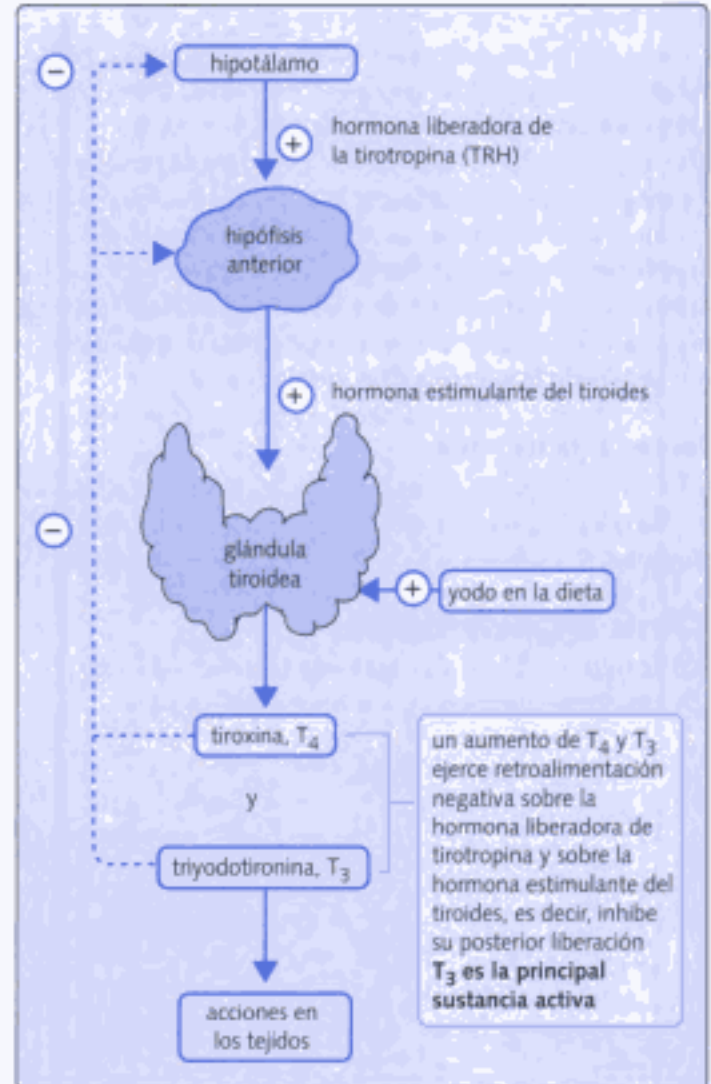
Funciones del cobre y efectos de su déficit		
Enzima	Función	Efecto del déficit
Ceruloplasmina	Estimula la absorción del hierro	Deficiencia de hierro, anemia
Lisil-oxidasa	Entrecruzamiento colágeno y elastina	Vasos sanguíneos de paredes débiles
Tirosinasa	Producción de melanina	Alteraciones de la pigmentación
Dopamina- $\beta$ -hidroxilasa	Producción de catecolaminas	Efectos neurológicos
Citocromo c oxidasa	Cadena transportadora de electrones	Disminución de la formación de ATP
Superóxido-dismutasa	Elimina el radical superóxido y evita la peroxidación de los lípidos y el daño de la membrana	Daño tisular

Características clínicas del déficit de cobre	
Características clínicas	Explicación
Despigmentación del cabello «cabello acerado»	↓ producción de tirosinasa y melanina
Degeneración arterial	↓ lisil oxidasa, lo que da lugar a un defecto en el colágeno y la elastina
Degeneración neuronal y retraso mental	↓ catecolaminas neurotransmisores
Falta de crecimiento y anemia	↓ ceruloplasmina

**Fig. 8.57** Características clínicas del déficit de cobre.

Características clínicas de la sobrecarga de cobre	
Efectos clínicos del acúmulo de cobre	Diagnóstico
<b>Hígado:</b> hepatitis crónica → cirrosis	Concentración sérica de ceruloplasmina baja
<b>Cerebro:</b> discapacidad neurológica progresiva, grave, incluyendo temblor, deterioro mental y pérdida de coordinación	↑ cobre urinario
<b>Ojos:</b> anillos de Kayser-Fleischer característicos alrededor del limbo corneal	Exceso de cobre en biopsia hepática

**Fig. 8.58** Características clínicas de la sobrecarga de cobre.



**Fig. 8.59** Sistema de retroalimentación hipotálamo-hipófisis-tiroides: estado normal. Si existe yodo en la dieta se producen hormonas tiroideas, que ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la liberación de TRH y TSH.

Hidden page





Características de algunos de los otros oligoelementos								
Elemento	Yodo	Cromo	Cobalto	Manganeso	Molibdeno	Selenio	Silicio	Fluoruro
<b>Fuente</b>	Sal INR = 140 µg	Carne, hígado, levadura, grano integral	Alimentos de origen animal			Carne, vegetales verdes INR = 60 µg	Vegetales verdes	Agua potable
<b>Principal función</b>	Síntesis de hormonas tiroideas	Posiblemente mejora la tolerancia a la glucosa	Constituyente de la vitamina B <sub>12</sub> como cobalamina	Cofactor para enzimas: descarboxilasas, transferasas, superóxido dismutasa	Constituyente de la xantina-oxidasa; implicada en la degradación de purina	Cofactor de la glutatión-peroxidasa	Calcificación ósea, metabolismo de glucosamina-glicano en el tejido conjuntivo	Aumenta la dureza de los dientes
<b>Deficiencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bocio en adultos</li> <li>• cretinismo en bebés</li> </ul>	Intolerancia a la glucosa (visto en pacientes con nutrición parenteral)	Como en el déficit de la vitamina B <sub>12</sub>	Desconocido	Disminución de la síntesis de ácido úrico	Endémico en áreas de China → miocardiopatía (enfermedad de Keshan)	Disminuye en el crecimiento normal	La ingestión baja se acompaña de aumento de caries dentales
<b>Exceso</b>	Bocio tóxico, hipertiroidismo	Inespecífico: náuseas, diarrea e irritabilidad		Intoxicación por inhalación, dando lugar a síntomas psicóticos y parkinsonismo (raro)		Produce caída de cabello, dermatitis e irritabilidad	Silicosis: la inhalación a largo plazo del polvo de sílica produce fibrosis pulmonar	Fluorosis: el flúor infiltra el esmalte, produciendo picaduras y alteraciones en la coloración de los dientes

**Fig. 8.61** Características de algunos de los otros oligoelementos.

Hidden page





# VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

9. Presentaciones frecuentes de los trastornos metabólicos	185
10. Anamnesis y exploración	191
11. Pruebas complementarias	207







# 9. Presentaciones frecuentes de los trastornos metabólicos

## Síntomas frecuentes de presentación

Esta sección ofrece ejemplos de quejas que suelen presentar los pacientes, en concreto los síntomas de las enfermedades metabólicas. Se consideran las principales causas metabólicas de cada una de las molestias.

Recuerda, también hay muchas enfermedades no metabólicas que pueden acompañar a cada síntoma, que probablemente sean más frecuentes pero que quedan fuera de los objetivos de este libro. Para un comentario más a fondo consulta con un libro de texto de medicina clínica.

### Fatiga

La fatiga abarca una amplia gama de síntomas que refieren los pacientes, como, por ejemplo, cansancio, debilidad, sentirse exhausto, falta de energía (uno de los síntomas más frecuentes), somnoliento o aletargado.

### Causas de la fatiga

La fatiga es una queja muy común y se debe a muchas causas. Es importante obtener una historia clara sobre cuándo comenzó, su progresión, factores que la precipitan o que la alivian y cualquier síntoma asociado que claramente ayude a eliminar otras causas. En la figura 9.1 se describen las principales causas metabólicas de fatiga.

### Pérdida de peso

La pérdida de peso es un síntoma de muchas enfermedades; aquí sólo nos referiremos a las principales causas metabólicas.

### Definición de trabajo

Pérdida del 5% o más del peso habitual en un período de 6 meses.

Es esencial el recoger una historia clara, bien documentada, con los datos del paciente, ya que es difícil verificar la cantidad realmente perdida, a menos que el paciente se esté pesando y apuntando dicho peso de manera continua a lo largo de un período de tiempo. Pregunta sobre:

- Cambios en la talla de la ropa o en el cinturón.
- Verificación por parte de amigos o familiares.

La pérdida de peso involuntaria a menudo es la pista que nos indica que el paciente tiene una enfermedad subyacente grave, como el cáncer. La figura 9.2 da

Principales causas metabólicas de fatiga

Causas	Ejemplos y notas
Anemia	Puede ser secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de hierro/B<sub>12</sub>/folato</li> <li>• anemia hemolítica, por ejemplo, déficit de G6PDH o de piruvato cinasa (v. fig. 9.3 para otros ejemplos)</li> </ul>
Hipotiroidismo	Puede ser debido a un déficit de yodo o a una enfermedad autoinmune, la tiroiditis de Hashimoto
Malnutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM: marasmo o kwashiorkor (v. cap. 8)</li> <li>• deficiencias vitamínicas generales</li> </ul>
Obesidad	Cansancio, intolerancia a la glucosa, riesgo de hipertensión
Diabetes mellitus	Ver tipos de diabetes (fig. 9.4)
Déficit de Ca <sup>2+</sup> o de vitamina D	Osteomalacia (huesos débiles, fácilmente deformables)
Enfermedades de depósito del glucógeno	Por ejemplo, el síndrome de McArdle (v. cap. 2)

Fig. 9.1 Principales causas metabólicas de fatiga.

Causas metabólicas habituales de pérdida de peso

Causa principal	Diagnóstico diferencial
Ingestión calórica disminuida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malnutrición: común en países en vías de desarrollo, y en el Reino Unido se puede observar en ancianos</li> <li>• cáncer</li> <li>• alcoholismo</li> <li>• anorexia nerviosa</li> <li>• depresión</li> </ul>
Aumento de las pérdidas o del gasto energético	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertiroidismo</li> <li>• diabetes mellitus mal controlada</li> <li>• cáncer</li> </ul>

Fig. 9.2 Causas metabólicas habituales de pérdida de peso.





una lista de las causas metabólicas más frecuentes de pérdida de peso.

## Síntomas de anemia

La anemia se define como una reducción del nivel de hemoglobina en sangre, lo que da como resultado un menor aporte de oxígeno a los tejidos.

Los síntomas de anemia dependen de la gravedad de la misma; una pequeña reducción de la hemoglobina habitualmente es asintomática. La mayoría de los síntomas son inespecíficos, siendo el resultado de la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos:

- Fatiga.
- Cefalea.
- Mareos.
- Sensación de falta de aire.
- Angina de esfuerzo (o sea, desencadenada por el ejercicio y aliviada por el reposo).
- Palpitaciones.
- Claudicación intermitente.

Como estos síntomas son relativamente inespecíficos, se pueden realizar una serie de pruebas de laboratorio para averiguar la causa de la anemia, incluyendo:

- Recuento hemático completo. Mide la concentración de hemoglobina, el número de hematíes y otros índices, como, por ejemplo, el volumen corpuscular medio o la hemoglobina corpuscular media (v. fig. 11.1).
- Sangre periférica, investigando la morfología de las células.
- Recuento de reticulocitos.
- Hierro sérico y la capacidad total de fijación del hierro.
- Ferritina sérica.
- Niveles de  $B_{12}$  y ácido fólico.
- Prueba de Schilling. Es específica para la anemia perniciosa.

Estas pruebas y sus resultados se tratan en el capítulo 11.

## Causas de la anemia

Hay muchas causas de anemia, que van desde la pérdida aguda de sangre hasta las anemias hemolíticas hereditarias, como la anemia de células falciformes. En la figura 9.3 se pueden ver las principales causas metabólicas de anemia.

## Síntomas de la diabetes mellitus

La presentación de los síntomas de la diabetes mellitus puede ser de comienzo agudo o insidioso (en la fig. 9.4 se dan los distintos tipos).

Causas metabólicas de anemia	
Causa	Notas
Déficit de hierro	Disminución de la producción de hemo y de glóbulos rojos, dando lugar a hematíes microcíticos e hipocrómicos (v. cap. 8)
Déficit de ácido fólico/ $B_{12}$	Anemia macrocítica, megaloblástica (v. cap. 8)
Anemia perniciosa	Enfermedad autoinmune en la que se forman anticuerpos contra el factor intrínseco, impidiendo la absorción de la vitamina $B_{12}$ ; el resultado es el déficit de $B_{12}$ y de ácido fólico (v. cap. 8)
Déficit de vitamina C	La vitamina C se requiere para la absorción del $Fe^{2+}$ (v. fig. 8.42)
Anemia hemolítica	Déficit de enzimas de los hematíes como, por ejemplo, la piruvato cinasa o la G6PDH (v. cap. 2)
Intoxicación por plomo	El plomo inhibe tres enzimas de la síntesis del hemo, por lo que se produce anemia (v. cap. 6)

Fig. 9.3 Causas metabólicas de anemia.

Tipos de diabetes mellitus	
Tipo	Notas
Diabetes mellitus:	Incidencia global de aproximadamente el 2% en el mundo occidental
Diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente)	Los pacientes suelen tener menos de 25 años
Diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente)	Los pacientes suelen ser mayores de 25 años y con frecuencia son obesos
Intolerancia a la glucosa	Afecta a alrededor del 5% de la población; estos pacientes tienen más posibilidades de desarrollar diabetes al hacerse más viejos
Diabetes secundaria	Bien debida a daño pancreático, como pancreatitis crónica, hemocromatosis o enfermedad de Wilson, o bien a enfermedad endocrínológica, como acromegalia o síndrome de Cushing
Recuerda que recientemente se ha descrito una nueva categoría de glucemia alterada en ayunas ( $>6$ mmol/l)	

Fig. 9.4 Tipos de diabetes mellitus.



Hidden page

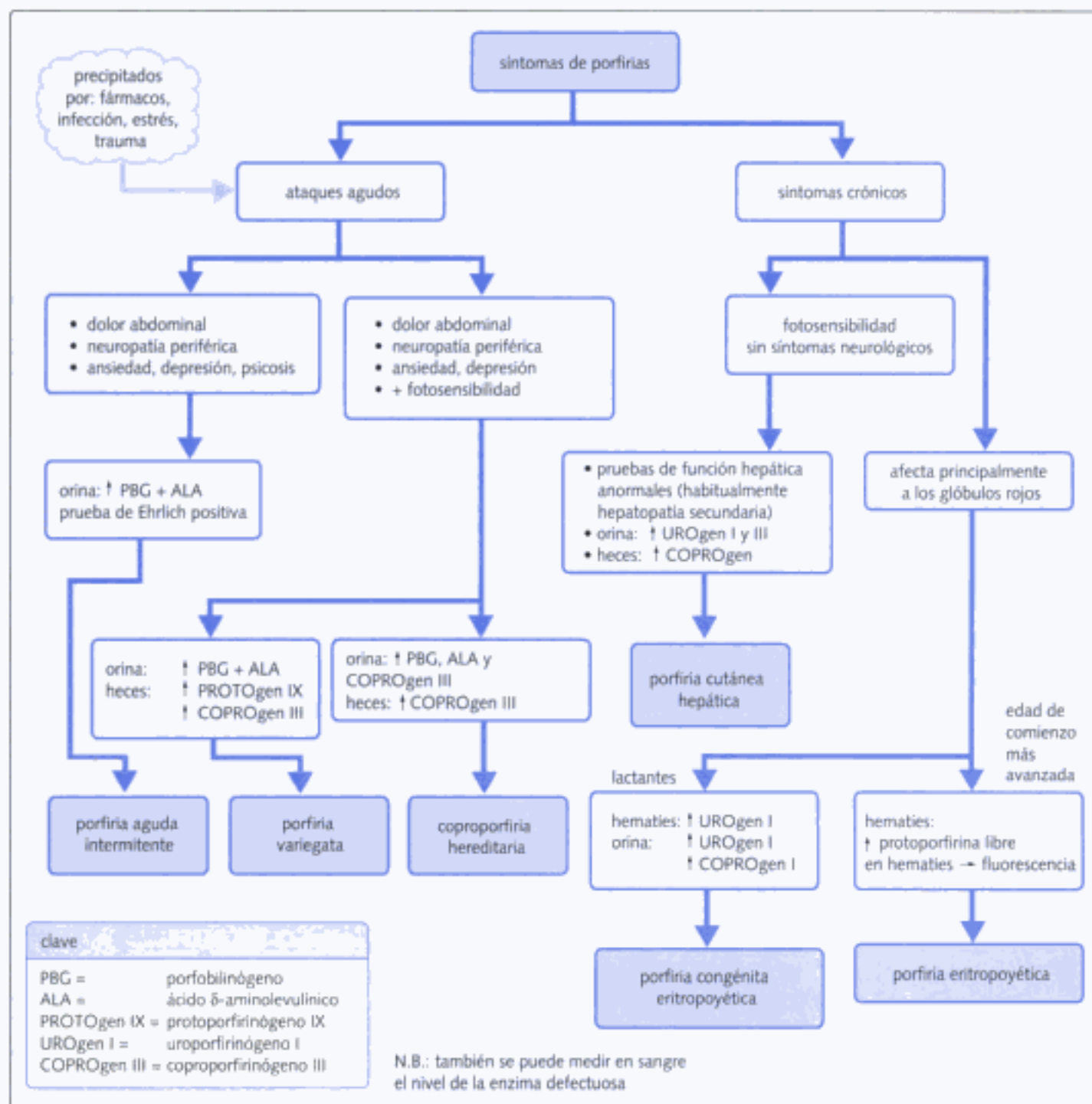


Fig. 9.6 Enfoque diagnóstico de los síntomas de las porfirias.

## Síntomas de gota

La gota inicialmente se presenta como ataques agudos y recurrentes de artritis, que normalmente afectan a una sola articulación (monoartropatía). El paciente se queja de tener la articulación, habitualmente en un dedo gordo del pie, caliente, hinchada y muy dolorosa. Finalmente, los ataques no pueden resolverse del todo y hay síntomas de manera persistente debido a la deposición permanente de cristales de ácido úrico, produciendo una gota tofácea crónica. La persistencia de los síntomas también

puede deberse a la presencia de cálculos renales, que pueden causar dolor abdominal o cólicos nefríticos. Los diagnósticos diferenciales más comunes para los síntomas agudos de gota son el traumatismo y la infección (fig. 9.7).

## Síntomas de déficit de vitaminas

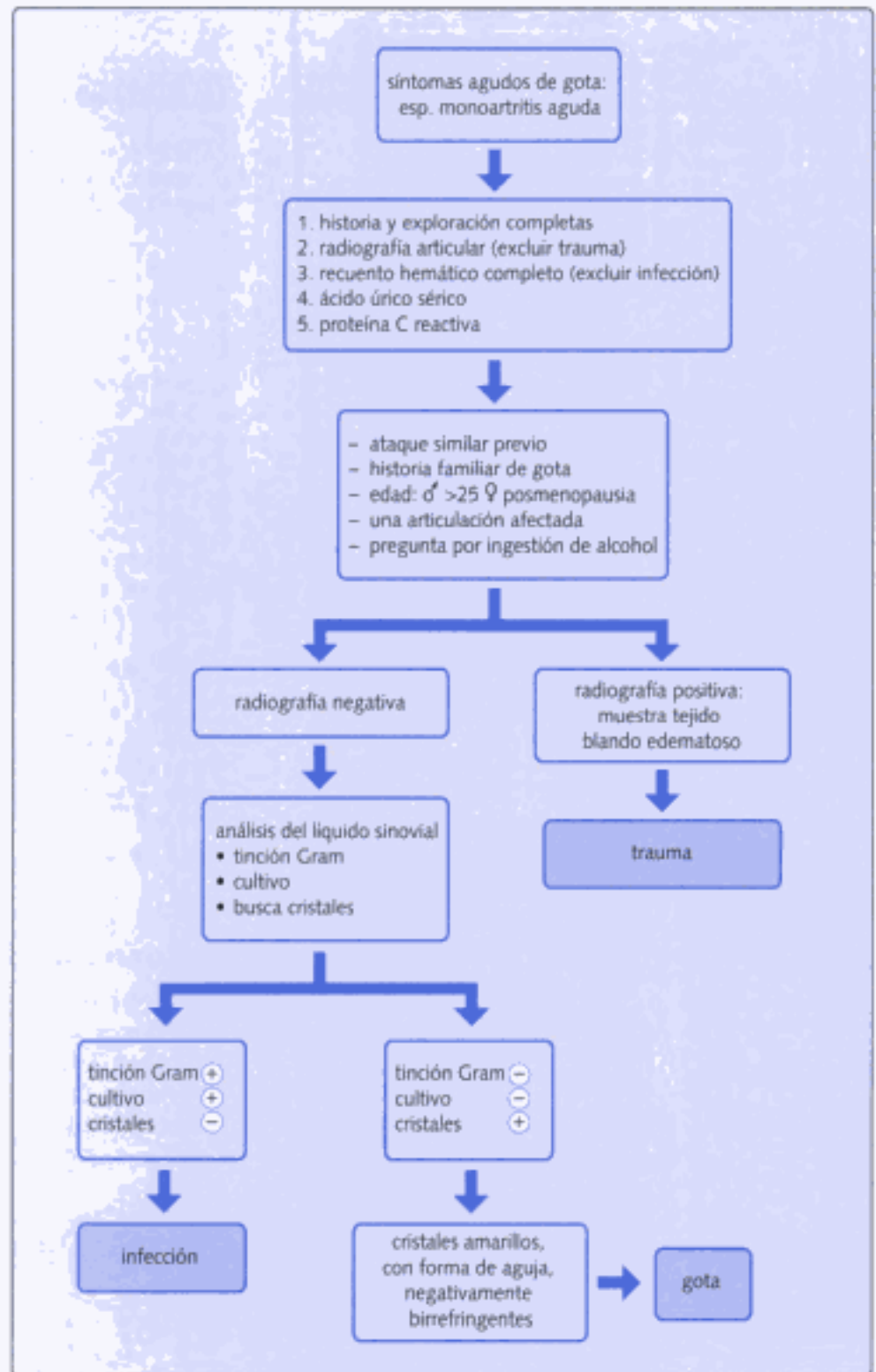
### Vitaminas liposolubles: A, D, E y K

En el capítulo 8 se tratan a fondo los síntomas y signos de cada déficit vitamínico en particular, por lo





**Fig. 9.7** Enfoque diagnóstico simplificado de la gota.



que sólo los abordaremos brevemente aquí (fig. 9.8). Las causas generales de déficit son:

- Menor ingestión, que puede deberse a malnutrición generalizada, principalmente en países en vías de desarrollo; a una mala dieta, vista comúnmente en ancianos y personas recluidas en sus domicilios en países desarrollados, y a dietas vegetarianas estrictas que carecen específicamente de vitamina D.

- Malabsorción de grasas debida, por ejemplo, a enfermedades del hígado y de las vías biliares o a su obstrucción, lo que implica que no se dispone de sales biliares para facilitar la absorción.

El déficit de vitamina E es muy raro.

### Vitaminas hidrosolubles (B y C)

En la figura 9.9 pueden verse los síntomas de los déficit de las vitaminas B y C.



Diagnóstico diferencial de las enfermedades por déficit de vitaminas liposolubles	
Déficit de vitamina	Diagnóstico diferencial
<b>Vitamina A:</b> ceguera nocturna y queratomalacia	Otras causas de cambios degenerativos visuales, como infecciones tales como sífilis, gonorrea, clamidias en recién nacidos (raro)
<b>Vitamina D:</b> raquitismo u osteomalacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de <math>\text{Ca}^{2+}</math></li> <li>• enfermedad renal, que produce ↓ actividad de la 1-<math>\alpha</math> hidroxilasa</li> <li>• enfermedad hepática, que produce ↓ actividad de la 25-<math>\alpha</math> hidroxilasa</li> </ul>
<b>Vitamina K:</b> aumento de las hemorragias, problemas de coagulación (en recién nacidos causa la enfermedad hemorrágica del recién nacido)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trastornos de coagulación hereditarios, como la hemofilia o la enfermedad de von Willebrand</li> <li>• tratamiento anticoagulante: warfarina/dicumarol</li> <li>• tratamiento antibiótico que destruye las bacterias intestinales productoras de vitamina K</li> </ul>

Fig. 9.8 Diagnóstico diferencial de las enfermedades por déficit de vitaminas liposolubles.

Síntomas de déficit de minerales	
Síntomas	Causa
<b>Déficit de hierro:</b> anemia (síntomas de anemia reseñados anteriormente)	Puede deberse a: ↓ ingestión dietética ↓ absorción causada por: ↑ Fosfatos y fitatos en dieta o déficit de vitamina C ↑ pérdida sanguínea, aguda o crónica ↑ requerimiento: periodos de crecimiento
<b>Déficit de calcio</b> (y fosfato): <ul style="list-style-type: none"> <li>• en niños: raquitismo; se presenta con huesos blandos, fácilmente deformables, talla baja y estancamiento del desarrollo</li> <li>• en adultos: osteomalacia («huesos lábiles»)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ ingestión dietética</li> <li>• secundario a déficit de vitamina D: la vitamina D es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fosfato (v. cap. 8)</li> <li>• malabsorción intestinal</li> <li>• insuficiencia renal</li> <li>• hipotiroidismo</li> </ul>
<b>Déficit de yodo:</b> bocio puede llegar a dar síntomas de hipotiroidismo: cansancio, ganancia de peso, anorexia, intolerancia al frío, estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoinmune: tiroiditis de Hashimoto</li> <li>• tras cirugía por hipertiroidismo</li> </ul>

Fig. 9.10 Síntomas de déficit de minerales.

Síntomas de déficit de las vitaminas hidrosolubles	
Déficit de la vitamina	Síntomas principales
<b>Vitamina B<sub>1</sub>-tiamina</b> beriberi húmedo	Edema, taquicardia, respiración entrecortada y otros signos de insuficiencia cardíaca (v. fig. 8.25)
Beriberi seco	Neuropatía periférica ascendente: inicialmente debilidad y entumecimiento de piernas que asciende para afectar a tronco, brazos y finalmente cerebro
Síndrome de Wernicke-Korsakoff	Confusión, ataxia, oftalmoplejia y neuropatía periférica
<b>Déficit de niacina:</b> pelagra	3 «des»: dermatitis, demencia y diarrea
<b>Vitamina B<sub>6</sub>:</b> pelagra secundaria	Muy rara
<b>Vitamina B<sub>12</sub>:</b> anemia macrocítica megaloblástica	Véase anteriormente «síntomas de anemia»
<b>Folato:</b> anemia macrocítica megaloblástica	Véase anteriormente «síntomas de anemia»
<b>Vitamina C:</b> escorbuto	Mala cicatrización anemia microcítica hipocrómica enciás edematosas, dolorosas, esponjosas, con sangrado

Fig. 9.9 Síntomas de déficit de las vitaminas hidrosolubles.

## Síntomas de déficit de minerales

En el capítulo 8 se estudian con detalle los síntomas y signos de cada déficit mineral particular. En la figura 9.10 se ofrecen los síntomas de las alteraciones deficitarias minerales más importantes. El diagnóstico diferencial está sesgado hacia las causas metabólicas.



- ¿Qué síntomas clínicos te llevarían a sospechar una anemia?
- Un varón obeso de 55 años desarrolló una diabetes hace 2 años, que en este momento se controla con inyecciones de insulina. ¿Qué tipo de diabetes padece?
- Describe los cinco signos clínicos asociados con el hipotiroidismo.
- ¿Cuáles son las causas de osteomalacia?
- ¿Cómo explorarías una articulación del pie inflamada?



Hidden page

Hidden page



Hidden page



calma y la educación, buscar la empatía con el paciente y disculparte en caso necesario. Si todo lo demás falla, explícale con tranquilidad que no estás sacando nada en claro y que volverás más tarde.

### Habilidades de comunicación no verbal

Una gran parte de nuestra «banda» de comunicación no es verbal e incluye la postura corporal, la expresión facial, los movimientos oculares y los gestos; nosotros tenemos conciencia de algunos de ellos, pero la mayoría son inconscientes. Los gestos no verbales son importantes en la clínica, tanto para establecer la relación con el paciente como para comprender su enfermedad.

Los siguientes puntos te pueden ser útiles al realizar una consulta:

- Siéntate con el paciente de forma que tus ojos queden a nivel de los suyos y no interpongas una mesa ni otro obstáculo entre vosotros. Mantente a una distancia cómoda y trata de mirarle al hablar. Cuando escribas trata de estar cómodo, a veces arrodillado al lado de la cama es la mejor opción.
- Mantén un buen contacto ocular, aunque el paciente no lo haga.
- Utiliza formas de comunicación no verbales al escuchar y anima al paciente, asintiendo, sonriendo o incluso riendo en los momentos adecuados, ya que esto relaja al paciente. ¡Sonreír es muy importante!
- Merece la pena ensayar estas sesiones con tus amigos antes del examen, para que te comenten posibles hábitos nerviosos de los que no tengas conciencia.

### Habilidades de comunicación verbal

Las cosas que decimos y cómo las decimos. Es importante que el paciente se tranquilice durante la consulta, aunque con frecuencia resulta más fácil decirlo que conseguirlo, ya que los pacientes suelen mostrar una lógica preocupación por su situación clínica. Las siguientes habilidades son importantes:

- SIEMPRE se debe comprobar en primer lugar la identidad del paciente, explicarle quién eres y conseguir su consentimiento para realizar la anamnesis.
- Busca la empatía con el paciente, tratando de comprender su punto de vista y no confundiendo esta actitud con simpatía. Es perfecto emplear frases como «ya entiendo» o «eso le debió resultar terrible» cuando el paciente refiere su historia.

- Utiliza preguntas abiertas, como: ¿por qué ha venido hoy al médico? o ¿está preocupado por algo más? Siempre debes preguntar como los médicos antiguos: ¿cómo se siente en general?, ya que te sorprenderá lo que aprenderás de las respuestas. Es una buena idea dejar que el paciente hable con libertad durante 1 minuto, antes de centrar la anamnesis con preguntas cerradas, como ¿le duele cuando respira?
- Evita las preguntas «dirigidas», que conducen al paciente hacia la contestación que debe dar. Así, puedes comparar: ¿se le va el dolor hacia algún sitio? con ¿le baja el dolor por el brazo izquierdo?
- Utiliza formas de comunicación verbales, como «ya veo» o «ya entiendo» para mantener el flujo de la conversación.
- Comprueba que has comprendido lo que el paciente te ha contado, resumiéndoselo.
- Utiliza un lenguaje sencillo evitando la jerga médica. Refleja la terminología utilizada por el paciente para sus síntomas y diagnóstico, según sea apropiado.

### Objetivos en la consulta

Es importante que hagas un esquema mental de los objetivos que te has marcado en una consulta con un paciente, sobre todo si forma parte del examen. Es fundamental practicar esta habilidad en las plantas, pero también puedes recurrir a escenarios falsos con tus amigos en el grupo de estudio si te falta tiempo. También te puede ser útil este tipo de lista para los exámenes de respuesta corta escritos u orales. Por ejemplo:

- Preséntate y establece una relación con el paciente.
- Averigua el motivo de consulta del paciente.
- Averigua qué piensa el paciente del problema y si tiene alguna teoría sobre su causa.
- ¿Qué espera el paciente de esta consulta, qué quiere de ti?
- Analiza el problema con la anamnesis y la exploración para poder pedir más pruebas o decidir el tratamiento.
- Explica tus hallazgos al paciente y dale planes lo más claro posible.
- Da al paciente tiempo para que reaccione ante esta información.
- Comprueba que el paciente entiende lo que le dices.
- Pregunta al paciente si se siente descontento por algo.
- Dale bibliografía, folletos, para que se los pueda llevar a casa.



Hidden page



Valoración de la palidez y la ictericia, junto con sus causas metabólicas subyacentes		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
<b>Palidez:</b> Observa la coloración de la piel N.B.: la mejor manera de valorar la palidez es observar la conjuntiva de los ojos (v. fig. 10.9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>el color normal de la piel varía según el grosor de la misma, la circulación y la pigmentación</li> <li>la palidez puede ser normal en algunos pacientes, mientras que en otros indica anemia</li> </ul> N.B.: mal indicador de anemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>anemia por déficit de hierro</li> <li>el déficit de B<sub>12</sub>/ácido fólico, secundario a menudo a anemia perniciosa, da a la piel un color pálido-limón como consecuencia de la anemia y de la mayor hemólisis</li> </ul>
<b>Ictericia:</b> Observa el color de la piel N.B.: la mejor manera de valorar la ictericia es observar las escleróticas de los ojos (v. fig. 10.9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>el color amarillento de la piel es un indicador poco sensible de ictericia leve a moderada</li> <li>cuando la ictericia es grave, la piel se vuelve amarillo-verdosa</li> </ul>	Tres causas básicas de ictericia: <ul style="list-style-type: none"> <li>prehepática: anemia hemolítica, p. ej., en el déficit de G6PDH</li> <li>hepatocelular: problemas en el propio hígado, p. ej., hepatitis viral, sobredosis de paracetamol</li> <li>obstructiva: obstrucción del conducto biliar por cálculos biliares o carcinoma en la vesícula biliar, o carcinoma en la cabeza del páncreas</li> </ul>

Fig. 10.2 Valoración de la palidez y de la ictericia, junto con sus causas metabólicas subyacentes.

Valoración de la dificultad respiratoria y su significado metabólico en la diabetes		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Observar frecuencia respiratoria, ritmo y profundidad de la respiración	<ul style="list-style-type: none"> <li>hiperventilación</li> <li>«respiración de Küssmaul»: respiración profunda, suspirante, con frecuencia respiratoria rápida</li> <li>el aliento con olor a acetona aumenta las sospechas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acumulación de cuerpos cetónicos → acidosis metabólica</li> <li>compensación respiratoria → hiperventilación</li> <li>sin tratar → cetoacidosis diabética grave (v. cap. 7)</li> <li>también se observa en la uremia</li> </ul>

Fig. 10.3 Valoración de la dificultad respiratoria y su significado metabólico en la diabetes.

## Palidez o ictericia

La palidez suele asociarse con anemia. La ictericia se refiere a la pigmentación amarillenta de la piel o las escleróticas por un aumento del nivel de bilirrubina del plasma. La ictericia tiene muchas causas, que a menudo se clasifican en tres principales: prehepática, en la que existe un exceso de bilirrubina, debido por ejemplo a un aumento de la hemólisis; hepatocelular, en la que la función celular del hígado está reducida, como sucede en las infecciones virales, y poshepática, o ictericia obstruktiva. La palidez y la ictericia son síntomas frecuentes que tienen una serie de posibles causas (fig. 10.2). Sin embargo, la mejor manera de apreciarlas es observando los ojos (v. fig. 10.9).

## Dificultad respiratoria

Suele valorarse mejor en la inspección (fig. 10.3).

## Temblores

Los cuatro temblores habituales son (fig. 10.4):

- Temblor esencial o fisiológico.
- Temblor de aleteo (retención de CO<sub>2</sub> o hepatopatía crónica).
- De reposo, el «rodar píldoras o contar monedas» del parkinsonismo.
- Temblor intencional de la enfermedad cerebelosa.



Menciona los cuatro signos principales observados en la inspección general. Aprende a interpretar cada uno de ellos, así como las posibles causas metabólicas subyacentes. Recuerda que sólo son guías aproximadas de la enfermedad.





**Fig. 10.4** Valoración de los temblores y de su significado en relación a las enfermedades metabólicas.

Valoración de los temblores y de su significado en relación con las enfermedades metabólicas		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
El paciente mantiene los brazos extendidos apuntando al frente y con las manos planas  Coloca un trozo de papel sobre ellas	Mira si el papel aletea → temblor presente	<b>Temblor esencial:</b> Por lo general, temblor asociado con ansiedad, ↑ cafeína y ↑ ejercicio También se aprecia en: hipoglucemia, alcohólicos, pacientes tirotoxicos (hipertiroides) y en la enfermedad de Wilson
Pide al paciente que mantenga los brazos estirados con las muñecas hiperextendidas	Observa el movimiento de aleteo de las manos	<b>Temblor de aleteo:</b> retención de $\text{CO}_2$ producida por la hiperventilación puede aparecer en diabéticos
Prueba dedo-nariz	El temblor surge con el movimiento asociado con lesiones cerebelosas	<b>Temblor intencional:</b> se observa en alcohólicos crónicos con el síndrome de Wernicke-Korsakoff

Principales signos metabólicos observados al explorar las manos		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Uñas:	<b>Dedos en palillo de tambor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pérdida del ángulo entre la uña y el lecho ungueal</li> <li>• la uña subyacente se nota blanda, fluctuante y «edematosa»</li> <li>• aumento de la curvatura en todas direcciones</li> </ul> <b>Coiloniquia</b> uñas quebradizas en forma de cuchara, puede haber crestas	Cirrosis hepática causada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemocromatosis (↑ hierro)</li> <li>• enfermedad de Wilson (↑ cobre)</li> <li>• enfermedades de depósito de glucógeno (muy raras)</li> <li>• alcohol</li> </ul> Anemia por déficit de hierro
Palmas:	<b>Eritema palmar</b> enrojecimiento de las palmas, que indica circulación hiperdinámica	Cirrosis hepática, causada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• incremento de alcohol, hierro o cobre</li> <li>• tirotoxicosis</li> </ul>

**Fig. 10.5** Principales signos metabólicos observados al explorar las manos.

## Miembros

### Manos

Hay una serie de signos en las manos y las uñas que indican la enfermedad metabólica subyacente y que suelen ser sutiles (fig. 10.5). Los dedos en palillo de tambor que se ven en la figura 10.6 pueden indicar cirrosis hepática debida a una serie de causas, algunas de las cuales se citan en la figura 10.5. Sin embargo, la causa más frecuente es la enfermedad pulmonar supurativa o la endocarditis infecciosa, que siempre deben ser las primeras a considerar en el diagnóstico

diferencial. También pueden ser congénitos. Recuerda los xantomas tendinosos de las hipercolesterolemias (v. más adelante).

### Extremidades

La exploración de las extremidades en busca de enfermedades metabólicas subyacentes podemos dividirla en dos partes: valoración del aporte vascular (fig. 10.7) y valoración de los problemas de piel y articulaciones que se asocian con estas enfermedades (fig. 10.8). También se deben controlar los pulsos periféricos.

Hidden page





**Fig. 10.8** Principales signos metabólicos que se observan al explorar las extremidades: problemas de piel y articulaciones asociados con enfermedad metabólica.

Principales signos metabólicos que se observan al explorar las extremidades		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
<b>Lesiones cutáneas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• úlceras cutáneas isquémicas</li> <li>• observa la posición, el tamaño, la sensibilidad, los bordes y si hay cualquier tipo de secreción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aparecen habitualmente en zonas de presión: puntas de los dedos de pies y manos</li> <li>• dolorosas</li> <li>• la secreción suele consistir en suero o pus, rara vez teñida de sangre, debido a la dificultad para el aporte vascular</li> <li>• los tejidos de alrededor aparecen pálidos y fríos</li> </ul>	Daño isquémico en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes</li> <li>• aterosclerosis</li> </ul>
Úlceras neuropáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aparecen habitualmente en áreas de presión</li> <li>• indoloras (por la falta de sensibilidad)</li> <li>• los tejidos colindantes están sanos merced al buen aporte vascular</li> </ul>	Lesión de los nervios periféricos: complicación crónica de la diabetes
Gangrena: tejido muerto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aparece habitualmente en las extremidades y en puntos de presión tejido marrón/negro</li> <li>• indoloro e insensible</li> </ul>	Daño isquémico
Xantomas tendinosos: buscar sobre todo en el tendón de Aquiles y en los extensores de los dedos en el dorso de la mano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depósitos grasos en los tendones que tienden a engrosarse</li> <li>• pueden aparecer depósitos de grasa en los pliegues de la palma de la mano, denominados xantomas palmares</li> </ul>	Característico de las hiperlipemias (v. cap. 4)
Tofos gotosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depósitos de cristales de ácido úrico alrededor de las articulaciones, tendones y cartílagos de los lóbulos de las orejas</li> <li>• causan decoloración amarillenta de la piel adyacente</li> </ul>	Gota
<b>Problemas articulares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• artropatía</li> <li>• observa las articulaciones en busca de signos inflamatorios, sobre todo en el primer dedo del pie</li> </ul>	Articulación dolorosa, roja, caliente, inflamada comienzo agudo	Gota aguda pseudogota

## Cabeza y cuello

### Cara

Hay una serie de enfermedades metabólicas y nutricionales que determinan signos clínicos evidentes en la cara. Para facilitar el estudio, los signos se dividen en los que afectan a los ojos (fig. 10.9), a los labios y a la boca (fig. 10.10).

### Cuello

Con la excepción del déficit de yodo y la enfermedad tiroidea, muy pocas enfermedades metabólicas y nutricionales se manifiestan con signos en el cuello.

### Enfermedad tiroidea

Se examina el cuello del paciente y se le pide que trague, observando por lo general un bocio (aumento difuso de la glándula tiroidea) prominente. Sin embargo, los bocios también pueden acompañar a otras enfermedades tiroideas, como la enfermedad de

Graves o la tiroiditis de Hashimoto. Todas las masas tiroideas ascienden al tragar porque están unidas a la tráquea.



En tu carrera clínica te encontrarás con «tumores» al explorar los sistemas orgánicos. Es fundamental que conozcas las características útiles para diferenciar los distintos tumores, desde una hernia benigna hasta un tumor maligno. Define, para cada tumor, la localización, el tamaño, la forma, la superficie, el color, la temperatura, la sensibilidad, los bordes, la composición, la reductibilidad y la situación de los tejidos que lo cubren y los adyacentes.



Observación de los ojos para buscar signos asociados con enfermedad metabólica		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
<b>Ictericia:</b> observa el color de la esclerótica	La decoloración amarillenta de la esclerótica es un indicador de ictericia más sensible que el color de la piel (las escleróticas amarillean antes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• enfermedad hepática</li> <li>• anemia hemolítica ([p. e], debida a déficit de G6PDH o de piruvato cinasa); v. cap. 2)</li> </ul>
<b>Anemia:</b> observa el color de la conjuntiva (tira del párpado inferior hacia abajo)	Color pálido/rosado N.B.: el mejor método para buscar la anemia es por el color de las membranas mucosas, en especial la conjuntiva (también la mucosa bucal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pérdida aguda de sangre/infección</li> <li>• déficit de hierro/B<sub>12</sub>/folato</li> <li>• anemia perniciosa</li> <li>• anemia hemolítica</li> <li>• hipotiroidismo</li> </ul>
<b>Xantelasma:</b> busca bultos grasos amarillentos en la piel de los párpados	Masas grasas amarillas confinadas en la piel no dolorosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• puede indicar o no una dislipemia (v. cap. 4)</li> </ul>
<b>Arco senil:</b> arco corneal	Observa un borde blanco alrededor del límite externo del iris, debido al depósito de colesterol esclerosos en córnea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• habitual en ancianos</li> <li>• significativo en pacientes &lt;35 años, ya que puede indicar hiperlipemia, como la hiperlipemia familiar o la hiperlipemia combinada familiar (v. cap. 4)</li> </ul>
<b>Anillos de Kayser-Fleischer:</b> examina la unión esclerocorneal para buscar el anillo	Anillo verde-marrón originado por el depósito de cobre en la periferia de la córnea	Enfermedad de Wilson: sobrecarga de cobre (cap. 8)
Observa la córnea y la conjuntiva por si existen sequedad y ulceración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sequedad y ulceración: xeroftalmia</li> <li>• placas blancas en la conjuntiva: manchas de Bitot</li> <li>• tejido cicatricial opaco: queratomalacia y cataratas</li> </ul>	Todas se deben a déficit de vitamina A
Progresivo deterioro de la visión	Pérdida de agudeza visual y cataratas →	Diabetes mellitus N.B.: en recién nacidos, las cataratas pueden ser consecuencia de la galactosemia (cap. 2)

**Fig. 10.9** Observación de los ojos para buscar signos asociados con enfermedad metabólica.

Observación de boca y lengua en busca de signos asociados con enfermedad metabólica		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Observa el color de los labios y la lengua	Cianosis central: color púrpura-azulado por exceso de metahemoglobina en los tejidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perfusión inadecuada de los tejidos, metahemoglobinemia</li> <li>• dado que la metahemoglobina no puede transportar oxígeno se produce una mala perfusión tisular y cianosis (v. cap. 3)</li> </ul>
Observa el color de la lengua y los cambios atroficos	Glositis (lengua roja, lisa, dolorosa): pérdida de papilas filiformes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• déficit de hierro/folato/B<sub>12</sub></li> <li>• otros déficit de vitaminas B: niacina, B<sub>6</sub> piridoxina</li> </ul>
Estomatitis angular: observa los ángulos de la boca en busca de cortes e infección	Estomatitis angular: ángulos de la boca inflamados, agrietados las grietas pueden infectarse con <i>Candida albicans</i>	Frecuente en ancianos por deficiencias de hierro o de vitaminas del grupo B

**Fig. 10.10** Observación de boca y lengua en busca de signos asociados con enfermedad metabólica.





**Fig. 10.11** Exploración del aparato respiratorio en la enfermedad metabólica.

Exploración del aparato respiratorio en la enfermedad metabólica		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Signos de sufrimiento respiratorio	Por ejemplo, taquipnea, uso de los músculos respiratorios accesorios, erupción nasal y recesión esternal	En la inanición, la grave emaciación muscular puede acabar debilitando el diafragma, dando lugar a sufrimiento respiratorio y la muerte
Forma de la pared torácica	<ul style="list-style-type: none"> <li>tórax de pichón, en quilla o <i>pectus carinatum</i>: esternón prominente, acompañado a menudo de retracción hacia dentro de las costillas reblandecidas a lo largo de la unión con el diafragma; surco de Harrison</li> <li>rosario raquíptico: expansión o protuberancia de las costillas en las uniones costocóndrales</li> </ul>	Raquitismo en niños
Cianosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>cianosis central: observa el color púrpura-azulado de los labios</li> <li>cianosis periférica: observa el color púrpura-azulado de las extremidades (dedos de las manos y los pies) causado por el mayor nivel de sangre desoxigenada</li> </ul>	<p>Metahemoglobinemia (v. fig. 10.10)</p> <p>Perfusión inadecuada de los tejidos causada por enfermedad vascular periférica, observada en diabetes y dislipemias</p>
Frecuencia respiratoria: ¿es la ventilación durante un minuto rápida o trabajosa? normal 15-20/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>hiperventilación</li> <li>respiración de Küssmaul profunda</li> <li>aliento con olor a cuerpos cetónicos</li> <li>deshidratación grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidosis metabólica en diabéticos, que da lugar a cetoacidosis diabética</li> <li>la compensación respiratoria por la acidosis produce hiperventilación</li> </ul>

## Tórax

El tórax se divide en los aparatos respiratorio y cardiovascular.

### Aparato respiratorio

Muy pocas enfermedades metabólicas dan lugar a signos respiratorios obvios, de modo que aquí sólo se incluye un breve comentario.

#### Comprueba la lista para la exploración del aparato respiratorio

Sólo es un breve listado para ayudarte a empezar.

- Preséntate.
- El paciente debe desvestirse de cintura para arriba, de modo que quede expuesta la parte apropiada del cuerpo.
- Coloca al paciente de forma que esté cómodo y en el ángulo de exploración correcto (45° para la exploración respiratoria y cardiovascular).
- Observa cualquier dificultad respiratoria, el nivel de conciencia, la expansión (¿es uniforme en ambos lados?), taquipnea, etc.

Comienza cualquier exploración observando las manos del paciente y sigue por los brazos hasta la cabeza, el cuello y, hacia abajo, el tórax. Recuerda que la exploración de cualquier sistema sigue una secuencia determinada: observación (fig. 10.11), palpación, percusión y auscultación (fig. 10.12).

### Aparato cardiovascular

Como sucede en el aparato respiratorio, pocas enfermedades metabólicas se manifiestan con signos cardiovasculares. Sin embargo, la anemia de cualquier origen puede acabar produciendo shock e insuficiencia cardíaca.

#### Percusión

La percusión puede ayudarte a diagnosticar la hepatomegalia, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca.

#### Observación y palpación

En la figura 10.13 se citan los signos metabólicos que pueden observarse durante una exploración cardiovascular.



Auscultación del sistema respiratorio		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Sonidos respiratorios	↓ sonidos respiratorios	En obesos pueden ser difíciles de oír
Crepitantes/roncus	Edema pulmonar, a menudo por insuficiencia cardíaca	La insuficiencia cardíaca puede ser secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia por déficit de hierro/folato/B<sub>12</sub>/vitamina C</li> <li>• kwashiorkor</li> </ul>

**Fig. 10.12** Auscultación del sistema respiratorio: signos metabólicos.

Signos clínicos que se pueden observar durante una exploración cardiovascular		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Signos de shock e insuficiencia cardíaca	Palidez, taquicardia, soplos cardíacos y cardiomegalia; sin tratamiento, progresa a insuficiencia cardíaca	Anemia grave (hemoglobina <8 g/dl) causas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pérdida de sangre</li> <li>• déficit de hierro/folato/B<sub>12</sub></li> <li>• crisis hemolítica aguda</li> <li>• hipotiroidismo</li> </ul>
Latido del ápex	Visible en la inspección	En individuos delgados, emaciados
Latido del ápex no palpable	Se aprecia normalmente en el quinto espacio intercostal, línea medioclavicular	Obesidad
Latido del ápex desplazado	Insuficiencia cardíaca → cardiomegalia	Anemia de cualquier causa kwashiorkor hipercalcemia

**Fig. 10.13** Signos clínicos que se pueden observar durante una exploración cardiovascular.

## Auscultación

La anemia de cualquier causa puede producir un leve soplo sistólico de eyección. En la insuficiencia cardíaca se puede oír un tercer tono. Comprueba la lista relativa a la técnica de auscultación:

- Comienza siempre por el ápex.
- ¿Se escuchan dos tonos cardíacos? El primero se debe al cierre de las válvulas mitral y tricúspide. El segundo, al cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. Ausculta las cuatro áreas (mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar).
- Escucha por si existen un tercer y cuarto tonos.
- Escucha si hay soplos, que se deben a turbulencias del flujo sanguíneo. Se clasifican en sistólicos, diastólicos o continuos, dependiendo del momento del ciclo cardíaco en que aparezcan.
- Ausculta las arterias carótida, renal y femoral en busca de ruidos, que indicarían flujo sanguíneo turbulento causado por estenosis de las mismas;

se escuchan en pacientes con aterosclerosis diseminada.

## Abdomen

La mayoría de enfermedades metabólicas que producen signos clínicos en el abdomen lo hacen por el excesivo depósito de un metabolito o nutriente en determinados órganos, por ejemplo, el hígado, en las arterias o en la piel. Ello interfiere en el correcto funcionamiento del órgano. Por ejemplo:

- En la hemocromatosis se deposita hierro en el hígado, lo que da lugar a cirrosis hepática.
- En las enfermedades de depósito de glucógeno, el depósito del mismo en el hígado causa hepatomegalia.
- En la aterosclerosis el depósito de grasa en las paredes de las arterias da lugar a la formación de placa aterosclerótica; se pueden auscultar soplos en las arterias renales y carótida. Los aneurismas



Hidden page

Hidden page





**Fig. 10.17** Signos clínicos que pueden detectarse en la auscultación del abdomen, junto con sus causas metabólicas subyacentes.

Signos clínicos que pueden detectarse en la auscultación del abdomen, junto con sus causas metabólicas subyacentes		
Exploración física	Síntomas y signos	Posible diagnóstico
Sonidos intestinales	Ausentes si existe obstrucción mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ileo paralítico</li> <li>• cálculos biliares</li> </ul>
Soplos	Se escucha a lo largo del trayecto de la aorta, por lo general sobre las arterias femorales y renales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aneurisma de la aorta</li> <li>• estenosis de la arteria renal</li> <li>• enfermedad vascular periférica, por ejemplo, en pacientes con diabetes o dislipemias</li> </ul>



- Menciona dos o tres signos clínicos observados en las manos y las uñas, así como sus posibles causas metabólicas.
- Cita cuatro enfermedades metabólicas importantes que producen lesiones en la piel o en las articulaciones de los miembros. Describe los tipos de lesiones.
- Describe las características de las úlceras periféricas en la diabetes crónica.
- ¿Qué síntomas y signos son característicos de los tofos gotosos?
- Enumera los signos y síntomas de la cetoacidosis diabética.
- Enumera los signos clínicos que esperarías en un paciente con una hemoglobina de 7 g/dl.
- ¿Qué criterios se valoran al explorar una masa?
- Describe las causas metabólicas de la dificultad respiratoria y de la cianosis.
- Resume la exploración del abdomen de forma general.
- Describe las causas metabólicas de las arañas vasculares.







# 11. Pruebas complementarias

## Pruebas de rutina

Igual que en el capítulo de valoración clínica, este capítulo sólo aborda aspectos seleccionados de las pruebas complementarias importantes para las enfermedades metabólicas. No aspira a ser una descripción exhaustiva de las pruebas de laboratorio en la práctica clínica.

En esta sección se resumen los principales estudios que se utilizan a diario para valorar la función metabólica. Pueden dividirse en:

- Estudios de «primera línea», es decir, los más solicitados.
- Estudios de «segunda línea» y pruebas especiales.

Date cuenta de que las pruebas hematológicas y bioquímicas no se deben interpretar por separado, por ejemplo, para el diagnóstico de la anemia, ya que todas forman parte de una valoración global del paciente.

## Hematología

El estudio de primera línea más habitual es el recuento sanguíneo completo. Mide el número de células y los índices de la serie roja, el recuento de la serie blanca (incrementado en las infecciones) y las plaquetas. Entre las pruebas de «segunda línea» se incluyen el estudio de la coagulación y la valoración de los depósitos de hierro en la médula ósea (fig. 11.1).

## Química clínica

Las pruebas de primera línea incluyen las determinaciones sanguíneas de glucosa, pruebas de función hepática, urea y electrolitos (fig. 11.2). Las de segunda línea abarcan pruebas de función tiroidea, hemoglobina glicada, magnesio sérico, ferritina, folato y perfil lipídico y algunas pruebas más especializadas, como las determinaciones de vitaminas y oligoelementos, que se realizan en pacientes sometidos a nutrición parenteral total, o las pruebas para el diagnóstico específico de los defectos metabólicos en niños (fig. 11.3). Las determinaciones de los niveles hormonales en sangre son una parte importante de las pruebas bioquímicas. La determinación de la proteína C reactiva es fundamental para el diagnóstico y control de la infección.



Las figuras 11.1-11.3 deben servir de referencia: no necesitas aprender todos los valores de las diferentes enzimas. En cualquier examen o conjunto de resultados de análisis de sangre, se destacan los resultados anormales o bien se cita el rango normal.

## Orina

En orina se suelen determinar glucosa, proteínas y cuerpos cetónicos (tiras reactivas). Aunque no son tan sensibles como las pruebas de sangre, las de orina proporcionan un método de investigación rápido y fácil (fig. 11.4). Fíjate que las cetonas urinarias son importantes para el diagnóstico de la cetoacidosis diabética.

## Histopatología

Estos estudios sólo se realizan para confirmar un diagnóstico, por lo general tras haber llevado a cabo otras pruebas bioquímicas más sencillas (fig. 11.5) y en general se realizan a la vez que otras pruebas de imagen.

## Inmunopatología

En la figura 11.6 se ofrecen algunos ejemplos de investigaciones inmunopatológicas.

## Técnicas de imagen

Hay muchas técnicas de imagen médicas, desde las radiografías simples y las ecografías hasta la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones. En la figura 11.7 se ilustran algunos ejemplos.

Cualquier paciente que acuda para ser atendido requerirá probablemente una combinación de pruebas de primera línea. Por ejemplo:

- Recuento sanguíneo completo.
- Urea y electrolitos.
- Glucemia, que puede obtenerse en el momento, lo cual puede salvar una vida si el paciente está inconsciente o estuporoso: puede estar bebido o tener una hipoglucemia grave.
- Pruebas de función hepática.
- Si existe cualquier signo evidente de infección deben recogerse muestras de sangre y orina para cultivo y medir los niveles de la proteína C reactiva.





Investigaciones hematológicas		
Prueba	Rango normal	Bajo/alto
<b>Recuento sanguíneo completo</b>		
Hemoglobina g/dl	Hombres 13-18 Mujeres 11,5-16	Bajo: anemia Alto: policitemia
Recuento de células rojas ( $\times 10^{12}/l$ )	Hombres 4,5-6,5 Mujeres 3,9-5,6	Alto: policitemia Bajo: anemia
Volumen corpuscular medio (VCM)	76-96 fl	Bajo: «hematíe microcítico»: en anemia por déficit de hierro Alto: hematíe macrocítico: en déficit de $B_{12}$ /folato
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	27-32 pg	Bajo: déficit de hierro Alto: déficit de $B_{12}$ /folato
Recuento de reticulocitos	0,8-2%	Bajo: anemia por déficit de $Fe/B_{12}$ /folato talasemia Alto: anemia hemolítica
Depósitos de hierro en la médula ósea		Bajo: déficit de hierro Alto: talasemia anemia sideroblástica
<b>Estudios de coagulación:</b> • tiempo de protrombina • tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)	10-14 seg 35-45 seg	Ambos elevados: déficit de vitamina K el tiempo de protrombina es un buen indicador de la función hepática (capacidad de síntesis de proteínas)
<b>Sangre periférica</b>	Glóbulos rojos normocíticos, normocrómicos	Microcítico, hipocrómico: déficit de hierro Macroscítico: déficit de $B_{12}$ /ácido fólico Células falciformes: anemia de células falciformes Células «ampolla» irregulares: déficit de G6PDH (muy raro)

Fig. 11.1 Investigaciones hematológicas.

- Electrocardiograma y radiografía de tórax, si son necesarias.

## Investigación de la homeostasis de la glucosa

### Determinación de la glucosa en sangre

#### Utilidad

La medida de la glucemia se utiliza para confirmar o rechazar el diagnóstico de diabetes mellitus y para

monitorizar el control de la enfermedad en los pacientes diabéticos.

En la figura 11.8 se ofrecen los valores de referencia de la glucosa en sangre.

#### Prueba

Para calcular la glucosa en sangre se utilizan las reacciones de la glucosa oxidasa y la peroxidasa.

#### Método

La prueba se basa en la reacción catalizada por las enzimas glucosa oxidasa, peroxidasa y un sustrato de peroxidasa (un colorante). La glucosa oxidasa oxida a la glucosa presente en una muestra de sangre desproteinizada, dando gluconolactona y peróxido de hidrógeno. Éste reacciona con un colorante para formar un complejo coloreado cuya absorbancia se lee en un espectrofotómetro. En condiciones estándar, la cantidad de glucosa en la muestra de sangre es igual a la cantidad del producto coloreado formado. Las soluciones estandarizadas de glucosa se procesan al mismo tiempo para construir una curva de calibración. Por tanto, la cantidad de glucosa en la muestra de sangre puede leerse en la curva.

#### Ventajas

La prueba es específica para la glucosa. Una reacción enzimática semejante se consigue con las tiras reactivas comercializadas para automonitorizar la glucemia; estas tiras, junto con los reflectómetros, las utilizan los diabéticos en su casa, en especial los de tipo 1.

### Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)

#### Uso

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es un método de referencia para diagnosticar los trastornos de la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, la glucemia en ayunas aporta información parecida y se debe emplear primero. La PTOG se reserva para casos límite.

#### Método

Los pacientes deben asegurarse de que ingieren una dieta con una cantidad adecuada de carbohidratos durante los tres días anteriores. Ello asegura que las enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa estén presentes a niveles normales. Tras una noche de ayuno se toma una primera muestra, basal, determinándose la concentración de glucosa en sangre. A continuación se beben 250-300 ml de agua con 75 g de glucosa, midiéndose la glucosa en sangre cada 30 minutos durante las siguientes 2 horas. La concentración de glucosa en sangre se determina por el método de la glucosa oxidasa. Los pacientes deben





## Pruebas bioquímicas en sangre o suero de primera línea

Prueba	Rango normal	Bajo/alto
Glucosa en sangre basal	2,5-5,9 mmol/l	Bajo: hipoglucemia Alto: hipoglucemia → diabetes
Pruebas de función hepática		
AST ALT	<35 U/l <55 U/l	Alto: hepatitis cirrosis hígado graso
Fosfatasa alcalina (ALP)	<120 U/l (diferentes isoenzimas presentes en hígado, hueso, placenta e intestino)	Alto: obstrucción de la vía biliar o colestasis intrahepática; cirrosis
γ-glutamyl transferasa (GGT)	<80 U/l	Alto: alcohólicos enfermedad hepática obstructiva carcinoma de cabeza de páncreas  (Prueba poco específica de función hepática)
Bilirrubina total sérica	<22 μmol/l	Alto: enfermedad hepática anemia hemolítica anemia
Urea y electrolitos (U y E)		
Sodio	135-145 mmol/l	Alto: deshidratación Bajo: exceso de agua
Potasio	3,5-5,0 mmol/l	Alto: cetoacidosis diabética Insuficiencia renal diuréticos ahorradores de K <sup>+</sup> Bajo: pérdida renal o intestinal drenaje intestinal quirúrgico, vómitos, tratamiento con insulina de la cetoacidosis diabética, hiperaldosteronismo, diuréticos
Bicarbonato	22-32 mmol/l	Alto: alcalosis metabólica Bajo: acidosis metabólica
Urea	2,5-6,7 mmol/l	Alto: enfermedad renal estado catabólico
Creatinina	70 a ≤150 μmol/l	Alto: insuficiencia renal aumento de masa muscular, por ejemplo, atletas
(El perfil U y E también incluye el cloruro)		
Proteínas totales	60-80 g/l	Alto: mieloma
Albúmina	35-50 g/l	Bajo: hepatopatía crónica
Calcio	2,12-2,65 mmol/l	Bajo: déficit de vitamina D Alto: hipercalcemia
T <sub>4</sub> libre (tiroxina)	9-22 pmol/l	Alto: hipertiroidismo
T <sub>3</sub> libre (triyodotironina)	5-10,2 pmol/l	Bajo: hipotiroidismo
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	0,5-5,7 mU/l	Bajo: hipertiroidismo Alto: hipotiroidismo

**Fig. 11.2** Pruebas bioquímicas en sangre o suero de primera línea (AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa).



Pruebas bioquímicas en sangre o suero de segunda línea		
Prueba	Rango normal	Bajo/alto
Hierro sérico	13-32 $\mu\text{mol/l}$	Bajo: déficit de hierro Alto: hemocromatosis, talasemia
Capacidad total de fijación (TIBC) del hierro	42-80 $\mu\text{mol/l}$	Bajo: déficit de hierro
B <sub>12</sub> sérica	160-925 ng/l	Bajo: anemia perniciosa
Folato	4-18 $\mu\text{g/l}$	Bajo: embarazo, cáncer, fármacos, por ejemplo, metotrexato
Urato sérico	<0,48 mmol/l	Alto: hiperuricemia y gota
<b>Perfil lipídico:</b> Colesterol total Triglicéridos Colesterol de las HDL	<5 mmol/l 2 mmol/l >1 mmol/l	Alto: dislipemias, hepatopatía crónica
Vitamina D: 25-hidroxiCC 1,25-dihidroxiCC	37-200 nmol/l 60-108 pmol/l	Bajo: raquitismo u osteomalacia
Cobre Ceruloplasmina	12-25 $\mu\text{mol/l}$ 0,20-0,45 g/l	Alto: enfermedad de Wilson

Fig. 11.3 Pruebas bioquímicas en sangre o suero de segunda línea. CC, colecalciferol.

Ejemplos de pruebas histopatológicas	
Prueba	Resultados en las enfermedades metabólicas
Biopsia hepática	Enfermedad de Wilson: aumento de los depósitos de cobre que produce cirrosis hepática.  Hemocromatosis: el depósito de hierro puede originar cirrosis, que puede progresar a carcinoma hepatocelular
Análisis del líquido articular sinovial	Gota: se observan cristales de urato monosódico amarillos, en forma de aguja, no birrefringentes

Fig. 11.5 Ejemplos de pruebas histopatológicas.

Ejemplos de pruebas en orina	
Prueba	Resultados
Glucosuria	Alto: diabetes, embarazo, alteración tubular renal, disminución del umbral renal a la glucosa
Cetona	Alto: cetoacidosis diabética e inanición
Proteinuria	Alto: lesión renal e infecciones urinarias
Porfobilinógeno (PBG) y ácido $\delta$ -aminolevulínico (ALA)	Alto: porfirias agudas (v. cap. 6)
Bilirrubina	Alto: ictericia hepatocelular u obstructiva, anemia hemolítica
Urobilinógeno	Alto: ictericia hemolítica o hepatocelular Bajo: ictericia obstructiva

Fig. 11.4 Ejemplos de pruebas en orina.

Ejemplos de las pruebas inmunopatológicas		
Prueba	Rango normal/resultado	Resultado
<b>Prueba de Schilling:</b> se administra al paciente B <sub>12</sub> radiactivo y se monitoriza su excreción (v. cap. 8)	Excreta >10% B <sub>12</sub> radiactivo	<10% excreción indica déficit de B <sub>12</sub> ; si se repite con el factor intrínseco y la excreción está dentro del rango normal, ello confirma el diagnóstico de anemia perniciosa
<b>Prueba de Coombs directa</b> (detección de anticuerpos a los glóbulos rojos)	No suele haber anticuerpos, de forma que no existe aglutinación de glóbulos rojos	+ VE = aglutinación de glóbulos rojos; p. ej., en enfermedad hemolítica del recién nacido o anemia hemolítica autoinmune

Fig. 11.6 Ejemplos de las pruebas inmunopatológicas.

permanecer en reposo durante la prueba, ya que el estrés puede liberar cortisol, que aumenta la glucemia. En las figuras 11.9 y 11.10 se ilustran los resultados de una PTOG.

### Valoración del control glucémico: hemoglobina glicosilada

#### Uso

La cantidad de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub> o HbA<sub>1c</sub>) proporciona una medida de la concentración





Ejemplos de investigaciones médicas mediante técnicas de imagen	
Prueba	Resultado
Radiografía de tórax	Anemia de cualquier causa, cardiopatía isquémica, hipercalcemia o sobrecarga de hierro: todas pueden producir insuficiencia cardíaca; en las radiografías se pueden reflejar como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento del corazón (cardiomegalia)</li> <li>• derrame pleural</li> <li>• aumento de las sombras perihiliares (alas de murciélago) debido a edema</li> <li>• venas lobares superiores prominentes</li> <li>• líneas B de Kerley</li> </ul>
Vambios radiológicos en la estructura ósea	Mineralización ósea defctuosa: en el raquitismo y la osteomalacia; mineralización defectuosa en pelvis, huesos largos y costillas en los primeros estadios → se observa hinchazón del tejido blando en estadios avanzados → lesiones «en sacabocados» en el hueso yuxtaarticular
ECG (electrocardiograma)	Las anomalías en el patrón ECG pueden estar relacionadas con alteración o enfermedad específicas, por ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lesiones isquémicas e infarto de miocardio</li> <li>• defectos de conducción (bloqueo cardíaco)</li> <li>• arritmias</li> <li>• algunos trastornos electrolíticos</li> <li>• cardiopatías congénitas</li> </ul>
TC (tomografías computarizadas)	Utilizadas para observar anomalías y excluir lesiones focales debidas a tumor o infección; herramienta esencial para el diagnóstico de las lesiones ocupantes de espacio

**Fig. 11.7** Ejemplos de investigaciones médicas mediante técnicas de imagen.

media de glucosa en sangre durante las 6-8 semanas precedentes, es decir, el tiempo de vida de una molécula de hemoglobina. Es útil en pacientes diabéticos para conocer cómo se controla su glucemia. El valor está elevado en los pacientes mal controlados.

### Método

La glucosa se une no enzimáticamente a la hemoglobina del adulto (HbA) durante la vida del hematíe. La cuantía en la que se produce este proceso es proporcional a la glucemia. La cantidad de HbA<sub>1c</sub> presente en la sangre puede medirse por una serie de métodos, incluyendo la cromatografía líquida de alta resolución, la electroforesis o el inmunoensayo. Se expresa como porcentaje del total de la HbA (fig. 11.11).

Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus y el trastorno de tolerancia a la glucosa			
	Normal (mmol/l);	IG (mmol/l)	Diabetes (mmol/l)
Glucemia basal	<7,0	<7,8	>7,8
Glucemia a las 2 h de la sobrecarga	<7,8	7,8-11,1	>11,1
IG = intolerancia a la glucosa			

**Fig. 11.8** Concentraciones diagnósticas de la glucemia.

Resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa	
Resultado	Rango de referencia
Normal	Vuelve al nivel basal a las 2 h
IG	Glucemia basal <7,0 mmol/l y valor a las 2 h entre 7,8 y 11,1 mmol/l
Glucemia en ayunas alterada	Glucemia en ayunas 6-7 mmol/l
Diabetes	Glucemia basal ≥7,0 mmol/l y/o valor a las 2 h >11,1 mmol/l

**Fig. 11.9** Resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

### Valoración del control glucémico: concentración de la fructosamina sérica

#### Uso

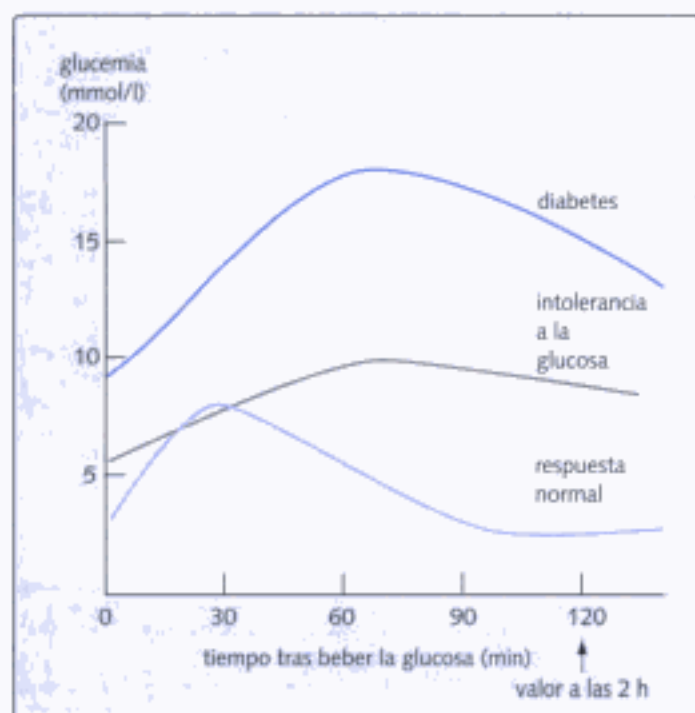
La concentración de la fructosamina sérica es una medida del control glucémico de las 2 semanas previas, pero ya no se suele utilizar.

### Pruebas enzimáticas

#### Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

#### Uso

En el diagnóstico del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que es el defecto enzimático más frecuente de los glóbulos rojos (v. cap. 3), se utiliza una prueba enzimática. Permite detectar a los pacientes afectados por dicho déficit entre los ataques hemolíticos, sin tener que esperar a la imagen



**Fig. 11.10** Prueba de tolerancia oral a la glucosa. Fíjate que la glucemia en ayunas en los pacientes con intolerancia a la glucosa puede ser normal.

típica del ataque. Una actividad enzimática <2% del nivel normal puede verse en los casos muy graves.

### Prueba de la piruvato cinasa

#### Uso

La prueba de la piruvato cinasa se utiliza para diagnosticar el déficit de piruvato cinasa de los glóbulos rojos (v. cap. 2).

#### Prueba

La producción de piruvato cinasa va en paralelo a la reducción de un colorante, monitorizando espectrofotométricamente el cambio de color. También se puede observar una menor producción de ATP cuando se añade  $P^{32}$  marcado radiactivamente a los glóbulos rojos, monitorizándose su incorporación al ATP.

#### Valores de referencia

Es típico que los pacientes presenten niveles enzimáticos del 5-25% de lo normal para presentar los rasgos clínicos.

### Galactosa y fructosa

La galactosa y la fructosa son azúcares reductores y se detectan en la orina empleando reactivos alcalinos de cobre (II), como el reactivo de Benedict.

#### Galactosemia

La galactosemia suele deberse a un déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa.

Valores de referencia	
Resultado	Valores de referencia para la HbA <sub>1c</sub>
Normal	4-8%
Mal control	>10%

**Fig. 11.11** Valores de referencia para la HbA<sub>1c</sub>, expresados como porcentaje de HbA.

### Pruebas

A los lactantes con síntomas sospechosos se les somete a pruebas de detección selectiva:

- **Prueba de la galactosuria:** las tabletas Clinitest o las tiras reactivas contienen citrato de cobre, que es reducido por la galactosa. Se aprecia un cambio de color, que va del azul claro al verde, hasta un precipitado marrón a rojo ladrillo, si la reducción es completa. La presencia de galactosa en la orina y los síntomas positivos inducen a retirar la galactosa y la lactosa de la dieta hasta poder realizar una prueba diagnóstica.
- **Prueba diagnóstica:** mide si la actividad de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa en los hematíes está disminuida.

### Déficit de fructocinasa: fructosuria esencial

La ausencia de fructocinasa da lugar a una combinación de elevada concentración sanguínea de fructosa y acumulación de la misma en la orina. Ambas deben estar presentes para formular el diagnóstico. La fructosa, como la galactosa, es un azúcar reductor y su presencia en la orina se puede detectar con las tabletas Clinitest. Recuerda que se trata de un proceso raro, que casi sólo se observa en pediatría.

### Estudio del metabolismo de los lípidos

#### Concentración de colesterol y triglicéridos

##### Usos

La enfermedad coronaria es una causa mayor de mortalidad en el Reino Unido, de forma que los niveles de colesterol se monitorizan de manera rutinaria en los grupos de «riesgo» y cuando es preciso en el resto de la población. Se incluyen en los grupos de «riesgo»:

- Pacientes con enfermedad coronaria (angina, postinfarto de miocardio, postangioplastia o tras injerto de derivación de las arterias coronarias) y con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica.
- Pacientes con hiperlipemias y sus familias y pacientes con antecedentes de una enfermedad cardiovascular prematura.





Valores de referencia para las concentraciones plasmáticas basales de los lípidos	
Lípido	Concentración plasmática (mmol/l)
Colesterol total	<5
LDL colesterol	<3
HDL colesterol	>1
Triglicéridos (TG)	<2

**Fig. 11.12** Valores de referencia para las concentraciones plasmáticas basales de los lípidos.

- Pacientes con factores de riesgo múltiple, por ejemplo diabetes, presión arterial elevada o hipercolesterolemia (en el cap. 4 se ofrece un listado pormenorizado de factores de riesgo).

### Pruebas

Inicialmente, sólo se mide el colesterol en una muestra no obtenida en ayunas. Si éste está elevado se puede practicar un perfil lipídico completo basal, que determina el colesterol total, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos. La sangre para estudiar los lípidos se recoge tras una noche de ayuno. En la figura 11.12 se muestran los valores de referencia para las concentraciones de lípidos plasmáticos basales.

Los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) también se pueden obtener mediante la ecuación de Friedewald, aunque ésta sólo es válida si los niveles de triglicéridos están por debajo de 4 mmol/l.

$$\text{LDL (mmol/l)} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - (\text{triglicéridos}/2,2)$$

$$\text{LDL (mg/dl)} = \text{colesterol total} - \text{HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$$

Cuando los niveles de triglicéridos superan los 10 mmol/l se asocia un importante riesgo de pancreatitis.

## Otros estudios

### Porfobilinógeno urinario en las porfirias agudas

#### Uso

El porfobilinógeno puede detectarse en la orina durante los ataques agudos de porfiria, por ejemplo, en las coproporrias hereditarias, en las intermitentes agudas y en las variegata (v. cap. 6). En caso de dolor abdominal agudo, neuropatía periférica y síntomas neuropsiquiátricos inexplicables, en especial si existe

una historia familiar de porfiria, hay que analizar la orina para averiguar si hay porfobilinógeno mediante una sencilla prueba de detección selectiva.

### Prueba

El porfobilinógeno urinario se detecta añadiendo una parte del reactivo aldehído de Ehrlich a una parte de orina, lo que provoca una coloración rosado-rojiza. Si los niveles de porfobilinógeno son muy elevados, el color rosa persiste al añadir dos partes de cloroformo. Si el porfobilinógeno es excesivo, la orina oscurecerá espontáneamente, «autooxidándose» a un color rojo sin la adición del reactivo de Ehrlich. Sólo se trata de una prueba de detección selectiva, dado que el porfobilinógeno únicamente está presente en la orina durante los ataques agudos. El diagnóstico exacto se basa en determinar los niveles de enzimas defectuosas.

### Diagnóstico de fenilcetonuria

Hoy en día, todos los recién nacidos son sometidos a una prueba de detección selectiva de fenilcetonuria como parte de la prueba de Guthrie. El diagnóstico se basa en una elevada concentración de fenilalanina en sangre (v. cap. 5).

### Prueba de detección selectiva

Se toma una muestra de sangre capilar del talón a los 5-10 días del nacimiento. El retraso da tiempo suficiente para que se alimente y, por consiguiente, para que se establezca la ingestión proteica, al tiempo que el efecto del metabolismo materno se desvanece. La prueba se basaba en una técnica microbiológica que empleaba una cepa del *Bacillus subtilis* que sólo crece si hay un exceso de fenilalanina. Sin embargo, ahora se basa en la cromatografía. El aumento de los niveles plasmáticos de fenilalanina indica fenilcetonuria. La prueba de Guthrie también permite la detección selectiva de hipotiroidismo en todos los bebés.



Las lipoproteínas de la sangre pueden separarse por electroforesis. La electroforesis es útil para detectar hiperlipidemias, ya que cada una de ellas da un patrón de separación característico (fig. 11.13), si bien rara vez se utiliza hoy en día.



Apréndete los criterios para diagnosticar la diabetes y la intolerancia a la glucosa.



## Historia médica, social y dietética

Lo fundamental es la historia dietética, si bien la pérdida de peso y la malnutrición suelen tener un origen médico, psicológico o económico (v. fig. 9.2).

### Historia médica

Hay que indagar específicamente sobre:

- Pérdida de apetito.
- ¿Cuánto peso perdido o ganado? Curso cronológico del cambio ponderal.
- Disfagia, náuseas, vómitos.
- Períodos de pérdida de peso en el pasado; consumo de laxantes.
- Síntomas de hipertiroidismo: pérdida de peso, aumento del apetito, irritabilidad, preferencia por el calor o el frío, etc.
- Historia psiquiátrica, sobre todo si existe la posibilidad de depresión o trastorno del apetito (p. ej., anorexia nerviosa).

### Historia social

En los países desarrollados:

- La malnutrición puede tener relación con la mala situación socioeconómica de la familia.
- Pregunta sobre la vivienda, apoyo social y económico.

En el Reino Unido, el déficit nutricional se observa sobre todo en:

- Personas ancianas («la brigada del té y la galleta») que viven solas y son incapaces de cocinar o comprar.
- Jóvenes embarazadas que viven con una dieta basada en patatas fritas, pizzas, etc.
- Alcohólicos crónicos.

En los países en vías de desarrollo, los déficit nutricionales pueden tener relación con guerras, malas cosechas o con la mala situación socioeconómica de todo el país.

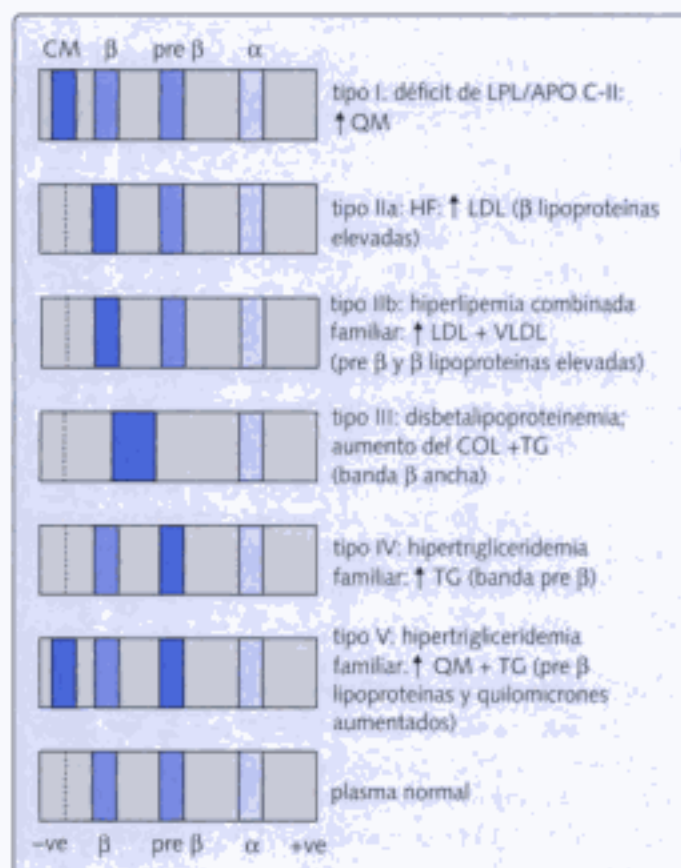
### Historia dietética

#### Recuerdo dietético

Pregunta específicamente:

- ¿Qué come en un día típico?
- ¿Qué le gusta comer y qué no le gusta? (importante en los niños).
- ¿Acceso a la comida o existencia de problemas financieros?
- ¿Controla lo que come?; ¿está a dieta?
- Pregunta específicamente por el consumo de alcohol.

Suele pedirse a los pacientes que lleven un diario dietético. Por lo general, el diario es más exacto que



**Fig. 11.13** Patrones electroforéticos de las hiperlipemias. Las lipoproteínas sanguíneas pueden separarse mediante electroforesis. Esto es útil para detectar hiperlipemias porque cada una da un patrón de separación característico. (APO C-II, apolipoproteína C-II; COL, colesterol; QM, quilomicrones; HF, hipercolesterolemia familiar; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.) La electroforesis de lípidos raramente se utiliza en la clínica.

## Valoración del estado nutricional

La nutrición adecuada es esencial para mantener el crecimiento y desarrollo de los seres humanos y para recuperarse de las enfermedades. Esta situación resulta especialmente importante en los recién nacidos, los lactantes y durante el embarazo, momento en el que un déficit nutricional puede producir emaciación, retraso mental grave e incluso la muerte. La malnutrición se debe reconocer y valorar adecuadamente para facilitar la toma de decisiones terapéuticas y establecer los métodos de realimentación. Dicha valoración engloba:

- Historia dietética.
- Antropometría.
- Exploración física.
- Pruebas de laboratorio.





la pregunta al paciente, aunque se confía que éste cumpla la tarea de rellenar el diario, así como en su franqueza (los pacientes con trastornos de la alimentación no suelen ser sinceros).

## Medidas antropométricas

Las medidas antropométricas básicas son:

- Talla.
- Peso.



El origen de una pérdida de peso o una mala nutrición no suele ser tan sencillo como el «no comer lo suficiente». Debes descartar enfermedades subyacentes graves, como el cáncer, antes de decidirte a diagnosticar una enfermedad psiquiátrica (depresión o anorexia nerviosa) o una mala situación socioeconómica.

- Cálculo del índice de masa corporal (IMC); peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>).
- Circunferencia de la parte media del brazo: mide la masa de músculo esquelético.
- Grosor de los pliegues cutáneos: ayuda a valorar el volumen de los depósitos de grasa subcutánea (se utiliza menos).

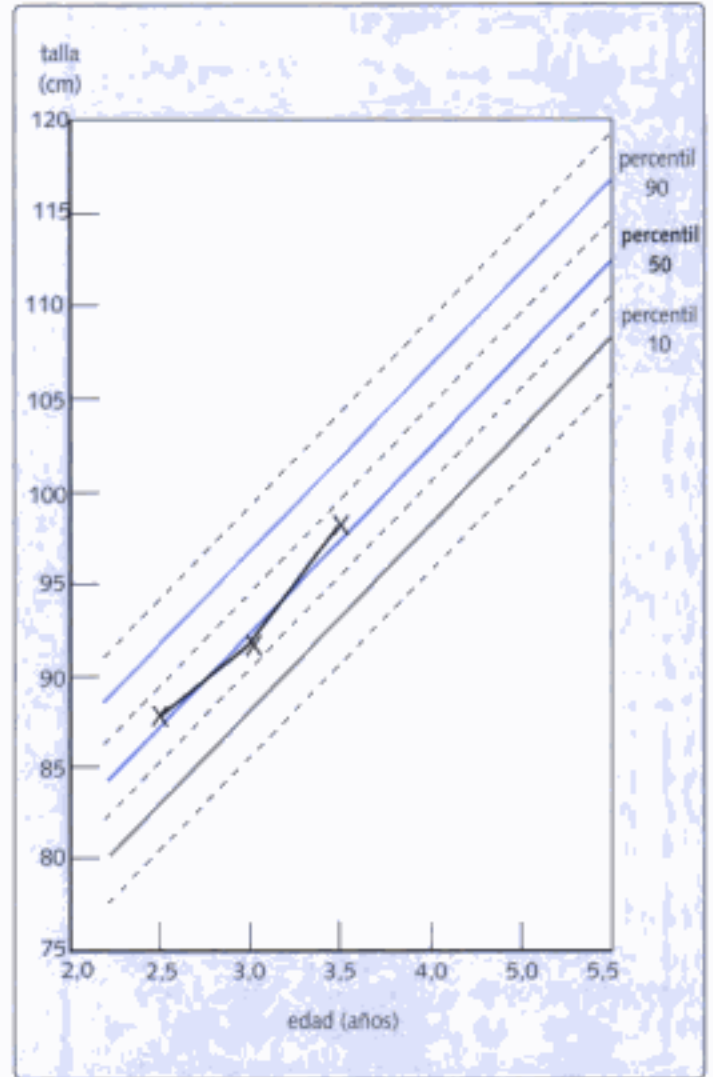
En los lactantes es difícil medir con precisión el grosor de los pliegues subcutáneos, de forma que este sistema es poco útil. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el estado nutricional se exprese como:

- % peso/talla: medida del debilitamiento como un índice de la malnutrición aguda.
- % talla/edad: medida del retraso del crecimiento como índice de la malnutrición crónica.

En los lactantes, las determinaciones regulares del crecimiento son extremadamente útiles para valorar el estado nutricional. Por tanto, todos los lactantes deberían tener sus curvas de crecimiento en talla y peso (fig. 11.14), con lo que una disminución en la velocidad de crecimiento se detectaría fácilmente, monitorizándose como signo precoz de malnutrición.

## Exploración física

La exploración física es un método inespecífico, aunque útil, en la malnutrición grave, por ejemplo el



**Fig. 11.14** Ejemplo de gráfica de crecimiento que suele utilizarse como ayuda para valorar la situación nutricional en niños. La línea trazada muestra que la talla del paciente está a lo largo del percentil 50, es decir, en la talla media.

marasmo y el kwashiorkor, en los que los signos son evidentes. Sin embargo, sólo permite detectar alrededor del 25% de los casos de malnutrición moderada.

## Signos clínicos

Pueden consistir en una combinación de cualquiera de los siguientes:

- Emaciación o caquexia.
- La palidez indica anemia, causada posiblemente por deficiencia de hierro, vitamina B<sub>12</sub> o folato.
- Efectos específicos de déficit vitamínicos, por ejemplo de la vitamina A, que produce manchas de Bitôt en los ojos, o de vitamina D y calcio, que origina raquitismo.
- Edema.
- Hematomas, por ejemplo en las deficiencias de vitaminas D o K.



## Pruebas bioquímicas

Las pruebas bioquímicas son útiles para detectar la malnutrición precoz de leve a moderada, es decir, antes de que los signos clínicos se evidencien. En el capítulo 8 se comentan las pruebas para cada nutriente, vitamina y mineral en concreto. Aquí nos limitamos a los distintos tipos de pruebas.

### Tipos de pruebas bioquímicas

#### Medición directa

Medida directa de la concentración de un nutriente o un metabolito en los líquidos corporales, por lo general en suero u orina.

Dichas medidas se pueden realizar aprovechando la activación de una enzima por una vitamina. Por ejemplo, la tiamina es un cofactor de la transcetolasa de los glóbulos rojos. En el déficit de tiamina, la actividad de la enzima en los glóbulos rojos puede medirse antes y después de la adición de pirofosfato de tiamina (forma activa de la tiamina). Dicha adición debería dar lugar a un aumento de la actividad enzimática, probando así la deficiencia de tiamina.

#### Medida de los depósitos

La mejor manera de determinar el nivel de un nutriente es medir sus depósitos, dado que:

- Una disminución en la ingestión dietética de un nutriente da lugar a la movilización de ese nutriente de sus lugares de depósito para mantener una concentración plasmática normal.
- Por lo general, sólo una grave deficiencia hace que la concentración plasmática disminuya de manera significativa.
- En consecuencia, determinando una disminución en los depósitos corporales podemos detectar antes cualquier deficiencia.

Por ejemplo, el mejor sistema para valorar un déficit de hierro es determinar un descenso en los depósitos del mismo en la médula ósea (la ferritina sérica refleja los depósitos de hierro y es baja, mientras que la transferrina sérica mide la capacidad de transportar hierro y está elevada), en tanto que la mejor manera para valorar un déficit de vitamina C es determinar una disminución en el contenido de vitamina C en los leucocitos (fig. 11.15).

La albúmina plasmática inferior a 30 g/l suele utilizarse como índice de malnutrición. Sin embargo, sus niveles se ven muy condicionados por los trastornos hidroelectrolíticos, por lo que en estos pacientes puede no ser un índice adecuado del estado nutricional. El diagnóstico de malnutrición grave suele basarse en parámetros clínicos.

Algunas pruebas bioquímicas para nutrientes

Nutriente	Pruebas
Proteínas	Proteínas, albúmina, prealbúmina
Grasas	Colesterol total y triglicéridos
Carbohidratos	Glucosa en sangre
Vitamina A	Vitamina A plasmática, proteína ligadora de retinol
Vitamina D	↓ $\text{Ca}^{2+}$ , ↓ $\text{PO}_4^{3-}$ , ↑ fosfatasa alcalina medir niveles de vitamina D y hormona paratiroidea
Vitamina K	↑ tiempo de protrombina
Vitamina C	Contenido de vitamina C en los leucocitos (lugar de almacenamiento)
B <sub>1</sub> (tiamina)	Tiamina de los hematíes
B <sub>12</sub>	RC, B <sub>12</sub> sérica, VCM
Folato	Folato en hematíes
Hierro	RC, ferritina, VCM, etc., transferrina sérica es preferible determinar si existe disminución de los depósitos de hierro en la médula ósea

Fig. 11.15 Algunas pruebas bioquímicas para nutrientes (RC, recuento completo; VCM, volumen corpuscular medio).

## Nutrición parenteral

Todos los pacientes gravemente desnutridos o que son incapaces de comer a causa de una enfermedad física reciben apoyo nutricional. Si es posible, se les administra nutrición enteral, es decir, a través de una sonda nasogástrica, dado que es más natural, más económica y mucho menos comprometida en lo referente a los efectos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, en comparación con la nutrición parenteral. Si el sistema gastrointestinal funciona, la nutrición enteral siempre es de elección. La nutrición por sonda de gastrostomía puede ser una alternativa previa a la nutrición parenteral total (NPT).

### Indicaciones para la nutrición parenteral

Las indicaciones para la vía parenteral incluyen:

- Fallo intestinal, ya sea como consecuencia de una cirugía (resección intestinal) o debido a una fístula u obstrucción digestiva por un tumor.
- Pacientes con requerimientos energéticos muy elevados, es decir, estados hipercatabólicos, por ejemplo traumatismos graves, quemados y pacientes incapaces de comer.





### Complicaciones de la nutrición parenteral total

- infección y sepsis asociadas con el catéter central (la complicación más importante)
- hiperglucemia
- hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia
- hipofosfatemia
- función hepática anormal
- a largo plazo: enfermedad ósea metabólica y estados deficitarios vitamínicos, deficiencias de oligoelementos

**Fig. 11.16** Complicaciones de la nutrición parenteral total.

### Administración

Se administra habitualmente a través de un catéter venoso central en la vena cava superior o, en ocasiones, en una vena periférica. Ello implica la infusión intravenosa de glucosa, emulsiones grasas, aminoácidos, vitaminas, electrolitos y oligoelementos.

### Monitorización del paciente

La complicación más frecuente de la nutrición parenteral es la infección de la vía, lo que exige una técnica aséptica meticulosa para evitarla. Los pacientes requieren una cuidadosa monitorización clínica diaria para evitar complicaciones (fig. 11.16).

- Equilibrio líquido. Hay que llevar un gráfico con el balance líquido.
- Los electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, urea y creatinina) se monitorizan a diario y la glucosa incluso con mayor frecuencia si fuera necesario.
- La intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia son efectos secundarios habituales.
- Se requieren medidas hematológicas regulares (recuento sanguíneo completo, etc.) para monitorizar las deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y folato.
- En pacientes con función renal estable, la excreción de urea en la orina de 24 horas puede indicar la situación proteica del organismo.
- Deben realizarse pruebas de función hepática tres veces por semana.
- En los pacientes con nutrición parenteral a largo plazo se debe realizar una valoración periódica de las vitaminas y los oligoelementos.



- Cita las pruebas de primera línea hematológicas y bioquímicas que se realizan rutinariamente, describiendo el por qué de su utilización.
- Describe la variación de los resultados que se obtienen con las enfermedades metabólicas.
- Describe la prueba de Schilling y su empleo diagnóstico en la anemia perniciosa.
- Explica la importancia de una glucemia de 10 mmol/l a los 60 min en la prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- Describe los métodos para determinar la concentración de glucosa media en diabéticos.
- ¿Cuáles son los cambios radiológicos en la insuficiencia cardíaca?
- ¿Cómo se modifican los estudios hematológicos en la deficiencia de vitamina K?
- Explica la utilidad del volumen corpuscular medio para determinar el tipo de anemia.
- Comenta cuatro métodos para valorar el estado nutricional. Para cada uno de ellos, apréndete los principios implicados más importantes, la utilidad y cualquier desventaja.
- Describe las indicaciones de la nutrición parenteral y sus principales complicaciones.





Hidden page







# Preguntas de elección múltiple (PEM)

**Indica si las siguientes respuestas son verdaderas o falsas:**

## Preguntas del capítulo 2

### 2.1 Glucólisis:

- a) Se produce en el citosol.
- b) Puede funcionar en condiciones aerobias y anaerobias.
- c) No se produce en los hematíes.
- d) Contiene tres reacciones básicamente reversibles.
- e) En condiciones aerobias genera una producción neta de 12 moléculas de ATP.

### 2.2 La reacción catalizada por la fosfofructocinasa-1 (PFK-1):

- a) Es un ejemplo de reacción de isomerización.
- b) Cataliza la fosforilación de la fructosa-6-fosfato.
- c) Es la reacción que limita la velocidad de la vía glucolítica.
- d) Se inhibe de forma alostérica por la fructosa-2,6-difosfato.
- e) Se inhibe de forma alostérica por ATP y citrato.

### 2.3 Sobre el metabolismo de la glucosa:

- a) En condiciones anaerobias el piruvato se reduce a lactato, regenerando  $\text{NAD}^+$ .
- b) La lanzadera malato aspartato participa en la regeneración del  $\text{NAD}^+$ .
- c) La producción neta de ATP en la glucólisis anaerobia es 2 ATP.
- d) La piruvato cinasa se regula mediante fosforilación reversible.
- e) La deficiencia de piruvato cinasa puede causar una anemia hemolítica.

### 2.4 La conversión de piruvato en acetil CoA:

- a) Es reversible.
- b) Necesita de lipato como cofactor.
- c) Se produce en el citosol.
- d) Necesita biotina como coenzima.
- e) Se inhibe por la deficiencia de vitamina  $\text{B}_1$  (tiamina).

### 2.5 El acetil CoA:

- a) Sirve como donante de grupos acetilo en la síntesis de ácidos grasos.
- b) No se puede formar a partir de las proteínas.
- c) Se utiliza para fabricar colesterol y cuerpos cetónicos.
- d) Activa de forma alostérica a la piruvato deshidrogenasa.
- e) Se carboxila por la piruvato carboxilasa para formar malonil CoA.

### 2.6 Las siguientes actividades enzimáticas estarán reducidas en la deficiencia de tiamina:

- a) Piruvato carboxilasa.
- b) Isocitrato deshidrogenasa.
- c)  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.
- d) Lactato deshidrogenasa.
- e) Transcetolasa.

### 2.7 El ciclo del ATC:

- a) Funciona en condiciones aerobias y anaerobias.
- b) Se produce en la matriz mitocondrial.
- c) No se produce en los hematíes.
- d) Es una vía anfibólica.
- e) Cada fase del ciclo produce 3 moléculas de  $\text{FADH}_2$  y 1 molécula de NADH por molécula de acetil CoA que se oxida.

### 2.8 La $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa:

- a) Cataliza la descarboxilación oxidativa del citrato.
- b) Necesita tiamina pirofosfato como cofactor.
- c) Se activa por ATP.
- d) Tiene una actividad medida en los hematíes en la deficiencia de tiamina.
- e) Necesita piridoxal fosfato como cofactor.

### 2.9 La forforilación oxidativa:

- a) Se produce en el espacio mitocondrial interno.
- b) Requiere la transferencia de electrones desde el NADH o el  $\text{FADH}_2$  a través de una serie de transportadores de electrones hasta el oxígeno molecular.
- c) La oxidación de NADH por la cadena de transporte de electrones produce 1,5 ATP.
- d) La oxidación de  $\text{FADH}_2$  por la cadena de transporte de electrones produce 1,5 ATP.
- e) Es el proceso en el cual se acopla el transporte de electrones con el transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna.

### 2.10 El 2,4-dinitrofenol:

- a) Inhibe el transporte de electrones y la síntesis de ATP.
- b) Permite el transporte de electrones sin síntesis de ATP.
- c) Inhibe el transporte de electrones sin alterar la síntesis de ATP.
- d) Inhibe de forma específica el citocromo c.
- e) Es un inhibidor competitivo de las reacciones que necesitan  $\text{NAD}^+$  en la mitocondria.



**2.11 Sobre los componentes de la cadena de transporte de electrones:**

- a) El bombeo de protones se produce en el complejo I: NADH deshidrogenasa.
- b) El bombeo de protones se produce en el complejo II: succinato ubiquinona reductasa.
- c) La antimicina A inhibe el transporte de electrones en el complejo II.
- d) El cianuro inhibe el flujo de electrones en el complejo IV: citocromo oxidasa.
- e) La oligomicina desacopla la cadena.

**2.12 Las siguientes enzimas catalizan las reacciones de fosforilación a nivel de sustrato:**

- a) Fosfoglicerato cinasa.
- b) Isocitrato deshidrogenasa.
- c) Fosfofructocinasa-1.
- d) Succinil CoA sintetasa.
- e) Piruvato cinasa.

**2.13 La gluconeogénesis:**

- a) Se produce exclusivamente en el citosol.
- b) Suele suceder en el músculo.
- c) Es importante para mantener la glucemia en las primeras fases de la inanición.
- d) Se activa por la fructosa 2,6-difosfato.
- e) Permite que los ácidos grasos se conviertan en glucosa en cantidades netas.

**2.14 Las siguientes reacciones son únicas en la gluconeogénesis:**

- a) Lactato a piruvato.
- b) Fructosa-6-fosfato a glucosa-6-fosfato.
- c) Glucosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato.
- d) 1,3-difosfoglicerato a gliceraldehído-3-fosfato.
- e) Piruvato a fosfoenolpiruvato.

**2.15 El glucógeno:**

- a) Contiene enlaces  $\alpha$ -1,4 que le permiten ramificarse.
- b) El glucógeno muscular es esencial para mantener la glucemia.
- c) Durante el ayuno, los depósitos de glucógeno hepático sólo duran 12-24 horas.
- d) El glucagón estimula la degradación del glucógeno a nivel muscular.
- e) La insulina facilita la síntesis de glucógeno en el hígado y el músculo.

**2.16 Los trastornos por depósito de glucógeno (glucogenosis):**

- a) Todos se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante.
- b) El trastorno de tipo I se debe a una deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa hepática.
- c) En la enfermedad de McArdle los pacientes suelen tener una gran tolerancia al ejercicio.
- d) Sólo se observan en varones.
- e) En la enfermedad de Pompe el glucógeno se acumula en los lisosomas y suele ser mortal antes de los 2 años de vida.

**2.17 La fructosa:**

- a) La entrada en todas las células depende de la insulina.
- b) La mayor parte de la fructosa de la dieta se metaboliza en el músculo.
- c) A nivel hepático, el primer paso de su metabolismo es la fosforilación por la fructocinasa.
- d) Se metaboliza a mayor velocidad que la glucosa por ser una molécula de menor tamaño.
- e) Una ingestión excesiva de fructosa puede ocasionar una acidosis láctica.

**2.18 El sorbitol:**

- a) Se puede usar como edulcorante en los alimentos para diabéticos.
- b) Se sintetiza a partir de la glucosa en el cristalino, el hígado, el riñón y las células de Schwann.
- c) En el cristalino la sorbitol deshidrogenasa oxida el sorbitol a fructosa.
- d) Se puede acumular en los pacientes diabéticos y contribuir a la formación de cataratas.
- e) Se metaboliza en los peroxisomas por una catalasa.

**2.19 La galactosemia:**

- a) Siempre se debe a una deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa.
- b) Se puede deber a una deficiencia de galactocinasa.
- c) Debuta en adultos.
- d) Los pacientes pueden sufrir una hipoglucemia porque la galactosa no se puede metabolizar a glucosa.
- e) Puede cursar con formación de cataratas por los altos niveles de galactosa.

**2.20 El etanol:**

- a) Inhibe la gluconeogénesis.
- b) Inhibe el ciclo del ATC en el hígado.
- c) Afecta al metabolismo sobre todo por aumentar el cociente NADH/NAD<sup>+</sup>.
- d) Se metaboliza a acetaldehído.
- e) Aumenta la actividad de algunas isoenzimas del citocromo P450.



**2.21 El ATP:**

- a) Se necesita para la síntesis hepática de glucógeno.
- b) Se necesita para el ciclo de Cori.
- c) Se necesita para la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .
- d) Las células de la sangre lo consiguen mediante la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.
- e) Se genera en mayor cantidad por mol mediante la oxidación de los ácidos grasos que de los hidratos de carbono.

**2.22 Las reacciones reversibles que controlan la glucólisis se catalizan por:**

- a) Piruvato cinasa.
- b) Aldolasa.
- c) Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.
- d) Fosfofructocinasa.
- e) Hexocinasa.

**2.23 Sobre el 2,3-DPG:**

- a) La hemoglobina fetal muestra una mayor afinidad por el 2,3-DPG que la hemoglobina normal de un adulto.
- b) La hipoxia crónica produce un incremento de la concentración de 2,3-DPG.
- c) El tabaco aumenta la concentración de 2,3-DPG.
- d) Cuando la concentración de 2,3-DPG aumenta, la curva de saturación del oxígeno se desplaza a la izquierda.
- e) Es un efector alostérico.

**2.24 En el ciclo del ATC, la reacción catalizada por la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa:**

- a) Es reversible.
- b) Se inhibe por los niveles elevados de NADH.
- c) Es una reacción de descarboxilación oxidativa.
- d) Sólo precisa  $\text{NAD}^+$  como cofactor.
- e) Participa en la degradación del transportador oxalacetato.

**2.25 Durante la glucólisis, cuando se oxida el gliceraldehído-3-fosfato usando  $\text{NAD}^+$  como cofactor:**

- a) En el hígado, el NADH producido se oxida por la cadena de transporte de electrones mitocondrial.
- b) En los eritrocitos el NADH producido se puede oxidar usando piruvato como receptor de electrones.
- c) Se generan tres moléculas de NADH por cada molécula de glucosa que se oxida.
- d) Se genera una molécula de ATP en el siguiente paso de la reacción.
- e) La reacción es irreversible.

**2.26 La síntesis hepática de glucógeno:**

- a) Viene regulada principalmente por el control del sustrato.
- b) Requiere UTP como reactante clave.
- c) Se activa por la adrenalina.
- d) Se produce en el citosol.
- e) Utiliza glucosa como fuente de unidades monoméricas.

**2.27 En el ciclo del ATC:**

- a) Cuatro reacciones producen  $\text{NADH} + \text{H}^+$  a partir de  $\text{NAD}^+$ .
- b) Se produce la fosforilación a nivel de sustrato de GDP a GTP.
- c) Se producen cuatro moléculas de  $\text{CO}_2$ .
- d) Se producen cuatro moléculas de  $\text{FADH}_2$ .
- e) El acetil CoA se consigue mediante la degradación de los ácidos grasos.

**2.28 Sobre la cadena de transporte de electrones:**

- a) Al aumentar la permeabilidad de la membrana interna de la mitocondria a los protones se aumenta la producción de ATP.
- b) Se produce una falta de acoplamiento fisiológica en la grasa parda.
- c) La grasa parda se encuentra en la grasa abdominal de los adultos y en la parte alta de la espalda y el cuello de los niños.
- d) Para formar cada molécula de ATP se debe producir el paso de 5 protones por la ATP sintasa.
- e) Se inhibe por las concentraciones bajas de ADP.

**Preguntas del capítulo 3****3.1 La vía de las pentosas fosfato:**

- a) La producción neta de ATP de esta vía son 6 ATP.
- b) Se localiza en las mitocondrias.
- c) Genera poder reductor en forma de NADPH.
- d) La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cataliza el paso limitante de la velocidad.
- e) Produce azúcares ribosa de cinco carbonos que se pueden usar para la síntesis de nucleótidos.

**3.2 ¿Cuál de las siguientes funciones realiza el NADPH?**

- a) Proporciona poder reductor para la síntesis de lípidos.
- b) Regeneración de glutatión activo.
- c) Antioxidante.
- d) Se oxida por la cadena de transporte de electrones para crear ATP.
- e) Se puede generar durante la desaminación oxidativa del glutamato.

**3.3 La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:**

- a) Se hereda como un rasgo autosómico recesivo.
- b) Causa anemia hemolítica.
- c) Los portadores tienen cierto grado de protección frente al paludismo.
- d) Se puede precipitar por ciertos fármacos, como los antibióticos o la aspirina.
- e) La variante de tipo B o mediterránea se puede precipitar por la ingestión de judías.



**3.4** ¿Cuál de los siguientes productos se genera en la reacción de la superóxido dismutasa?

- a)  $O_2^{\cdot-}$ .
- b)  $H_2O$ .
- c)  $H_2O_2$ .
- d)  $O_2$ .
- e)  $H_3O^+$ .

**3.5** ¿Cuál de las siguientes sustancias no es un producto de la vía de la pentosa fosfato?

- a) NADPH.
- b) Glicerol-3-fosfato.
- c)  $CO_2$ .
- d) Ribulosa-5-fosfato.
- e) Glutatión.

**3.6** Entre las vías que necesitan NADPH se encuentran:

- a) Gluconeogénesis.
- b) Síntesis de ácidos grasos.
- c) Cetogénesis.
- d) Síntesis de colesterol.
- e) Síntesis de tirosina.

## Preguntas del capítulo 4

**4.1** La síntesis de ácidos grasos:

- a) Se produce en la matriz mitocondrial.
- b) Necesita NADPH.
- c) Se cataliza por la sintasa de ácidos grasos, un complejo enzimático que emplea biotina como cofactor.
- d) Se activa por el glucagón.
- e) Necesita enzimas específicas presentes en el retículo endoplásmico y la mitocondria para formar ácidos grasos de más de 18 átomos de carbono.

**4.2** La acetil CoA carboxilasa:

- a) Cataliza la reacción limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos grasos.
- b) Necesita piridoxal fosfato como cofactor.
- c) Se inhibe por el citrato y el palmitoil CoA.
- d) Se activa mediante fosforilación reversible.
- e) Se activa por la insulina.

**4.3** La 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA) reductasa:

- a) Es la enzima que limita la velocidad de la síntesis de colesterol.
- b) Se inhibe por el colesterol.
- c) Se activa mediante fosforilación reversible.
- d) Los niveles intracelulares elevados de colesterol condicionan una represión de la transcripción tanto de la HMG CoA reductasa como del gen del receptor de LDL.
- e) Se inhibe por la lovastatina.

**4.4** Estas afirmaciones sobre las lipoproteínas plasmáticas son correctas:

- a) Son un sistema eficaz de transporte de lípidos.
- b) Los quilomicrones transportan el triacilglicerol y el colesterol sintetizados de forma endógena desde el hígado a los tejidos.
- c) Las partículas de HDL se producen a partir de las de LDL en la circulación por acción de la lipoproteína lipasa.
- d) La HDL elimina el colesterol «usado» de los tejidos y lo lleva al hígado.
- e) La LDL formada a partir de la VLDL en la circulación se une a los receptores de la célula y es captada mediante endocitosis mediada por receptor.

**4.5** La hipercolesterolemia familiar:

- a) Se hereda de forma autosómica dominante.
- b) Se debe a una deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa.
- c) Los homocigotos pueden mostrar xantomas tendinosos, xantelasmas y arco senil.
- d) Los pacientes pueden metabolizar los quilomicrones con normalidad.
- e) Los homocigotos se pueden tratar de forma eficaz con aceites de pescado.

**4.6** Los cuerpos cetónicos son:

- a) Sólo se producen durante la inanición o en diabéticos mal controlados.
- b) Se utilizan a nivel cerebral en la fase de saciedad antes que la glucosa.
- c) Se forman a partir de acetil CoA en las mitocondrias.
- d) No se emplean como fuente de combustible en el hígado porque no tienen 3-cetoacil CoA transferasa.
- e) El combustible principal de los hematies.

**4.7** El control del metabolismo lipídico:

- a) Los fibratos inhiben la HMG CoA reductasa.
- b) Las resinas de intercambio aniónico se unen a los ácidos biliares en la vía digestiva.
- c) Un nivel elevado de lipoproteína lipasa reduce los niveles de LDL plasmático.
- d) Las estatinas disminuyen el triacilglicerol plasmático.
- e) Los aceites de pescado aumentan la concentración de ácidos grasos insaturados.

**4.8** ¿En qué compartimento del hepatocito se produce la síntesis de cuerpos cetónicos?

- a) Membrana plasmática.
- b) Citosol.
- c) Lisosomas.
- d) Mitocondrias.
- e) Retículo endoplasmático.



Hidden page



## Preguntas del capítulo 6

### 6.1 El 5,6,7,8-tetrahidrofolato (THF):

- a) Se forma a partir del folato por acción de la dihidrofolato reductasa.
- b) Es un transportador de unidades de un carbono en la síntesis de purinas.
- c) Determinados anticancerígenos, como el metotrexato, inhiben su síntesis.
- d) La vía de ahorro de metionina resulta esencial para mantener un aporte constante de THF.
- e) La deficiencia de folato puede ser secundaria a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

### 6.2 El síndrome de Lesch-Nyhan:

- a) Se debe a la deficiencia de la enzima recuperadora, adenina fosforribosil transferasa (APRT).
- b) Se produce con frecuencia en niñas.
- c) Hace que los pacientes sufran un retraso mental grave y se automutilen.
- d) La vía de recuperación de la guanina y la hipoxantina queda prácticamente inactiva.
- e) El incremento de los niveles de guanina e hipoxantina causan hiperuricemia y gota.

### 6.3 La gota:

- a) Afecta sobre todo a varones.
- b) Se puede deber a unos niveles bajos de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT).
- c) Entre las características clínicas destacan ataques de repetición de artritis, cálculos renales y tofos.
- d) Los ataques agudos se tratan con inhibidores de la xantina oxidasa.
- e) Se trata de forma muy eficaz con aspirina.

### 6.4 Sobre la gota:

- a) Los tofos gotosos son depósitos de cristales de urato en el hueso.
- b) Inicialmente se caracteriza por la tumefacción crónica de una sola articulación.
- c) Los tofos gotosos condicionan una decoloración amarillenta de la piel que los recubre.
- d) Las articulaciones afectadas son dolorosas.
- e) Los cólicos renales son una conocida complicación.

### 6.5 Las porfirias:

- a) Los síntomas neurológicos son raros en los ataques crónicos.
- b) Los ataques agudos suelen cursar con dolor abdominal.
- c) La muestra de orina de la parte central de la micción puede ser útil para el diagnóstico.
- d) Son más frecuentes en los judíos Ashkenazi.
- e) Los ataques agudos se suelen suceder de forma rápida.

### 6.6 La azidotimidina (AZT):

- a) Es un análogo de la tirosina.
- b) Es un fármaco antiviral.
- c) Se inactiva mediante fosforilación.
- d) Inhibe una polimerasa viral dependiente de ADN.
- e) Tiene poco efecto sobre la polimerasa dependiente de ADN de las células del paciente.

### 6.7 Los siguientes aminoácidos son componentes esenciales de la dieta:

- a) Prolina.
- b) Treonina.
- c) Fenilalanina.
- d) Tirosina.
- e) Triptófano.

### 6.8 El hemo:

- a) Se puede unir de forma reversible al O<sub>2</sub> para su transporte.
- b) Se produce principalmente en los hematíes.
- c) La síntesis se inhibe por el plomo.
- d) La degradación se produce sobre todo en los riñones.
- e) La difenilhidantoína reduce la concentración de hemo.

## Preguntas del capítulo 7

### 7.1 La insulina suele estimular:

- a) La síntesis de glucógeno.
- b) La lipólisis.
- c) La gluconeogénesis.
- d) La captación de glucosa por los tejidos periféricos.
- e) La captación de aminoácidos por la mayor parte de los tejidos.

### 7.2 Los principales efectos metabólicos en la diabetes mellitus son:

- a) Hiperglucemia.
- b) Un aumento de la velocidad de la gluconeogénesis.
- c) Una disminución de la síntesis de cuerpos cetónicos.
- d) Hipertrigliceridemia.
- e) Un incremento de la lipólisis.

### 7.3 En la diabetes tipo 2:

- a) Se suele producir una deficiencia absoluta de insulina.
- b) Los pacientes suelen ser obesos.
- c) Los pacientes suelen desarrollar una cetoacidosis.
- d) No influyen factores genéticos.
- e) Los pacientes pueden presentar poliuria y polidipsia.



Hidden page



**8.11 El kwashiorkor:**

- a) Es un ejemplo de mala nutrición proteica.
- b) Siempre se debe a una falta de proteínas y energía.
- c) Es frecuente en el Reino Unido.
- d) Los niños suelen tener edema y descamación de la piel.
- e) Se suele producir al destetar al niño por el nacimiento de otro hijo.

**8.12 La glándula tiroides:**

- a) La deficiencia de yodo es rara en el Reino Unido por el enriquecimiento del pan.
- b) La producción de triyodotironina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- c) Los niveles elevados de TSH causan hiperplasia del epitelio glandular.
- d) La prueba de Guthrie se usa sólo en hijos de madres hipotiroideas.
- e) La adenohipófisis produce la hormona liberadora de tiroxina.

**8.13 La osteomalacia:**

- a) Se caracteriza por arqueamiento de las piernas.
- b) Se caracteriza por fracturas espontáneas.
- c) Se puede diagnosticar ante una elevación de la fosfatasa alcalina.
- d) Es frecuente en la infancia.
- e) Se suele deber a una deficiencia de vitamina D.

**8.14 La anemia perniciosa:**

- a) Es la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.
- b) Es un trastorno autoinmune.
- c) Se diagnostica midiendo autoanticuerpos.
- d) Se trata mediante la inyección intramuscular de factor intrínseco.
- e) Es frecuente en varones ancianos.

**8.15 La vitamina K:**

- a) Es una coenzima de los factores de la coagulación III, V, IX y X.
- b) Se debe tomar en la dieta de forma regular para evitar deficiencias.
- c) Se administra a los niños con hemorragia intracraneal.
- d) La deficiencia reduce el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).
- e) Se antagoniza por los anticoagulantes orales, como la warfarina.

**8.16 La obesidad:**

- a) Se puede producir en algunos casos cuando la ingestión de energía es igual que el consumo.
- b) Se produce con un índice de masa corporal de 20.
- c) Es más frecuente en pacientes occidentales de baja clase socioeconómica.
- d) Afecta a más del 10% de las mujeres del Reino Unido.
- e) Se suele superar manteniendo dieta a largo plazo.

**8.17 Las siguientes afirmaciones sobre las vitaminas son ciertas:**

- a) Las vitaminas A, C y E son liposolubles.
- b) Se necesita una cantidad relativamente pequeña de ellas.
- c) Las vitaminas liposolubles se almacenan en el hígado.
- d) Las vitaminas del grupo B no suelen ser tóxicas cuando se ingieren en exceso.
- e) La deficiencia de vitamina K es relativamente frecuente.

**8.18 El marasmo:**

- a) Es una deficiencia de proteínas y energía.
- b) Tiene una alta tasa de mortalidad.
- c) Se caracteriza por un aspecto delgado y emaciado.
- d) Suele afectar a los niños de 2 años de edad.
- e) Se trata en primer lugar corrigiendo las posibles infecciones, hipotermia o hipoglucemia.

**8.19 Un índice de masa corporal de 35:**

- a) Se asocia con una elevada incidencia de artrosis.
- b) Se asocia con un mayor riesgo de hígado graso.
- c) Se asocia con un mayor riesgo de litiasis biliar.
- d) Se asocia con un mayor riesgo de diabetes que necesite insulina como tratamiento.
- e) Puede ocasionar problemas respiratorios.

**8.20 La enfermedad celiaca:**

- a) Puede ocasionar una deficiencia de calcio.
- b) Puede causar hematuria.
- c) Se puede asociar a anemia normocítica.
- d) Se suele asociar a pérdida de peso.
- e) A veces causa deficiencia de vitamina A.

**8.21 El raquitismo:**

- a) Se asocia a retraso mental y convulsiones.
- b) Aumenta la formación de hueso.
- c) Determina una mineralización defectuosa de los huesos largos, que se puede ver en las radiografías.
- d) Suele aparecer en ancianos.
- e) Se caracteriza por un retraso en la dentición.

**8.22 La sobrecarga de cobre:**

- a) Es un problema clínico frecuente en el Reino Unido.
- b) Un ciclo de 2 meses de tratamiento con quelantes suele resolver el problema.
- c) Cualquier lesión hepática es irreversible.
- d) Se produce por un trastorno cromosómico.
- e) El hígado no consigue excretar el cobre hacia la bilis.

**8.23 El síndrome de Wernicke-Korsakoff:**

- a) Se debe a la deficiencia en la dieta de vitamina B<sub>12</sub>.
- b) Produce ataxia.
- c) Puede determinar una pérdida de la memoria reciente.
- d) Se produce en los alcohólicos crónicos.
- e) Es irreversible.





## Preguntas del capítulo 10

### 10.1 El temblor:

- Se puede asociar a hipotiroidismo.
- En el síndrome de Wernicke-Korsakoff se produce un temblor esencial.
- Se puede deber al ejercicio.
- El temblor aleteante se produce cuando los brazos están hiperextendidos y las manos planas.
- Se puede deber a una hipoglucemia.

### 10.2 Las acropaquias:

- Se deben a anemia por deficiencia de hierro.
- Se definen como un aumento del ángulo formado entre la uña y el lecho ungueal.
- Pueden determinar la fluctuación de la uña subyacente.
- Son una característica de la cirrosis.
- Suelen deberse a un trastorno por depósito de glucógeno.

### 10.3 La anemia:

- La deficiencia de hierro disminuye la producción de hemo y de hematíes.
- La anemia macrocítica se puede deber a una deficiencia en las enzimas de los hematíes.
- La anemia perniciosa es un cuadro autoinmune y provoca una sobrecarga de  $B_{12}$  y folato.
- La intoxicación por plomo inhibe tres enzimas de la síntesis del hemo y ocasiona anemia.
- La anemia drepanocítica es una anemia hemolítica hereditaria.

## Preguntas del capítulo 11

### 11.1 La composición corporal:

- Un varón medio contiene un 15% de grasa.
- Un 72% del cuerpo es agua.
- Permite que un varón medio pueda sobrevivir durante 50 días sólo ingiriendo agua.
- La masa corporal total se puede medir con  $^{40}K^+$ .
- La antropometría no se suele usar para medir la composición corporal.

### 11.2 La nutrición parenteral:

- Se usa antes que la enteral.
- Está indicada cuando un paciente come menos del 70% de la ingestión diaria recomendada.
- Se suele complicar con infecciones.
- Se puede complicar con hiperglucemia.
- Se suele realizar a través de un catéter venoso central colocado en la vena cava superior.

### 11.3 La urea y los electrolitos:

- La urea es baja en las nefropatías.
- Una baja concentración de sodio sérico indica deshidratación.
- En el fracaso renal el nivel de potasio sérico está alto.
- La creatinina puede estar elevada en los atletas sanos.
- La cirrosis hepática provoca un aumento del sodio sérico.

### 11.4 Las pruebas hematológicas:

- Una hemoglobina de 12 g/dl es normal en las mujeres.
- Un recuento de hematíes de  $8 \times 10^{12}/l$  indica policitemia.
- Un tiempo de protrombina de 25 segundos es normal.
- La hemoglobina corpuscular media es baja en la deficiencia de folato.
- Una extensión de sangre hipocroma microcítica indica deficiencia de hierro.

## Preguntas de resumen

### 1. En el intestino:

- De los neonatos no existen bacterias.
- El hierro se absorbe en su forma ferrosa ( $Fe^{2+}$ ).
- Las vitaminas liposolubles se absorben junto con la glucosa.
- La transferrina participa en el control de la absorción de hierro.
- La absorción de la vitamina  $B_{12}$  exige ácido ascórbico.

### 2. Es poco probable que los siguientes procesos generen una hepatomegalia:

- Deficiencia de G6PDH.
- Una dieta rica en almidón.
- Diabetes.
- Anemia perniciosa.
- Hemocromatosis.

### 3. Los siguientes compuestos son ricos en energía:

- Acetil CoA.
- Difosfato de adenosina.
- Glucosa-1-fosfato.
- Trifosfato de adenosina.
- Fructosa-6-fosfato.

### 4. Las siguientes parejas ligan una coenzima con el grupo que transfiere:

- CoA, electrones.
- Biotina,  $CO_2$ .
- ATP, unidades de un carbono.
- NADPH, grupo fosfato.
- Ubiquinona, grupo acilo.





Hidden page

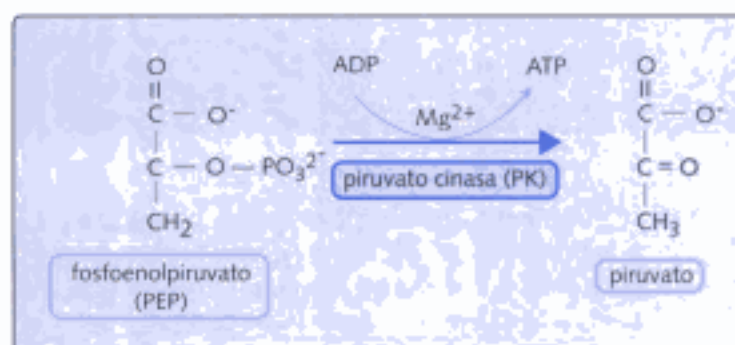


Fig. 1

17. Una chica de 17 años sana acude a urgencias por la aparición aguda de hiperventilación con poliuria y polidipsia. Aunque está algo aturdida, se le puede realizar la anamnesis y refiere haber perdido un kilogramo de peso en las últimas 3 semanas. Sus antecedentes médicos son irrelevantes. Una prueba de glucosa en sangre muestra niveles de 37 mmol/l.
- ¿Qué diagnóstico te parece más probable y por qué mecanismo puede haber originado estos síntomas agudos?
  - La paciente se recupera de los síntomas agudos bajo tu cuidado. ¿Qué tratamiento a largo plazo puede necesitar?
18. Una chica de 17 años vegetariana acude a la consulta de cirugía de atención primaria por cansancio y malestar de 6 meses de evolución. Tras la anamnesis y exploración se extrae sangre para pruebas rutinarias. La hemoglobina es de 10 g/dl y en el frotis de sangre periférica se observa una anemia microcítica e hipocrómica.
- ¿Cuál es la causa más probable de esta anemia?
  - ¿Cuáles son los posibles factores precipitantes en este estadio?
  - Cuando amplías la anamnesis, la paciente refiere haber sido diagnosticada de colitis ulcerosa a los 12 años de edad. ¿En qué sentido afecta esta enfermedad al tratamiento?
19. Durante tu período de rotación voluntaria trabajas en Somalia. Los padres de un varón de 4 años lo llevan a la consulta porque creen que tiene convulsiones. Tras reanimarle obtienes una anamnesis completa. Los padres refieren que el niño no crece tan deprisa como los demás. A la exploración tiene las piernas arqueadas y una prominente tumefacción en las articulaciones condrocostales.
- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
  - ¿Cómo podrías confirmarlo?
  - ¿En qué se distingue la forma de presentación de este problema metabólico en los adultos?
20. Una mujer refugiada de 37 años acude por un tumor en el cuello. Recientemente ha dado a luz un varón.
- ¿Cómo valorarías esta masa?
  - En la parte del tercer mundo de naturaleza montañosa de la cual procede, se considera normal este tipo de tumoraciones en el cuello. ¿Cuál es el posible diagnóstico metabólico?
  - ¿Existen riesgos para su hijo?



1. Se suele decir que el acetil CoA tiene un papel central en el metabolismo. Comenta esta afirmación e ilustra tu respuesta con ejemplos del metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono y la grasa.

---
2. Comenta el transporte del colesterol de la dieta y del sintetizado de forma endógena y cómo se elimina de la sangre.

---
3. Comenta el papel de la gluconeogénesis y la cetogénesis en la inanición y su contribución al mantenimiento de la glucemia.

---
4. Resume brevemente las funciones de las vitaminas A, C y E y comenta sus funciones antioxidantes.

---
5. Subraya las principales reacciones del ciclo de la urea en los mamíferos, indicando dónde se producen dentro de la célula. ¿Cómo se regula este ciclo? ¿Qué consecuencias tiene una deficiencia de cualquiera de las enzimas de esta vía?

---
6. Comenta brevemente los siguientes temas:
  - a) Sustancias que desacoplan e inhiben la cadena de transporte de electrones.
  - b) Fuentes del NADPH para la síntesis de ácidos grasos.
  - c) Producción de ATP a partir de la glucólisis aerobia y anaerobia.

---
7. Comenta las principales características del marasmo y el kwashiorkor. ¿Cuáles son los efectos fisiológicos a largo plazo de la malnutrición grave en la infancia?

---
8. Comenta las funciones principales de la vitamina B<sub>12</sub> y el folato en el metabolismo. ¿Qué efectos provoca su deficiencia?

---
9. Comenta los efectos de un bajo cociente insulina:glucagón sobre los procesos metabólicos en la diabetes mellitus tipo 1.

---
10. Comenta brevemente tres de los siguientes temas:
  - a) Hemocromatosis.
  - b) Deficiencia de zinc.
  - c) Encefalopatía de Wernicke.
  - d) Escorbuto.

---
11. Las reacciones de «fosforilación» tienen un papel central en el metabolismo; comenta esta afirmación.

---
12. Explica la importancia de la regulación de las vías metabólicas y explica qué mecanismos se emplean para conseguirla. Ilústralos con ejemplos.

---
13. Describe la utilidad del NADPH en la producción del glutatión y la importancia que esta reacción tiene para el organismo.

---
14. Compara e indica las diferencias en el control metabólico entre los estados de saciedad y ayuno.

---
15. Resume la absorción, el transporte y las funciones del hierro y describe de forma breve las consecuencias más frecuentes del fallo de este sistema.

---
16. Indica las acciones de los principales fármacos anticancerosos que modulan la síntesis de purinas y pirimidinas y explica por qué sus efectos adversos suelen ser graves.

---
17. Compara e indica las diferencias entre la glucólisis y la gluconeogénesis.

---
18. Describe la etiología, patogenia y clínica de la deficiencia de calcio en niños y adultos.

---
19. Resume la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

---
20. Explica la importancia de la anamnesis y la exploración física en las enfermedades metabólicas.



Es fundamental que en el examen sólo contestes a lo que se pregunta. Por ejemplo, en la pregunta 4 no se te pide que digas todo lo que sepas sobre las vitaminas A, C y E, sino que resumas sus funciones. No deberías perder el tiempo en información extra, porque no te va a proporcionar más nota.



Hidden page



# Respuestas a las PEM

- 2.1 a) V: se produce en el citosol de todas las células.  
b) V: la glucólisis anaerobia produce 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa en contraste con la aerobia que produce 7 moléculas.  
c) F: la glucólisis es especialmente importante en los hematíes porque es su única vía de producción de energía.  
d) V: los tres pasos irreversibles y reguladores implican a la hexocinasa, la fosfofructocinasa-1 y la piruvato cinasa.  
e) F: rendimiento neto de glucólisis aerobia 7 ATP.
- 2.2 a) F: se trata de una reacción de fosforilación.  
b) V: se convierte a fructosa-1,6-difosfato, una reacción única de la glucólisis.  
c) V: esta reacción es la que limita la velocidad de la glucólisis.  
d) F: la fructosa-2,6-difosfato aumenta la afinidad de la PFK-1 por su sustrato, la fructosa-6-fosfato, aliviando la inhibición de la PFK-1 por el ATP.  
e) V: el ATP reduce la afinidad de la PFK-1 por su sustrato la fructosa-6-fosfato. El citrato aumenta este efecto.
- 2.3 a) V: se trata de una reacción reversible condicionada por el cociente  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ .  
b) V: mediante el transporte de electrones del NADH a la mitocondria para la regeneración del ATP por la cadena de transporte de electrones.  
c) V: la glucólisis aerobia produce 7 ATP.  
d) V: también se regula mediante control alostérico.  
e) V: la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa también puede causar anemia hemolítica.
- 2.4 a) F: esta reacción es completamente irreversible.  
b) V: cuatro de las cinco coenzimas son derivados de la vitamina B.  
c) F: se produce en la cara interna de la matriz mitocondrial interna.  
d) F: la biotina es una coenzima para las reacciones de carboxilación.  
e) V: este estado conduce a la deficiencia de la coenzima pirofosfato de tiamina.
- 2.5 a) V: los ácidos grasos y el colesterol se elaboran en el citosol a partir del acetil CoA.  
b) F: las reacciones de desaminación y oxidación pueden generar acetil CoA a partir de proteínas.  
c) V: también participa en la síntesis de esteroides y se oxida en el ciclo del ATC.  
d) F: el acetil CoA inhibe de forma específica el sitio de unión E2 del complejo PDH. Esta enzima cataliza la conversión del piruvato a acetil CoA.  
e) F: el piruvato se carboxila por la piruvato carboxilasa para formar oxalacetato.
- 2.6 a) F: la actividad de la piruvato deshidrogenasa se reduciría.  
b) F: la tiamina no tiene función con la isocitrato deshidrogenasa, una de las tres enzimas reguladoras del ciclo del ATC.  
c) V: el pirofosfato de tiamina es un cofactor de la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa (ciclo de ATC).  
d) F: las otras enzimas clave para las que la biotina actúa como cofactor son la  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa de los aminoácidos de cadena ramificada y la transcetolasa (vía de las pentosas fosfato).  
e) V: el pirofosfato de tiamina es un cofactor de la transcetolasa (vía de las pentosas fosfato).
- 2.7 a) F: una falta de oxígeno condiciona una inhibición total o parcial del ciclo.  
b) V: el ciclo del ATC se produce en todas las células de los mamíferos con mitocondrias.  
c) V: los hematíes no tienen mitocondrias.  
d) V: funciona de forma tanto catabólica (oxidación de sustratos) como anabólica (síntesis).  
e) F: se generan 3 moléculas de NADH y 1 de  $\text{FADH}_2$  por cada molécula de acetil CoA que se oxida.
- 2.8 a) F: convierte el  $\alpha$ -cetoglutarato en succinil CoA.  
b) V: también necesita FAD, ácido lipoico,  $\text{NAD}^+$  y CoA.  
c) F: se inhibe por ATP, NADH y por sus productos succinil CoA y GTP.  
d) F: su acumulación en la sangre puede ocasionar una acidosis láctica.  
e) F: estas tres enzimas reguladoras del ciclo del ATC necesitan  $\text{Ca}^{2+}$  como cofactor.
- 2.9 a) F: la fosforilación oxidativa se produce en la superficie interna de la membrana mitocondrial interna.  
b) V: se traduce en la formación de ATP.  
c) F: la oxidación del NADH mediante la oxidación de la cadena transportadora de electrones genera 2,5 ATP.  
d) V: la oxidación de  $\text{FADH}_2$  esquiva el primer punto de bombeo de electrones a través de la membrana mitocondrial.  
e) V: los grupos transportadores de electrones de los cuatro complejos proteicos implicados son las flavinas, las proteínas hierro-azufre, los grupos hemo y los iones de cobre.
- 2.10 a) F: el transporte de electrones no se acopla con la síntesis de ATP, de forma que la producción de ATP puede disminuir sin consecuencias sobre la cadena transportadora de electrones.



- b) V: se debe a una disminución del flujo de protones a través de la ATP sintasa.  
c) F: no se produce ATP.  
d) F: el 2,4-DNP no inhibe al citocromo c.  
e) F: las reacciones que necesitan NADH se inhibirán.
- 2.11 a) V: la enzima cataliza la oxidación del NADH por el CoQ.  
b) F: el complejo II cataliza la oxidación del FADH<sub>2</sub> por el CoQ.  
c) F: la antimicina A inhibe el flujo de electrones a nivel del complejo III.  
d) V: el monóxido de carbono y las ácidas tienen un efecto parecido.  
e) F: la oligomicina bloquea la parte del canal de protones de la ATP sintasa (F<sub>0</sub>), disminuyendo la síntesis de ATP.
- 2.12 a) V: el ATP se forma mediante fosforilación directa del ADP.  
b) F: la enzima reguladora del ciclo del ATC que cataliza la descarboxilación oxidativa.  
c) F: la mayor parte del ATP se genera a través de la fosforilación oxidativa, como sucede durante la glucólisis aerobia.  
d) V: el ATP se forma por fosforilación directa del ADP.  
e) V: el ATP se forma por fosforilación directa del ADP.
- 2.13 a) F: el primer paso se produce en la mitocondria (carboxilación del piruvato).  
b) F: se produce en el hígado.  
c) V: los cuerpos cetónicos también se producen a nivel hepático en las primeras fases de la inanición.  
d) F: la fructosa 1,6-difosfato se convierte en fructosa-6-fosfato durante la gluconeogénesis.  
e) F: la grasa no se puede convertir en glucosa.
- 2.14 a) F: se oxida a piruvato en el hígado.  
b) F: reacción contraria en la glucólisis.  
c) F: reacción contraria en la glucólisis.  
d) F: reacción contraria en la glucólisis.  
e) V: participan las enzimas piruvato carboxilasa y PEP carboxicinas.
- 2.15 a) F: se producen enlaces  $\alpha$ -1,6, que permiten la ramificación.  
b) F: el músculo no puede liberar glucosa hacia la sangre.  
c) V: durante este período los depósitos aportan oxígeno al cerebro.  
d) F: el glucagón sólo incrementa la degradación hepática de glucógeno. La noradrenalina y la adrenalina aumentan la degradación en el músculo.  
e) V: la insulina aumenta la captación de glucosa por el músculo y activa la glucocinasa, que fosforila la glucosa, permitiendo la síntesis de glucógeno hepático.
- 2.16 a) F: suelen ser trastornos autosómicos recesivos.  
b) V: tanto el hígado como los riñones se cargan de glucógeno, con la consiguiente hipoglucemia.  
c) F: tienen una menor tolerancia al ejercicio.  
d) F: todos son trastornos autosómicos recesivos, salvo el VIII que es ligado al sexo.  
e) V: la acumulación de glucógeno en los lisosomas de todas las células suele ser mortal antes de los 2 años de edad.
- 2.17 a) F: a diferencia de la glucosa, la fructosa puede entrar en las células sin ayuda de la insulina.  
b) F: la mayor parte se metaboliza en el hígado.  
c) V: se metaboliza por la gliceraldehído-3-fosfato y entra en la glucólisis o gluconeogénesis.  
d) F: porque esquiva el paso limitante de la velocidad de la glucólisis entrando como gliceraldehído-3-fosfato.  
e) V: un exceso de fructosa interrumpe la producción de ATP, activando la glucólisis y aumentando la producción de ácido láctico.
- 2.18 a) V: resulta seguro porque se absorbe lentamente en el intestino y se transporta con lentitud a través de las membranas celulares.  
b) V: a través de la enzima aldosa reductasa.  
c) F: el cristalino y la retina del ojo y las células de Schwann pueden sintetizar, pero no degradar el sorbitol.  
d) V: el importante efecto osmótico produce retención de agua, de forma que el cristalino se vuelve edematoso y opaco.  
e) F: se metaboliza por la sorbitol deshidrogenasa en el hígado, el esperma y los ovarios.
- 2.19 a) F: en ocasiones se debe a una deficiencia de galactocinasa o de UDP-hexosa-4-epimerasa.  
b) V: véase a).  
c) F: la enfermedad debuta en recién nacidos cuando se introduce la leche con lactosa.  
d) V: otras características son la mala alimentación, los vómitos, la ictericia y la hepatosplenomegalia.  
e) V: también insuficiencia hepática y retraso mental grave si no se trata.
- 2.20 a) V: un cociente NADH:NAD<sup>+</sup> alto afecta a las reacciones de las deshidrogenasas.  
b) V: un elevado cociente NADH:NAD<sup>+</sup> inhibe varias enzimas del ciclo del ATC.  
c) V: véase antes.  
d) V: que entra en la mitocondria para ser sometido a nuevas oxidaciones por la aldehído deshidrogenasa.  
e) V: son responsables del metabolismo de muchos fármacos, como los barbitúricos.
- 2.21 a) F: esta reacción viene controlada sobre todo por la hidrólisis del pirofosfato por la pirofosfatasa.  
b) F: este ciclo desplaza la carga metabólica del músculo al hígado sin participación del ATP.



Hidden page



- 3.4 a) V: el superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) es el sustrato sobre el cual actúa la SOD.  
b) F: el  $H_2O$  no participa en la reacción catalizada por la SOD.  
c) V: la SOD elimina el radical superóxido  $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ .  
d) V: la SOD elimina el radical superóxido  $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ .  
e) F: el  $H_2O^+$  no participa en la reacción catalizada por la SOD.
- 3.5 a) F: la fase oxidativa irreversible produce NADPH.  
b) V: el glicerol-3-fosfato es un producto intermedio en la síntesis de triacilglicerol.  
c) F: la fase oxidativa irreversible produce  $CO_2$ .  
d) F: la fase oxidativa irreversible produce ribulosa-5-fosfato.  
e) F: en los hematíes se usa NADPH para regenerar la forma reducida del antioxidante glutatión.
- 3.6 a) F: la gluconeogénesis no necesita NADPH.  
b) V: estos electrones se usan para la biosíntesis reductora en la síntesis de lípidos.  
c) F: la síntesis de cuerpos cetónicos no necesita NADPH.  
d) V: la reducción del HMG CoA a ácido mevalónico (mevalonato) necesita NADPH como reductor.  
e) F: se forma mediante hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina.
- 4.1 a) F: la síntesis de los lípidos se produce en el citosol celular.  
b) V: se genera a través de la vía de las pentosas fosfato y el ciclo del piruvato-malato.  
c) F: la ácido graso sintasa no necesita de la biotina como coenzima.  
d) F: el glucagón activa la degradación de los ácidos grasos.  
e) V: las enzimas para la síntesis de ácidos grasos de más de 18 átomos de carbono se encuentran en el retículo endoplásmico y las mitocondrias.
- 4.2 a) V: la acetil CoA carboxilasa se inhibe de forma alostérica y mediante fosforilación reversible dependiente de hormonas.  
b) F: el citrato activa la acetil CoA carboxilasa.  
c) F: el palmitoil CoA inhibe la acetil CoA carboxilasa mediante inhibición del producto.  
d) F: la fosforilación inactiva la acetil CoA carboxilasa.  
e) V: la insulina facilita la desfosforilación y activación de la enzima, mientras que el glucagón provoca fosforilación.
- 4.3 a) V: la enzima limitante de la velocidad HMG CoA reductasa es el principal lugar de control.  
b) V: el colesterol alto determina una disminución en la velocidad de transcripción del gen.  
c) F: la fosforilación inhibe la HMG CoA reductasa.  
d) V: véase b).
- e) V: las estatinas actúan inhibiendo la HMG CoA reductasa, reduciendo así la síntesis de colesterol.
- 4.4 a) V: las lipoproteínas también solubilizan los lípidos.  
b) F: los QM transportan los lípidos de la dieta; la VLDL, la IDL y la LDL transportan lípidos sintetizados a nivel endógeno desde el hígado a los tejidos.  
c) F: las LPL hidrolizan el triacilglicerol contenido en los QM a glicerol y ácidos grasos libres.  
d) V: la HDL también aporta apolipoproteínas para otras lipoproteínas (QM y VLDL).  
e) V: el incremento en la concentración de colesterol dentro de la célula regula por disminución la síntesis de los receptores de LDL.
- 4.5 a) V: la causa en la mayor parte de los pacientes es un defecto en el receptor de LDL.  
b) F: se debe a una deficiencia de receptores de la lipoproteína lipasa.  
c) V: el tratamiento puede incluir dieta, fármacos, plasmaféresis, trasplante hepático o terapia génica.  
d) V: este problema se relaciona con la deficiencia de lipoproteína lipasa o de apolipoproteína CII.  
e) F: los homocigotos carecen de receptores y mueren por enfermedad coronaria durante la infancia.
- 4.6 a) F: los cuerpos cetónicos se producen en baja cantidad todo el tiempo.  
b) F: el cerebro sólo utiliza glucosa como fuente de energía en estado postabsortivo.  
c) V: se trata del primer estadio de una vía de cinco estadios.  
d) V: aunque es un lugar de síntesis, el hígado carece de 3-cetoacil CoA transferasa.  
e) F: los hematíes no pueden metabolizar cuerpos cetónicos porque carecen de mitocondrias.
- 4.7 a) F: los fibratos activan la lipoproteína lipasa, disminuyendo el triacilglicerol plasmático.  
b) V: impiden la reabsorción de ácidos biliares, disminuyendo así los niveles plasmáticos de LDL.  
c) V: el incremento de la actividad LPL disminuye el triacilglicerol.  
d) F: las estatinas inhiben la HMG CoA reductasa.  
e) F: los aceites de pescado aumentan la concentración de ácidos grasos poliinsaturados.
- 4.8 a) F: los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias hepáticas.  
b) F: los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias hepáticas.  
c) F: los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias hepáticas.  
d) V: los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias hepáticas.  
e) F: los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias hepáticas.



- 4.9 a) F: parte de la lanzadera de la carnitina que introduce moléculas de acil graso CoA dentro de la mitocondria.  
b) V: se controla mediante una fosforilación reversible controlada por hormonas.  
c) F: la enzima participa en la gluconeogénesis.  
d) F: participa en la reacción de condensación inicial del ciclo del ATC.  
e) F: participa en la biosíntesis de lípidos, pero no es un paso regulador.
- 4.10 a) F: a pesar de sintetizar cuerpos cetónicos, el hígado no puede usarlos como combustible, porque carece de 3-cetoacil CoA transferasa.  
b) F: se sintetizan mediante la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.  
c) V: la descarboxilación espontánea del acetoacetato produce acetona, que genera un olor de aliento característico cuando la concentración de cuerpos cetónicos es elevada.  
d) F: el músculo reduce la utilización de cuerpos cetónicos, aumentando su disponibilidad para el cerebro.  
e) F: se usan distintas isoenzimas de la HMG CoA en la síntesis de colesterol y la formación de cuerpos cetónicos.
- 4.11 a) V: también es un producto intermedio de la síntesis de cuerpos cetónicos.  
b) F: los cuerpos cetónicos no se producen en la síntesis de colesterol.  
c) F: un producto intermedio del ciclo del ATC.  
d) F: un producto final de la glucólisis.  
e) V: mediante fosforilación y descarboxilación del mevalonato a IPP.
- 5.1 a) V: se tienen que obtener de la dieta.  
b) V: se tienen que obtener de la dieta.  
c) V: se tienen que obtener de la dieta.  
d) F: la tirosina no es un aminoácido esencial.  
e) V: se tienen que obtener de la dieta.
- 5.2 a) V: la desaminación oxidativa se produce en la mitocondria.  
b) F: la glutamato deshidrogenasa es específica para el glutamato.  
c) V: la glutamato deshidrogenasa es especial porque puede usar cualquiera de los cofactores.  
d) F: la glutamato deshidrogenasa es especial porque puede usar como cofactor  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$ .  
e) V: el ATP y el GTP inhiben de forma alostérica la enzima, mientras que el GDP y el ADP la activan.
- 5.3 a) V: los residuos N-terminales tienen una naturaleza estabilizadora o desestabilizadora.  
b) V: la proteína cinasa dependiente de AMPc es un ejemplo de proteína que contiene la región PEST.  
c) F: las proteínas citosólicas anormales y las de semivida corta se degradan por la vía de la ubiquitina dependiente de ATP en el citosol celular.
- 5.4 a) V: principalmente en las células periportales.  
b) F: las reacciones del ciclo de la urea se dividen entre la mitocondria y el citosol.  
c) F: la carbamoyl fosfato sintasa I cataliza la reacción limitante de la velocidad del ciclo de la urea.  
d) F: el consumo neto es de 1,5 ATP.  
e) F: la urea se puede excretar con facilidad por los riñones.
- 5.5 a) F: en un pequeño número de casos la PKU se puede deber a una deficiencia de las enzimas que sintetizan la tetrahidrobiopterina, el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa.  
b) V: esta enzima suele participar normalmente en la degradación de la tirosina a fumarato.  
c) F: se debe a una deficiencia de histidasa.  
d) V: el tratamiento se realiza con lentes de contacto teñidas desde la lactancia y protección solar alta.  
e) V: aunque demasiada restricción puede causar retraso del crecimiento y trastornos neurológicos.
- 5.6 a) F: la malnutrición determinará un balance negativo del nitrógeno. Otras causas son la inanición, la cirugía traumatológica y la ausencia de aminoácidos esenciales (necesarios para la síntesis de proteínas). Véase también d) y e).  
b) V: suele ser secundario a caquexia y malnutrición.  
c) V: la ingestión de nitrógeno suele superar la pérdida del mismo durante el embarazo.  
d) F: la inhibición de la síntesis de proteínas producirá un balance negativo del nitrógeno.  
e) F: la caquexia producirá un balance negativo del nitrógeno.
- 5.7 a) F: no se produce en el músculo, aunque el lactato que se produce en el músculo durante el ejercicio activo se emplea en la gluconeogénesis.  
b) V: la gluconeogénesis se produce en el hígado tras un período de ayuno superior a 12 horas y durante el ejercicio prolongado.  
c) F: la grasa no se puede convertir en glucosa y la principal respuesta es la síntesis de ácidos grasos y glicerol.  
d) V: la gluconeogénesis se puede producir en la corteza renal durante el ayuno prolongado.  
e) F: la gluconeogénesis no se produce a nivel cerebral.
- 5.8 a) V: la gluconeogénesis tiene lugar en el citosol del hepatocito, salvo la carboxilación del piruvato (v. d).





- b) F: el retículo endoplásmico participa sobre todo en la síntesis de proteínas.
- c) F: los lisosomas participan en las reacciones de degradación, p.ej. de proteínas de membrana o extracelulares y de organelas.
- d) V: la carboxilación del piruvato durante la gluconeogénesis se produce en la mitocondria.
- e) F: el aparato de Golgi no participa en la síntesis de glucosa.
- 6.1 a) V: se produce en una reacción con dos pasos.
- b) V: se obtiene de donantes como la serina, glicina o histidina y se transfiere a productos intermedios en la síntesis de otros aminoácidos, purinas o timidina.
- c) V: es un análogo del ácido fólico que reduce la cantidad disponible para la síntesis de purinas y pirimidinas.
- d) V: la vía de recuperación de la metionina libera el THF atrapado como N<sup>5</sup>-metil THF.
- e) V: la vitamina B<sub>12</sub> es fundamental para mantener un aporte adecuado de la forma activa del folato (5,6,7,8-tetrahidrofolato).
- 6.2 a) F: se produce por la ausencia de la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT).
- b) F: es un trastorno ligado a X.
- c) V: también causa hiperuricemia, que genera cálculos renales, artritis y gota.
- d) V: debido a la ausencia de la enzima de recuperación hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT).
- e) V: la guanina y la hipoxantina se degradan para formar grandes cantidades de ácido úrico, produciendo la gota.
- 6.3 a) V: predominantemente a varones de mediana edad.
- b) V: entre las causas genéticas de la gota se encuentra la deficiencia de HGPRT.
- c) V: el estudio del líquido sinovial se utiliza para el diagnóstico definitivo.
- d) F: la xantina oxidasa se utiliza para la profilaxis a largo plazo.
- e) F: la aspirina reduce la excreción de ácido úrico.
- 6.4 a) F: son depósitos de cristales de urato alrededor de las articulaciones, de los tendones y del cartilago de los lóbulos de la oreja.
- b) F: se caracteriza por ataques agudos de artritis, que suelen afectar a una articulación.
- c) V: los depósitos de cristales de urato pueden producir decoloración de la piel que los recubre.
- d) V: los pacientes suelen presentar articulaciones calientes, hinchadas y dolorosas.
- e) V: los síntomas se suelen deber a litiasis renal.
- 6.5 a) V: la exposición crónica determina encefalopatía y convulsiones y puede ocasionar retraso mental en los niños.
- b) V: junto con debilidad extrema, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento.
- c) V: en la orina de estos paciente se observa un incremento de los niveles de precursores de la porfirina, PBG y ALA.
- d) F: las porfirias son muy raras (apenas 1 de cada 100.000).
- e) F: los ataques agudos se separan por largos periodos de remisión.
- 6.6 a) F: la azidotimidina es un análogo de la timidina.
- b) V: inhibe la replicación viral.
- c) F: se fosforila para formar AZTTP, que inhibe la ADN polimerasa viral.
- d) F: inhibe una ADN polimerasa viral dependiente de ARN.
- e) V: el ADN de la células huésped es relativamente insensible a AZT.
- 6.7 a) F: la prolina se puede sintetizar a partir del  $\alpha$ -cetoglutarato.
- b) T: la treonina se debe ingerir con la dieta.
- c) V: la fenilalanina se debe ingerir con la dieta.
- d) F: la tirosina se forma mediante la hidroxilación del aminoácido esencial fenilalanina por la fenilalanina hidroxilasa.
- e) V: el triptófano se debe ingerir con la dieta.
- 6.8 a) V: este proceso se produce en la hemoglobina y la mioglobina.
- b) F: los hematíes maduros carecen de mitocondrias, por lo que no pueden sintetizar el hemo.
- c) V: la intoxicación por plomo condiciona una inhibición de la síntesis del hemo y anemia.
- d) F: las células del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea son las principales responsables de la degradación.
- e) V: algunos fármacos, como la difenilhidantoína o la fenobarbitona, inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 que degradan el hemo.
- 7.1 a) V: junto con la síntesis de proteínas y triglicéridos.
- b) F: el glucagón estimula la glucólisis.
- c) F: la insulina estimula la síntesis de glucógeno, triacilglicerol y proteínas.
- d) V: la captación de glucosa se produce en la mayor parte de los tejidos.
- e) V: la captación de aminoácidos se produce en la mayor parte de los tejidos.
- 7.2 a) V: la glucemia se eleva por la falta de eficacia de la insulina.
- b) V: el incremento del cociente glucagón:insulina estimula la gluconeogénesis.
- c) F: aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos.
- d) V: los ácidos grasos se liberan del triacilglicerol y la actividad de la lipoproteína lipasa se reduce en ausencia de insulina.
- e) V: el incremento en los ácidos grasos libres facilita la producción de cuerpos cetónicos.



- 7.3 a) F: no existe una deficiencia absoluta de insulina.  
b) V: se asocia con una mayor edad de debut y obesidad.  
c) F: la cetoacidosis suele estar ausente, aunque se puede desarrollar en situaciones de estrés.  
d) F: existe una concordancia del 50% entre gemelos idénticos, con historia familiar positiva en el 10%.  
e) V: aunque los signos y síntomas no suelen ser tan graves como en la diabetes tipo 2.
- 7.4 a) V: la hemoglobina glicosilada sirve como medida del control de la glucosa en las últimas 6-8 semanas.  
b) V: la glucemia se mide cada 30 minutos durante las 2 horas siguientes.  
c) F: la glucemia normal en ayunas debe ser inferior a 7 mmol/l según los criterios revisados de la OMS.  
d) V: durante las 2 semanas previas, por lo que resulta de especial utilidad en pacientes embarazadas con una hemoglobina anormal.  
e) F: se diagnostica con una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- 7.5 a) F: hidrólisis del triacilglicerol y del glucógeno muscular como combustible.  
b) V: al mismo tiempo, el glucagón activa la glucogenólisis.  
c) F: existe un cociente glucagón:insulina alto.  
d) F: no se ha ingerido alimento al menos durante 4 horas.  
e) V: el tejido adiposo tiene una de las inervaciones simpáticas más ricas.
- 8.1 a) V: y más de 100 enzimas distintas, como la LDH y la anhidrasa carbónica.  
b) F: la absorción no se ve afectada por la vitamina C.  
c) V: un trastorno autosómico recesivo extraordinariamente raro.  
d) V: se trata de una complicación bien reconocida.  
e) F: la sobrecarga de zinc no suele causar cirrosis.
- 8.2 a) V: el hierro de la dieta se absorbe con más facilidad en estado  $Fe^{2+}$ .  
b) F: transporta hierro desde el intestino a los tejidos.  
c) F: la deficiencia provoca anemia microcítica.  
d) V: por la lesión de las células de los islotes.  
e) V: la sobrecarga suele ser una consecuencia de las transfusiones de sangre repetidas.
- 8.3 a) V: también para la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa en la síntesis de adrenalina y noradrenalina.  
b) V: inactiva los radicales de oxígeno libres que lesionan las membranas lipídicas, las proteínas y el ADN. También protegen otras vitaminas antioxidantes, como la A y la E.  
c) F: las vitaminas A, C y E son antioxidantes.  
d) F: la deficiencia produce el escorbuto, que se caracteriza por encías esponjosas y mala cicatrización de las heridas.  
e) V: el ascorbato es necesario para mantener el hierro en su estado reducido y activo ( $Fe^{2+}$ ).
- 8.4 a) V: las vitaminas A, D, E y K son liposolubles, se almacenan en el hígado y no se absorben ni se excretan con facilidad.  
b) V: en forma de ácido retinoico se liga a la cromatina aumentando la síntesis de proteínas que controlan el crecimiento celular.  
c) V: la deficiencia también aumenta la queratinización epitelial de la córnea.  
d) V: también es útil en la psoriasis, como acitretina.  
e) F: las embarazadas no deben consumir más de 3,3 mg diarios porque la vitamina A produce defectos congénitos.
- 8.5 a) V: aunque es una vía muy ineficaz.  
b) F: la deficiencia produce pelagra.  
c) V: aunque la ineficacia de este proceso hace que se necesiten grandes cantidades de proteínas para la síntesis de pequeñas cantidades de niacina.  
d) V: los casos leves de pelagra suelen ser reversibles, pero la demencia no, pudiendo culminar en la muerte.  
e) V: inhibe la lipólisis, reduciendo la VLDL y la LDL.
- 8.6 a) V: también está disponible en la mayor parte de los alimentos, sobre todo la yema de huevo, la levadura y las nueces.  
b) F: es una coenzima de las reacciones de la carboxilasa.  
c) V: contiene la glucoproteína avidina que se liga a la biotina en el intestino e impide su absorción.  
d) F: la deficiencia es rara en las dietas normales, pero puede causar dermatitis.  
e) V: véanse en d) los síntomas neurológicos de la deficiencia de vitamina  $B_{12}$  (cobalamina) como consecuencia de la deficiente síntesis de ácidos grasos.
- 8.7 a) V: por tanto, los vegetarianos tienen riesgo de deficiencia.  
b) V: actúa transportando grupos metilo.  
c) V: los receptores de las células mucosas del ileon terminal se unen al complejo.  
d) F: los síntomas de la deficiencia tardan 2 años en aparecer por los importantes depósitos existentes.  
e) V: los síntomas neurológicos se deben a una síntesis inadecuada de la mielina y la degeneración nerviosa consiguiente.
- 8.8 a) V: se produce en la piel por acción de la luz solar de 290-310 nm de longitud de onda.  
b) F: la forma activa es 1,25-dihidroxicolecalciferol.  
c) V: aumenta la captación en el intestino, la reabsorción renal y la resorción ósea.



- d) F: no es un teratógeno reconocido.  
e) F: las vitaminas A, C y E son antioxidantes.
- 8.9 a) F: el raquitismo se debe a una mineralización ósea inadecuada como consecuencia de la deficiencia de calcio, que se puede producir por falta en la dieta, mala absorción o por deficiencia de vitamina D.  
b) F: las vitaminas A, C y E son antioxidantes.  
c) F: las vitaminas A, D, E y K son liposolubles.  
d) V: la anemia perniciosa, por deficiencia de hierro, megaloblástica y microcítica, respectivamente.  
e) F: la vitamina K se sintetiza por la flora bacteriana del yeyuno y el ileon, pero la vitamina B<sub>12</sub> sólo procede de fuentes animales.
- 8.10 a) V: por término medio, un adulto de 70 kg tiene 1,2 kg de calcio.  
b) V: también por deficiencias dietéticas o mala absorción, como en la enfermedad celiaca.  
c) V: la osteomalacia es la enfermedad por deficiencia en los adultos.  
d) F: se suele deber a los efectos de la deficiencia de estrógenos en la posmenopausia.  
e) F: el cobre se deposita alrededor del limbo corneal en forma de anillos de Kayser-Fleischer.
- 8.11 a) V: es decir, la necesidad de proteínas, energía o ambas del organismo no es cubierta por la dieta.  
b) F: la deficiencia de proteínas es grave, pero la energía se mantiene.  
c) F: la malnutrición es mucho más frecuente en áreas en las que son frecuentes el hambre, la sequía o la guerra.  
d) V: suelen tener entre 2 y 4 años de edad.  
e) V: el primer niño se suele alimentar con una dieta baja en proteínas y rica en féculas.
- 8.12 a) F: la sal de mesa está enriquecida con yodo.  
b) V: tanto T<sub>3</sub> como T<sub>4</sub> tienen este efecto inhibidor.  
c) V: los niveles de TSH no controlados estimulan el tiroides, provocando hiperplasia del epitelio y un aumento generalizado del tamaño.  
d) F: la prueba de Guthrie es una prueba de detección selectiva neonatal que se realiza en todos los recién nacidos para determinar niveles elevados de hormona estimuladora del tiroides.  
e) F: la TRH se produce en el hipotálamo y la TSH en la hipófisis anterior.
- 8.13 a) F: las piernas arqueadas son una característica del raquitismo, que también cursa con craneotabes, rosario raquítico, surco de Harrison y retraso en la dentición.  
b) V: fracturas espontáneas incompletas, en general en los huesos largos o en la pelvis.  
c) F: el raquitismo se caracteriza por una elevación de la fosfatasa alcalina.
- d) F: se trata de una enfermedad de adultos, sobre todo ancianos.  
e) V: se suele deber a una deficiencia de vitamina D.
- 8.14 a) V: la anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.  
b) V: los anticuerpos pueden ser contra las células parietales gástricas o contra el factor intrínseco.  
c) F: se diagnostica analizando un frotis sanguíneo y una muestra de médula ósea y con la prueba de Schilling, que mide la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.  
d) F: se trata de por vida con 3 inyecciones intramusculares mensuales de hidroxibalaminas.  
e) F: es más frecuente en mujeres ancianas.
- 8.15 a) F: la vitamina K es una coenzima necesaria para la  $\gamma$ -carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X.  
b) F: la verdadera deficiencia es rara, porque la mayor parte de la vitamina K se sintetiza por las bacterias intestinales.  
c) F: la enfermedad hemorrágica del recién nacido es una consecuencia de la deficiencia de vitamina y puede producirse entre las semanas 1 y 8. Todos los recién nacidos en el Reino Unido reciben una dosis intramuscular u oral profiláctica de vitamina K.  
d) F: la deficiencia aumenta el tiempo de tromboplastina parcial activada.  
e) V: los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K.
- 8.16 a) F: no se produce un cambio de la masa corporal en estas circunstancias.  
b) F: un IMC de 30-35 se considera obesidad y entre 25-30 sobrepeso.  
c) V: y la clase socioeconómica alta en el este.  
d) V: el 12% de las mujeres y el 8% de los hombres.  
e) F: se tiene que mantener una ingestión baja de energía para evitar la recuperación del peso.
- 8.17 a) F: las vitaminas A, D, E y K son liposolubles.  
b) V: comparados con las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas se necesitan en cantidades pequeñas.  
c) V: se almacenan en el hígado.  
d) V: las vitaminas hidrosolubles no suelen ser tóxicas, aunque se ingieran en exceso.  
e) F: es rara porque se sintetiza en el intestino por la flora bacteriana.
- 8.18 a) V: el kwashiorkor es una deficiencia exclusivamente proteica.  
b) V: el tratamiento no suele estar disponible.  
c) V: también por piel arrugada y pérdida del cabello.  
d) F: frecuentemente en niños menores de 18 meses.  
e) F: la primera prioridad es recuperar el equilibrio hidroelectrolítico.





- 8.19 a) V: la artrosis y la lumbalgia son síntomas asociados a la obesidad.  
b) F: no existe una asociación directa con el hígado graso.  
c) V: sobre todo en mujeres obesas, fértiles y en la década de los cuarenta.  
d) F: a diabetes tipo 2 puede requerir tratamiento con insulina.  
e) V: puede haber respiración entrecortada y problemas respiratorios.
- 8.20 a) V: la malabsorción puede provocar deficiencia de calcio.  
b) V: la menor absorción de vitamina K determina una disminución de los factores de la coagulación dependientes de ella y aumenta la tendencia al sangrado.  
c) V: la deficiencia mixta de folato y B<sub>12</sub> puede provocar anemia normocítica.  
d) V: la malabsorción determina pérdida de peso.  
e) V: no se suele ver en países desarrollados, dado que sólo se asocia con la malnutrición muy grave.
- 8.21 a) F: las convulsiones son consecuencia de una menor transmisión neuromuscular, pero la deficiencia de calcio no afecta al cerebro.  
b) V: por aumento de la secreción de fosfatasa alcalina por los osteoblastos.  
c) V: las radiografías muestran una mineralización deficiente de los huesos largos, la pelvis y las costillas.  
d) F: la deficiencia de calcio produce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.  
e) V: el retraso en la dentición es característico.
- 8.22 a) F: la enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente.  
b) F: la enfermedad de Wilson se trata con la administración diaria del quelante D-penicilamina.  
c) V: las lesiones hepáticas y neurológicas son permanentes.  
d) V: el defecto se localiza en el cromosoma 13.  
e) V: la incorporación del hierro a la ceruloplasmina también está alterado.
- 8.23 a) F: se debe a una deficiencia de vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) en la dieta.  
b) V: por sus efectos cerebelosos.  
c) V: la psicosis de Korsakoff es un síndrome amnésico grave e irreversible que aparece en casos no tratados.  
d) V: el alcohol inhibe la captación de tiamina.  
e) F: es reversible con tratamiento inmediato con tiamina.
- 10.1 a) F: se asocia a hipertiroidismo.  
b) F: el síndrome de Wernicke-Korsakoff causa temblor intencional.  
c) V: el temblor esencial normal se puede producir cuando se realiza mucho ejercicio, en situaciones de ansiedad o cuando se ingiere cafeína.
- d) F: las manos deben estar hiperextendidas para que aparezca el temblor aleteante.  
e) V: el temblor esencial también aparece en la hipoglucemia, el alcoholismo, el hipertiroidismo y la enfermedad de Wilson.
- 10.2 a) F: la coiloniquia se produce por anemia por deficiencia de hierro.  
b) F: se define como la disminución del ángulo entre la uña y el lecho ungueal.  
c) V: las uñas subyacentes parecen blandas, fluctuantes y «tumefactas».  
d) V: se debe a trastornos metabólicos, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, las glucogenosis y el alcoholismo.  
e) F: las glucogenosis son una causa poco frecuente de acropaquias.
- 10.3 a) V: produce células hipocromas y microcíticas.  
b) F: la deficiencia de enzimas de los hematíes, como la piruvato cinasa o la G6PDH, causa anemia hemolítica.  
c) F: los anticuerpos frente al factor intrínseco impiden que se absorba la vitamina B<sub>12</sub>, causando una deficiencia de la misma y de folato en la anemia perniciosa.  
d) V: se inhiben la  $\delta$ -ALA deshidrogenasa, la coproporfirinógeno III y la ferroquelatasa.  
e) V: los niveles elevados de degradación del hemo y los niveles de bilirrubina superan la capacidad de conjugación del hígado y ocasionan ictericia.
- 11.1 a) V: por término medio, un varón de 72 kg está compuesto por un 15% de grasa.  
b) V: un 72% de la masa libre de grasa (que es un 80% de la masa corporal total) es agua.  
c) V: por término medio, un varón puede sobrevivir 50-60 días con estos depósitos de energía, siempre que ingiera agua.  
d) F: <sup>40</sup>K<sup>+</sup> sólo puede reflejar la masa corporal magra porque la grasa no tiene potasio.  
e) F: la antropometría es el método más utilizado para medir la composición corporal.
- 11.2 a) F: siempre se da preferencia a la nutrición enteral si el aparato digestivo funciona.  
b) F: está indicado cuando no funciona el intestino, bien por una cirugía o por una fistula.  
c) V: la infección y la sepsis asociadas con el catéter central son las complicaciones más importantes.  
d) V: la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia son efectos secundarios frecuentes.  
e) V: o a veces en una vena periférica.
- 11.3 a) F: la urea sérica está elevada en las nefropatías.  
b) F: la deshidratación provoca un aumento de la concentración sérica de sodio.  
c) V: también está elevada en el fracaso renal y aumenta con los diuréticos ahorradores de potasio.

Hidden page

Hidden page





mitocondrial interna a los protones, de manera que pueden reentrar en la matriz en lugares distintos de la ATP sintasa. Así se puede disipar el gradiente de protones sin producir ATP.

En condiciones normales el gradiente de protones se acopla con el transporte de electrones en la fosforilación oxidativa (síntesis de ATP). Los desacopladores disipan el gradiente de protones, de forma que el transporte de electrones se sigue produciendo de forma normal, pero no produce ATP.

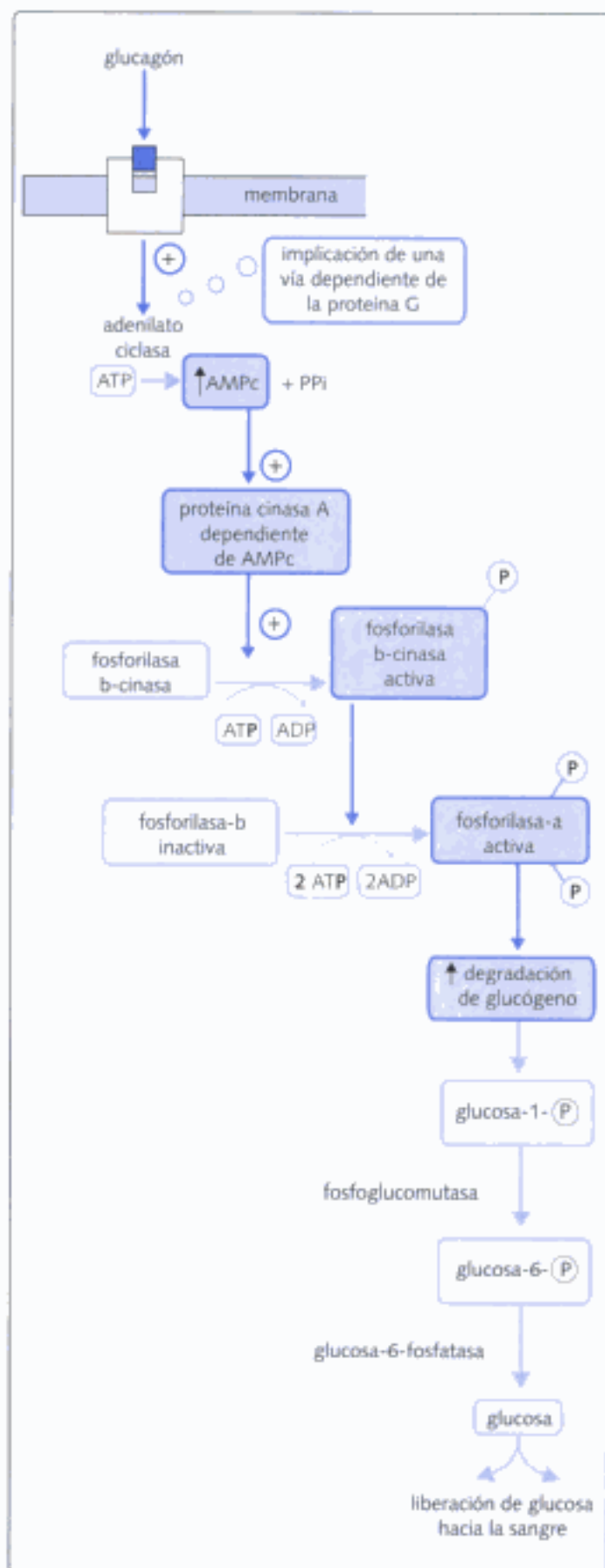


Fig. 3. Respuesta a la pregunta 9.

6. a) A = acetil CoA; B = malonil CoA.  
b) El citosol celular.  
c) Acetil CoA carboxilasa.  
d) Biotina.  
e) Los activadores pueden ser citrato (activador alostérico) o insulina (que determina una desfosforilación reversible). Los inhibidores son el palmitoil CoA o el glucagón (que causan una fosforilación reversible).
7. a) El ácido linoleico (C18:2), un miembro de la serie de ácidos grasos  $\omega 6$  y el ácido  $\alpha$ -linoleico (C18:3) de la serie  $\omega 3$ .  
b) Los ácidos grasos esenciales no se pueden sintetizar en el cuerpo y hay que ingerirlos con la dieta. Esto se debe a que los mamíferos no poseen las enzimas correctas (desaturasas) para insertar enlaces dobles más allá de la posición C9, lo que permite que se formen ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos esenciales se necesitan para formar otros importantes ácidos grasos insaturados, como el ácido araquidónico, la molécula precursora de las prostaglandinas, los leucotrienos y el tromboxano.

8. El plomo inhibe tres enzimas fundamentales que intervienen en la síntesis del hemo, causando una acumulación de productos intermedios:
  - i) La ALA deshidrasa ocasiona acumulación de ALA, que se puede medir en la orina.
  - ii) La coproporfinógeno III oxidasa, que causa acumulación de coproporfinógeno III.
  - iii) La ferroquelatasa, que determina la acumulación de protoporfirina IX en los hematíes, provocando fluorescencia.

El resultado es la inhibición de la síntesis del hemo y por consiguiente de la producción de hemoglobina. Si no se trata se acaba produciendo anemia. El tratamiento consiste en la administración de quelantes del plomo como Ca-EDTA o D-penicilina, que se unen al plomo formando un complejo que se excreta por orina.

9. La forma más sencilla y rápida de contestar a esta pregunta es hacer un dibujo (v. fig. 3). Nota: también puedes consultar la figura 2.34 para ver detalles.
10. a) Control alostérico.
  - i) Inhibición de producto: puede ser positiva o negativa. Por ejemplo, la enzima glucolítica hexocinasa es inhibida de forma alostérica por los niveles elevados de glucosa-6-fosfato

Hidden page

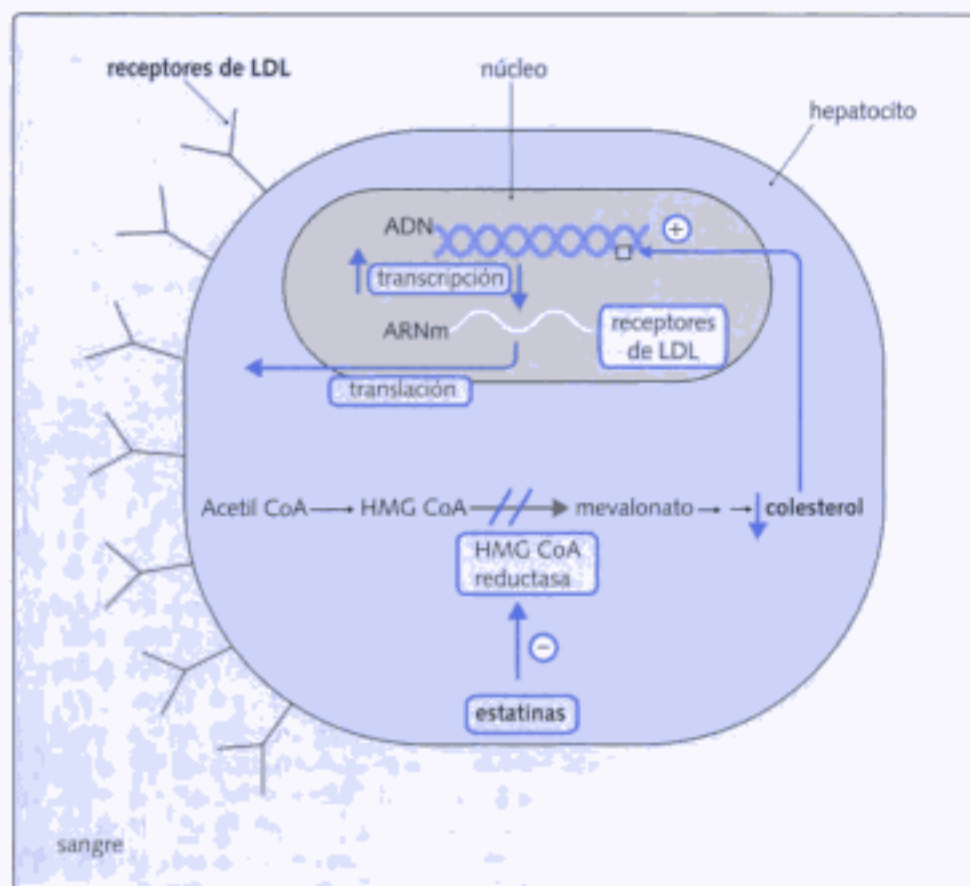


Fig. 2. Parte de la respuesta a la pregunta 15.

15. a) Entre los factores modificables de riesgo cardiovascular están el tabaquismo, la hiperlipemia (HDL baja y LDL alta), la hipertensión y la diabetes mellitus. Los no modificables son la edad, el **sexo** y los antecedentes familiares de aterosclerosis prematura.
- b) El primer paso consiste en modificar la dieta, que debe ser baja en colesterol y grasas saturadas. También se administran fármacos como las estatinas.
- c) Es importante saber si existen antecedentes familiares de hipercolesterolemia o hiperlipemia. Estos pacientes suelen debutar en la infancia, de forma que puede ocurrir que haya heredado una forma leve.
- d) Las estatinas, como simvastatina o pravastatina, ayudan a reducir el colesterol plasmático. Inhiben de forma reversible la HMG CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de síntesis del colesterol, lo que permite disminuir la síntesis celular de esta sustancia. Las células compensan esta disminución del colesterol intracelular estimulando la transcripción del gen del receptor de LDL y este aumento de la síntesis de receptores de LDL permite aumentar la captación del colesterol, reduciendo su nivel plasmático (v. fig. 4).
16. a) El diagnóstico más probable es gota, que suele afectar a varones de mediana edad y es una enfermedad heredada en algunas familias. También es más frecuente en Nueva Zelanda. En la gota, los niveles altos de ácido úrico **insoluble** pueden precipitar formando cristales de urato sódico, que pueden depositarse en las articulaciones y dañarlas.
- b) Una mala dieta, el alcohol, el ejercicio y el estrés aumentan el nivel de ácido láctico, lo que facilita la precipitación del ácido úrico (el ácido láctico compite con el ácido úrico por la excreción renal). También se puede deber a un incremento del recambio de las purinas, por leucemias, trastornos mieloproliferativos o uso de citotóxicos para controlar un cáncer. Los fármacos, como los diuréticos tiazídicos, reducen la excreción de ácido úrico, como también lo hace la toxicidad del plomo.
- c) El tratamiento tiene por objeto reducir los niveles de ácido úrico. El tratamiento más frecuente en fase aguda son los antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina que consigue alivio del cuadro en 24-48 horas.
- d) El alopurinol es el principal fármaco empleado en la profilaxis de la gota. Se trata de un análogo de la hipoxantina y un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa. Reduce la cantidad de ácido úrico insoluble formada y aumenta la cantidad de precursores solubles, hipoxantina y xantina, que se pueden excretar con facilidad en la orina. También tiene otras dos acciones:
- i) Enzima recuperadora (HGPRT) que cataliza la incorporación de ribosa-5-fosfato al alopurinol, formando alopurinol ribonucleótido que puede inhibir la PRPP amidotransferasa, la enzima que limita la velocidad de la síntesis de purinas



Hidden page





## A

- aceites de pescado, 63, 78
- acetaldehído, 43
- acetil CoA, 19, 22
  - carboxilación a malonil CoA, 55, 56, 57
- catabolismo de los aminoácidos, 97, 98-99
- cetogénesis, 80, 81-82
- ciclo del piruvato-malato, 47, 49, 50
- control de la gluconeogénesis, 100
- degradación de las pirimidinas, 120
- degradación de los ácidos grasos, 66
- en la síntesis de ácidos grasos, 59
- estructura, 15, 16
- papel central, 15-19
- síntesis a partir del piruvato, 15, 17, 55, 57
- síntesis de colesterol, 70
- síntesis de los ácidos grasos, 55, 56, 58
- transporte al citosol, 55, 56, 57
- acetil CoA carboxilasa, 55, 57, 59-60, 68
- N-acetil glutamato, 94
- acetil transacilasa, 58
- acetoacético, ácido (acetoacetato), 80, 81
- acetoacetil CoA, 70, 97, 98-99
- acetona, 80
- acicloguanosina, 121
- aciclovir, 121
- ácido graso sintasa, 56, 57-58
- ácido mevalónico (mevalonato), 70-71
- ácido pantoténico, 15, 57, 163
- ácido retinoico, 153
- ácido úrico
  - degradación de las pirimidinas a, 120
  - degradación de las purinas, 108, 111, 112
  - degradación de las purinas a, 114-115
  - formación, 115
- $\delta$ -aminolevulínico, ácido (ALA), 122-123
- deshidratasa, 123
- intoxicación por plomo, 123
- porfirias, 124, 126
- sintasa, 123, 124, 127-128
- ácidos grasos
  - activación, 61, 65
  - degradación, 63-69
    - frente a síntesis, 69
    - producción de ATP, 66
    - regulación, 67-68
  - desaturación, 62
  - elongación, 62
  - errores del metabolismo, 68-69
  - esenciales, 63
  - estado de saciedad, 131, 134
  - inanición, 131
  - insaturados, 62-63
  - libres (AGL), 64
  - nomenclatura, 61-62
  - oxidación, 66-67
  - oxidación de número impar de C, 66-67
  - saturados, 58-59
  - síntesis, 49, 50, 55-63
    - estadios, 58-59
    - frente a degradación, 69
    - NADPH en, 49, 50, 55
    - regulación, 59-60
    - triacylglicerol, 60-61
- acidosis láctica, 10
- acil CoA graso, 64, 65
  - $\beta$ -oxidación, 64, 65-66
  - esterificación del colesterol, 72, 73
  - transporte al interior de la mitocondria, 64, 65
- acil CoA graso desaturasa, 62, 63
- acil CoA graso deshidrogenasa, 65, 66, 67
- acil CoA sintasa (tiocinasa), 61, 65
- acil CoA: colesterol acil transferasa (ACAT), 72, 73, 76
- aclimatación a la altura, 39
- aconitasa, 21
- acrodermatitis enteropática, 177-178
- acropaquias, 197, 198
- actividad física, 146
  - cociente (CAF), 146
  - nivel (NAF), 146
  - v. *también* ejercicio
- adenilsuccinato liasa, 114
- adenilsuccinato sintasa, 112, 114
- adenina, 108, 110
- adenina fosforribosil transferasa (APRT), 112-114
- adenosil metionina; v. S-adenosil metionina (SMA)
- adenosina, 108, 110
- ADP
  - control de la síntesis del ATP, 22, 29
  - fosforilación a nivel del sustrato, 8, 25
  - fosforilación oxidativa, 8, 25-26
  - hidrólisis del ATP a, 25
- adrenalina, 134
  - degradación de los lípidos, 68
  - ejercicio, 135
  - metabolismo del glucógeno, 33, 35
- agua, corporal, 145
- ALA; v.  $\delta$ -aminolevulínico, ácido
- alanina, 83-84
  - biosíntesis, 85-86, 88





- alanina (*cont.*)  
degradación, 97, 98  
estado absortivo, 104  
estado absortivo (saciedad), 103  
estado postabsortivo, 104, 105  
gluconeogénesis, 95  
inanición, 131, 135  
v. *también* ciclo de la glucosa-alanina  
alanina aminotransferasa, 83-84  
albinismo, 101-102  
albúmina, plasmática, 209, 216  
alcaptonuria, 101  
alcohol; v. etanol  
alcohol deshidrogenasa, 42, 43  
aldehído deshidrogenasa, 43  
aldolasa, 10  
aldolasa B; v. fructosa-1-fosfato aldolasa  
aldosa reductasa, 44, 45  
alergias, 192  
alimentación  
básica, 143  
diaria, 143, 214-215  
efecto térmico, 144, 145  
energía, 144, 145  
ingestión, regulación, 146  
alopurinol, 115-116, 116  
amilo (1,4→1,6)  
transglucosilasa (enzima ramificante), 31-33, 32  
deficiencia, 37  
amilo- $\alpha$ -1,6 glucosidasa (enzima desramificante), 33, 34  
deficiencia, 37  
aminoácidos, 83-87  
biosíntesis, 23, 84-87, 88  
cetogénicos, 97  
de cadena ramificada (AGCR), 99  
degradación (catabolismo), 97-100  
depósito, 87-88, 89  
depósito de un carbono, 108  
desaminación, 92  
desaminación oxidativa, 83-84, 92  
esenciales, 83  
glucogénicos, 98  
limitantes, 148-149  
metabolismo  
a glucosa/grasa, 95-100  
reacciones clave, 83-84  
tejidos individuales, 103-106  
trastornos, 100-102, 187  
no esenciales, 83  
transaminación, 83-84, 92, 93  
transdesaminación, 92  
transporte, 102-103  
v. *también* aminoácidos individuales  
aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada, 99  
aminotransferasas (transaminasas), 83-84  
amital, 28  
amoníaco, toxicidad, 94-95  
amonio ( $\text{NH}_4^+$ ), 91, 92, 104  
toxicidad, 94-95  
AMP  
biosíntesis, 109, 111, 112, 114  
degradación, 115  
función reguladora, 12, 36  
hidrólisis del ATP a, 25  
AMP cíclico (cAMP), 33, 35  
anabolismo, 3, 131  
anemia, 186, 200  
crónica, 40  
deficiencia de hierro, 174-176, 176  
hemolítica; v. anemia hemolítica  
macrocitica, 190  
megaloblástica; v. anemia megaloblástica  
perniciosa, 165-166, 186  
anemia hemolítica, 14, 52, 129, 186  
recién nacido, 127  
anemia megaloblástica, 167, 190  
deficiencia de folato, 167, 168  
deficiencia de vitamina  $\text{B}_{12}$ , 165  
anillos de Kayser-Fleischer, 200  
antecedentes médicos, 191-192, 214  
antimicina A, 28  
antioxidantes, no enzimáticos de la dieta, 50-51  
antropometría, 145, 215  
aparato cardiovascular  
exploración, 201-202  
signos clínicos, 202  
síntomas, 192  
aparato digestivo, síntomas, 192  
aparato respiratorio  
exploración, 201-202  
síntomas, 192  
apolipoproteína A-I, 74  
apolipoproteína A-II, 74  
apolipoproteína B-48, 74-75, 75-76  
apolipoproteína C-I, 74  
apolipoproteína C-II, 74-75, 75-76, 76  
deficiencia, 77  
deficiencia familiar, 78  
diagnóstico/tratamiento, 78  
apolipoproteína C-III, 74  
apolipoproteína E, 74-75, 75-76, 76  
apolipoproteínas, 73-74  
apolipoproteínas B-100, 74, 75-76, 76  
hipercolesterolemia familiar, 78  
araquidónico, ácido, 63  
arco senil, 200  
arginasa, 93  
arginina, 83  
biosíntesis, 86-87, 88  
ciclo de la urea, 93  
degradación, 97, 98  
argininosuccinato, 92-93, 93  
argininosuccinato liasa, 93  
argininosuccinato sintasa, 92  
ascitis, 203  
ascorbato; v. vitamina C  
asparagina, 83  
biosíntesis, 86, 88  
degradación, 97, 98  
aspartato, 83  
aminotransferasa, 92  
biosíntesis, 86, 88



- biosíntesis de la pirimidina, 117-118, 118  
 ciclo de la urea, 92, 93  
 degradación, 97, 98  
 transcarbamilasa, 117, 118  
 atención dietética, 143, 214  
 ATP, 25-29  
   control respiratorio de la  
     generación de, 22, 29  
   estructura, 25  
   generación de energía, 25  
   regulación de la glucólisis, 12  
   rendimiento  
     biosíntesis de las purinas, 112  
     ciclo de la urea, 94  
     derivación de Rapoport-Luebering, 38  
     glucólisis, 9, 11  
     oxidación de la glucosa, 21  
     oxidación de los ácidos grasos, 21-22., 22, 66  
     oxidación de los cuerpos cetónicos, 81-82  
   v. también cociente ADP:ATP  
   síntesis, 8, 25-26  
 ATP sintasa, 26, 28  
 atrapamiento de metilfolato, 107-108, 109, 164, 167  
 atrapamiento dentro de las células, 7-8  
 auscultación, sistema respiratorio, 202  
 autofagia, proteínas, 90-91, 91  
 ayuno, 100  
 azida, 28  
 azidotimidina, 121  
 azufre, 174
- B**
- beriberi, 18, 159, 161, 190  
 bilirrubina, 128-129  
 biliverdina, 128-129  
   reductasa, 128  
 bioenergética, 4, 6  
 biotina, 55, 57, 97, 163-164  
 boca, exploración, 200  
 bocio, 178-180  
   endémico, 178-180
- C**
- cabeza, exploración, 199-200  
 cadena de transporte de electrones, 22, 27-28  
   componentes, 27-28  
   desacoplamiento a partir de la fosforilación, 28-29  
   inhibidores, 28  
   reacciones, 27-28  
 cadena respiratoria; v. cadena de transporte de electrones  
 calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), 170-172  
   deficiencia, 170-172, 190  
   en suero, 209  
   exceso; v. hipercalcemia  
   metabolismo del glucógeno y, 36  
 calcitonina, 146, 170  
 calorimetría indirecta, 146  
 cambio de entalpía, 4  
 cambio de entropía, 4  
 cantidad diaria recomendada (CDR), 143  
 caquexia, 195, 215  
 cara, exploración, 199, 200  
 carbamoil fosfato, 92, 93, 117, 118  
 carbamoil fosfato sintasa I, 92  
 carbamoil fosfato sintasa II (CPS II), 117, 118, 119  
 carbohidratos  
   contenido energético, 144  
   metabolismo, 7-45  
 cardiopatía coronaria, 212  
 carnitina aciltransferasa I, 65, 68  
 carnitina aciltransferasa II, 65  
 caroteno-B, 153  
 carrera de larga distancia, 135  
 catabolismo, 3  
 catalasa, 43, 51, 122  
 catepsinas, 90-91  
 ceguera, 153-154  
   nocturna, 154, 190  
 ceruloplasmina, 178, 179  
 cetoacidosis, diabética, 80, 138, 140, 141-142, 187  
 3-cetoacil CoA transferasa, 81  
 $\beta$ -cetoacil reductasa, 58  
 $\beta$ -cetoacil sintasa, 57-58
- $\alpha$ -ceto-ácidos, 91  
 $\alpha$ -cetoglutarato  
   biosíntesis de aminoácidos, 83-84, 86-87, 87, 88  
   ciclo de los ATC, 20  
   degradación de los aminoácidos, 97, 98  
   desaminación de los aminoácidos, 92  
   deshidrogenasa, 21, 22, 23  
   en el ciclo de los ATC, 23, 24  
   toxicidad del amoníaco, 94-95  
 cianosis, 201  
 cianuro, 28  
 ciclo de Cori, 134, 137  
 ciclo de la glucosa-alanina, 105, 106  
 ciclo de la urea, 87, 88, 91-95  
   control, 94  
   deficiencias enzimáticas, 94  
   entrada de aminoácidos, 92  
 ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC), 19-23, 97-98  
   estadios, 19-20  
   productos intermedios biosintéticos, 22-24  
   regulación, 21-23, 23  
   rendimiento energético, 20-21, 21  
 ciclo de los ATC; v. ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC)  
 ciclo del piruvato-amalato, 49-50, 55  
 ciclo del  $\gamma$ -glutamilo, 102-103  
 cinc, 177-178  
   deficiencia, 177-178  
 11-*cis*-retinal, 153  
 cistationasa, 86  
   sintasa, 86, 102  
 cisteína, 83  
   biosíntesis, 85, 86, 88, 108-109  
   degradación, 97, 98  
 cistinuria, 103  
 citidina, 117  
 citidina  
   trifosfato (CTP), 117-118, 118-119  
   trifosfato (CTP) sintetasa, 118



- citocromo  $b_5$ , 62, 63  
   reductasa, 51-52, 62, 63  
 citocromo c (CYT c), 26, 27  
   oxidasa, 27, 179  
 citocromos, 122, 175-176  
 citosina, 117, 120  
 citrato, 49  
   biosíntesis de los lípidos, 57, 60  
   ciclo de los ATC, 20  
   en el ciclo de los ATC, 24  
   lanzadera, 55, 56, 57  
   liasa, 57  
   regulación de la glucólisis, 12  
   sintasa, 21, 22, 23, 57  
 citrulina, 92, 93  
 cloruro, 173  
 cobalamina; v. vitamina  $B_{12}$   
 cobalto, 181  
 cobre, 178, 179  
   deficiencia, 178-179  
   sobrecarga, 178-179  
 cociente ADP:ATP, 22, 29  
 cociente NADH:NAD<sup>+</sup>, 23, 43-44  
 cociente NADPH:NADP<sup>+</sup>, 49  
 cociente respiratorio (CR), 135  
 coenzima A (CoA), 15, 64, 163  
   v. también acetil CoA  
 coenzima Q (CoQ  
   ubiquinona), 26, 27  
 coiloniquia, 197  
 colchicina, 116  
 colecalciferol; v. vitamina  $D_3$   
 colecistocinina (CCK), 146  
 colesterol, 69-73  
   efectos dentro de las células, 76  
   esterificación, 72, 73  
   estructura, 71  
   fuentes, 69  
   funciones, 69  
   plasmático, 212-214  
   regulación de la síntesis, 71-72  
   síntesis, 70-71  
   transporte, 74-75, 76  
   transporte inverso, 76  
 colestipol, 78  
 colestiramina, 78  
 composición corporal, 144-145, 145  
 control alostérico, 4  
 control de la glucemia, 210-211  
 control de sustratos, 4  
 control del hambre, 146  
 control hormonal, 4  
 control respiratorio, 22, 29  
 coproporfiria, hereditaria, 125, 126-127  
 coproporfinógeno III, 123  
   intoxicación por plomo, 124  
   oxidasa, 123  
   deficiencia, 126-127  
   porfiria, 126  
 cortisol, 134  
   ejercicio, 135  
   inanición, 99, 132, 133  
 cotransportador sodio-glucosa, 7  
 creatinina sérica, 207  
 cretinismo, 180  
 cromo, 181  
 cuello, exploración, 199  
 cuerpos cetónicos, 80-82, 95, 97  
   diabetes, 80, 138  
   funciones, 80  
   producción de ATP, 81-82  
   síntesis (cetogénesis), 70, 80, 81, 132  
   utilización, 81  
 cuerpos de Heinz, 53  
**D**  
 debilitamiento, 195, 215  
 defectos del tubo neural, 168  
 deficiencia de deshidrogenasa del acil CoA graso de cadena media, 68-69  
 deficiencia de fosfofructocinasa, 37  
 degradación de los ácidos grasos, 65-66, 68  
 depósito de un carbono, 107-108  
 derivación de Rapoport-Luebering, 37-38  
 derivación del hexosemonofosfato; v. vía de las pentosas fosfato  
 desaminación oxidativa, 83-84, 85, 92  
 descarboxilasas, 10  
 deshidrogenasa de  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada, 99, 102  
 deshidrogenasas, 10  
 desoxiadenosilcobalamina, 164, 165  
 desoxirribonucleótidos, 117, 119  
 diabetes, criterios diagnósticos, 142  
 diabetes mellitus, 136-142  
   características  
     clínicas/tratamiento, 139-141  
   complicaciones, 45, 141-142, 187  
   dificultad respiratoria, 196  
   efectos metabólicos, 138-139  
   frente a inanición, 139  
   gestacional, 138  
   homeostasis de la glucosa, 80, 138  
   insulinodependiente (DMID), 136-137, 136-141, 141  
   no insulinodependiente (DMNID), 136, 137  
     diagnóstico/tratamiento, 141  
     efectos metabólicos, 139  
     frente a DMID, 141  
   pruebas complementarias, 208, 210-211  
   secundaria, 137  
   síntomas de presentación, 186-187  
   úlceras isquémicas/neuropáticas, 198, 199  
 diagnóstico por imagen, médico, 207-208  
 dicitohexilcarbodiimida (DCCD), 28  
 2,4-dienoíl reductasa, 67  
 dieta  
   control del ciclo de la urea, 94  
   diabetes mellitus, 139  
   estimación de la ingestión, 143  
   v. también nutrición





dificultad respiratoria, 165, 196  
 difosfato de uridina (UDP), 118-119  
 difosfoglicerato (DPG) fosfatasa, 38  
 difosfoglicerato (DPG) mutasa, 38  
 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 9, 37-40  
   derivación, 37  
   efectos fisiológicos, 39  
   función de la hemoglobina, 38, 39  
   importancia clínica, 39-40  
 difusión, facilitada, 7  
 dihidrofolato reductasa, 107-108, 119  
 dihidroorotasa, 117, 118  
 dihidroorotato deshidrogenasa, 118  
 dihidroxicolecalciferol-1,25, 155-156  
 dimetilalil pirofosfato, 71  
 2,4-dinitrofenol (DNP), 28-29  
 disbetalipoproteinemia familiar, 77, 79  
 disfosfato de adenosina; v. ADP  
 dislipemias, 77, 78-80  
   diagnóstico/tratamiento, 79  
   familiares combinadas, 77, 79  
   pruebas complementarias, 212-213, 214  
   signos, 198, 203  
   remanentes, 77, 79  
 distensión abdominal, 203  
 dolor abdominal, 204  
 dopamina  $\beta$ -hidroxilasa, 179  
 2,3-DPG; v., 2,3-difosfoglicerato

## E

ejercicio  
   metabolismo de combustible, 80, 95, 134-135  
   necesidades energéticas, 146  
   v. también actividad física  
 electrocardiograma (ECG), 211  
 electrolitos, séricos, 209

encefalopatía de Wernicke, 18, 159, 161  
 endocitosis, proteínas, 90-91, 91  
 energía, 144-148  
   digerible, 144, 145  
   libre de Gibbs, 4  
   metabolizable, 144, 145  
   necesidades, 145-146  
   no digerible, 144, 145  
   valores de referencia dietéticos, 143-144  
 enfermedad con vómitos jamaicana, 69  
 enfermedad de Andersen, 37  
 enfermedad de Cori, 37  
 enfermedad de Hartnup, 103, 162  
 enfermedad de Her, 37  
 enfermedad de la orina de jarabe de arce, 99, 101-102  
 enfermedad de Pompe, 33, 37  
 enfermedad de Tarui, 37  
 enfermedad de von Gierke, 36-37  
 enfermedad de Wilson, 178  
 enfermedad hemorrágica del recién nacido, 159  
 enfermedad tiroidea, 199  
 enfermedad vascular periférica, 198  
 enoíl CoA hidratasa, 65, 66, 67  
 enoíl CoA isomerasa, 67  
 enoíl reductasa, 57-58, 58  
 enolasa, 10  
 enzima condensadora, 57-58, 59  
 enzima desramificante (amilo- $\alpha$ -1,6 glucosidasa), 33, 34  
   deficiencia, 37  
 enzima málica, 49  
 enzima ramificante (amilo (1,4 $\rightarrow$ 1,6) transglucosilasa), 31-33  
   deficiencia, 37  
 enzimas, 10  
   carboxilasas, 10  
   cinasas, 10  
   del citocromo P450, 43, 44, 122, 128

isomerasas, 10  
 mutasa, 10  
 pruebas, 211-212  
 sintasas, 10  
 epimerasa, 67  
 equilibrio del nitrógeno, 88-89  
 eritema palmar, 197  
 eritrocitos; v. hematíes  
 eritropoyetina, 127  
 escorbuto, 169, 190  
 escualeno, 70, 71  
 espectrofotometría de masa indirecta, 146  
 esplenomegalia, 204  
 esprinters, 134  
 estadios, 131-132, 133  
 estado absortivo; v. estado de saciedad  
 estado de saciedad (absortivo)  
 estado de saciedad (postabsortivo)  
   homeostasis de la glucosa, 131, 132, 133, 134  
   metabolismo de los aminoácidos, 104-106  
 estado postabsortivo; v. estado de saciedad  
 estatinas, 71, 78  
 estomatitis angular, 200  
 estrés oxidativo, factores precipitantes, 53  
 estrías, 203  
 etanol (alcohol), 43-44, 144  
   efectos metabólicos, 43-44  
   historia, 192  
   ingestión excesiva, 44  
   metabolismo, 43  
 exploración  
   abdominal, 202-205  
     auscultación, 203, 205  
     palpación, 203-204  
     percusión, 203  
   de la lengua, 200  
   física clínica, 195-205, 215  
   objetivos, 194-195

## F

factor intrínseco, 164, 165, 166  
 FAD, 160, 161  
   ciclo de los ATC, 20  
   en el ciclo de los ATC, 21-22



- FADH<sub>2</sub>, 11, 21-22, 26  
   degradación de los ácidos grasos, 65, 66, 68  
   oxidación, 26-27, 28  
 fármacos antitumorales, 120-121  
 fármacos antivirales, 120  
 fármacos hipoglucemiantes orales, 140  
 farnesil pirofosfato (FPP), 70, 71  
 fatiga, 185  
 favismo, 53  
 fenilalanina, 83  
   degradación, 97, 98-99  
   hidroxilasa, 84, 98, 100-101  
   síntesis de tirosina, 84, 88  
 fenilketonuria, 84, 100-101, 187  
   diagnóstico, 213  
 fermentación alcohólica, 9  
 ferritina, 174, 175-176  
 ferroquetolasa, 123  
   deficiencia, 12, 127  
 fibratos, 78  
 flavina adenina dinucleótido; v. FAD; FADH<sub>2</sub>  
 flavina mononucleótido (FMN), 160, 161  
 5-fluorouracilo, 121  
 fluoruro, 181  
 folato, 166-168, 167  
   antagonistas, 121  
   deficiencia, 108, 167-168, 186, 190  
   metabolismo, 107-108  
   pruebas bioquímicas, 216  
 fosfatasa-1 proteica, 35, 36  
 fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), 9, 60-61, 64  
 fosfoenol piruvato (PEP), 9, 96-97  
   carboxicina, 96-97, 100  
 fosfofructocinasa-1 (PFK-1), 10, 12, 47  
 fosfofructocinasa-2 (PFK-2), 12, 14  
 fosfoglicerato cinasa, 10  
 fosfoglicerato mutasa, 10  
 2-fosfoglicerato, 9  
 3-fosfoglicerato, 9, 38, 85, 88  
 fosfoglucomutasa, 42  
 fosfoglucosa isomerasa, 10, 47  
 fosforilación  
   nivel de sustrato, 8, 25  
   oxidativa, 8, 25-26  
 fósforo, 172-173  
 fosforolisis, 33  
 fosforribosil-5-l-pirofosfato (PRPP), 109-110, 113  
   amido-transferasa, 110, 112, 116  
   sintasa, 110, 112  
 fosforribosilamina-5, 110, 113  
 fotosensibilidad, 124, 187  
 frecuencia respiratoria, 201  
 fructosa, 40-42, 212  
   1,6-difosfatasa, 97  
   1,6-difosfato, 9, 97  
   2,6-difosfatasa, 12-14  
   2,6-difosfato, 12-14, 100  
   -1-fosfato aldolasa (aldolasa 8), 40, 42  
   deficiencia, 41-42  
   -1-fosfato, 40-41  
   -6-fosfato, 9, 40, 47-49, 96  
   errores congénitos del metabolismo, 42  
   errores del metabolismo, 41  
   ingestión excesiva, 40-41  
   intolerancia, hereditaria, 41  
 fructosamina, suero, 211  
 fructosuria, esencial, 212  
 frutocinasa, 40  
   deficiencia, 41, 212  
 fumarasa, 21  
 fumarato, 20, 93, 94, 97, 98  
  
**G**  
 galactocinasa, 42  
 galactosa, 42-43, 212  
   -1-fosfato uridil transferasa, 42  
   errores congénitos del metabolismo, 42-43  
   metabolismo, 42-43  
 galactosemia, 42-43, 187  
   pruebas complementarias, 212  
 gangrena, 198, 199  
 geranil pirofosfato (GPP), 70-71  
 gestación, deficiencia de folato, 168  
 gliceraldehído-3-fosfato, 8, 9, 40-41, 47-48, 49  
   deshidrogenasa, 10  
 glicerol, 60-61, 64, 131, 135  
   -3-fosfato, 61  
   deshidrogenasa, 60-61  
   lanzadera, 11, 12  
   cinasa, 60-61  
 glicina, 83  
   biosíntesis, 85, 88  
   degradación, 97, 98  
   formación a partir de la serina, 108, 109  
   sintasa (enzima de escisión), 85, 109  
 glicinuria, 103  
 glucagón, 134  
   control del hambre, 146  
   diabetes, 138  
   glucólisis y, 14  
   gluconeogénesis, 99, 100  
   homeostasis de la glucosa, 131, 133, 134, 135  
   metabolismo de los lípidos, 60, 68, 71, 72, 136  
   metabolismo del glucógeno y, 33, 35  
 [ $\alpha$ -1,4 $\rightarrow$  $\alpha$ -1,4] glucán transferasa, 33, 34  
 glucocinasa, 12, 131  
 glucógeno, 29-37, 32, 131  
   degradación (glucogenólisis), 33, 34, 131  
   depósitos, 29  
   estructura, 29-31  
   fosforilasa, 33, 34  
   deficiencia, 37  
   hígado, 36  
   músculo, 36  
   hígado, 29-30  
   músculo, 29-30  
   papel, 29-30  
   regulación del metabolismo, 33-36  
   trastornos por depósito, 36-37, 202-203  
   sintasa, 32-33, 35  
 glucogenogénesis, 30-33  
 glucogenólisis, 33, 34, 131  
 glucólisis, 7-15, 9  
   deficiencias enzimáticas, 39  
   estadios, 8



- funciones/importancia, 7-8
- puntos de ramificación, 16
- regulación, 11-15
- rendimiento energético, 8-10
- visión general, 7
- gluconeogénesis, 95-97, 132
  - activación fisiológica, 131-132
  - productos intermedios del ciclo de los ATC, 23
  - regulación, 99-100
- glucosa
  - 1-fosfato, 33, 34
  - 6-fosfatasa, 96, 97
    - deficiencia, 36-37
  - 6-fosfato, 8, 9, 36, 96, 97
    - deshidrogenasa, 47-48, 49
      - análisis, 211-212
      - deficiencia, 51, 52-53
    - patogenia, 52-53
    - tipos, 53
  - ejercicio, 134-135
    - control hormonal, 132, 134
    - pruebas complementarias, 208, 210-211
  - entrada a las células, 7
  - herencia, 52
  - homeostasis, 131-142
    - diabetes, 136-137
  - intolerancia (IG), 211, 212
    - metabolismo del glucógeno y, 36
  - sangre/plasma
    - ayunas, 186, 209
    - cambios durante el día, 30
    - medición, 208
    - paciente inconsciente, 207
    - valores de referencia, 211
- $\alpha$ -1,4 glucosidasa, 33
  - deficiencia, 37
- glutamato, 83-84
  - biosíntesis, 83-84, 86-87, 88
  - degradación, 97, 98
  - desaminación de los aminoácidos, 92
  - desaminación oxidativa, 84
  - deshidrogenasa, 83-84, 92
    - hiperamoniemia, 94
    - síntesis del glutamato, 87
  - estado de saciedad, 104
  - estado postabsortivo, 104-105
  - toxicidad del amoníaco, 94-95
- glutamina, 83
  - antagonistas, 121
  - biosíntesis, 86-87, 88
  - degradación, 97, 98
  - estado postabsortivo, 104
  - gluconeogénesis, 95
  - inanición, 131, 135
  - síntesis de asparagina, 86
  - sintetasa, 87
- glutaminasa, 105
- glutación, 47, 50-51, 52, 102-103, 103
  - peroxidasa, 50-51, 51
  - reducido, 53
  - reductasa, 50
- GMP; v. monofosfato de guanosina
- gota, 110, 112, 116-117
  - características clínicas, 116, 188, 189, 198
  - causas, 116
- gráficas de crecimiento, 215
- grasa, corporal, 144-145, 145
- grasas; v. lípidos
- guanina, 108, 110
- guanosina, 108
  - monofosfato (GMP) sintasa, 114
- H**
- habilidades de comunicación, 193-195
  - no verbal, 194
  - obstáculos, 193-194
  - verbal, 194
- hematíes
  - aumento de los niveles de, 2,3-DPG, 39
  - deficiencias enzimáticas, 39, 53
  - importancia del NADPH, 51
- hematoma, 129
- hemina, intravenosa, 127
- hemo, 121-129, 174
  - biosíntesis, 122-123
  - degradación, 128-129
  - estructura, 121-122
  - funciones, 121-122
  - oxigenasa, 128
  - regulación de la síntesis, 127-128
- hemocromatosis, 202-203
  - primaria idiopática, 177
- hemoglobina (Hb), 89, 121-122, 175-176
  - efectos del, 2,3-difosfoglicerato, 38, 39
- fetal (HbF), 39
- glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), 141, 210-211
  - valores de referencia, 212
- niveles normales, 208
- prevención de la oxidación, 51-52
- hemólisis, factores precipitantes, 53
- hemosiderina, 175-176
- hepatocitos, 104
- hepatomegalia, 204
- hexocinasa, 10, 12, 40, 131
  - deficiencia, 53
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas), 71, 78
  - sintasa, 70
- $\beta$ -hidroxiacil CoA
  - deshidrogenasa, 65-66
- $\beta$ -hidroxiacil deshidratasa, 58
- $\beta$ -hidroxiacil deshidrogenasa, 65-66
- 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA), 70, 80, 81
  - reductasa, 70-71, 71-72
    - inhibidores (estatinas),





- hígado (*cont.*)  
células, 104  
metabolismo de los  
aminoácidos, 103-104,  
104  
metabolismo del  
combustible, 131, 134,  
135, 137  
hiperamoniemia, 94-95  
hipercalcemia, 156, 172  
hipercolesterolemia, 73  
común, 80  
familiar (HF), 77, 78-79  
diagnóstico/tratamiento, 79  
hiperglucemia, 138  
hiperlactatemia, 10, 44  
hipertrigliceridemia  
diabetes, 138  
familiar, 77, 79  
hiperuricemia, 116  
hipervitaminosis A, 154  
hipervitaminosis D, 156  
hipoglicina, 69  
hipoglucemia, 44, 68, 69, 141  
hipotálamo, 146  
hipótesis de Mitchell, 28  
hipótesis glucostática, 146  
hipótesis quimiosmótica, 28  
hipoxantina, 109, 114-115  
guanina fosforribosil  
transferasa (HGPRT),  
113-114  
histidasa, 102  
histidina, 83  
degradación, 97, 98  
histidinemia, 101-102  
historia  
dietética, 214-215  
familiar (HF), 192  
farmacológica, 192  
médica previa, 191-192  
estructura, 191-192  
obtención, 191-193  
habilidades de  
comunicación,  
193-195  
social, 192, 214  
homeostasis de la glucosa,  
131, 132, 133  
homocisteína, 85, 86, 107-109  
metiltransferasa, 107, 109,  
164, 167  
homocistinuria, 101-102  
hormona adrenocorticotropa  
(ACTH), 68, 99  
hormona paratiroidea, 170  
**I**  
ictericia, 196, 200  
neonatal, 53  
inanición  
formación de cuerpos  
cetónicos, 80  
frente a diabetes mellitus,  
139  
gluconeogénesis, 95, 100  
homeostasis de la glucosa,  
131, 132, 133, 135  
índice de masa corporal (IMC),  
146  
ingestión de nutrientes de  
referencia (INR), 143  
inferior (INRI), 143  
inosina, 39, 110  
monofosfato (IMP)  
deshidrogenasa, 112,  
114  
inspección, paciente general,  
195-197  
insulina, 132  
control del hambre, 146  
diabetes, 136, 138  
glucólisis, 15  
homeostasis de la glucosa,  
131, 132, 133, 136  
metabolismo del glucógeno  
y, 36  
metabolismo lipídico, 60, 68,  
71, 72  
resistencia, 139  
tratamiento, 139  
intestino delgado  
homeostasis de la glucosa,  
133  
metabolismo de los  
aminoácidos, 103,  
104  
intoxicación por plomo,  
123-124, 186  
isocitrato, 20  
deshidrogenasa, 21, 22, 23  
isoleucina, 83  
degradación, 97, 99  
isoniazida, 162  
isopentil pirofosfato (IPP;  
unidades de isopreno),  
70-71  
**K**  
kwashiorkor, 150-151  
frente a marasmo, 152  
**L**  
lactato  
deshidrogenasa, 8, 9  
ejercicio, 134, 135  
exceso de alcohol y, 44  
generación, 9, 10  
lanosterol, 70, 71  
lanzadera de la carnitina, 65,  
68  
lanzadera malato-aspartato,  
11, 13  
lecitina:colesterol acil  
transferasa (LCAT), 72,  
73, 76  
leucina, 83  
degradación, 97, 99  
levaduras, fermentación del  
alcohol, 9  
linoleico, ácido, 62, 63  
 $\alpha$ -linolénico, ácido, 63  
lipasa  
específica del  
monoacilglicerol  
(MAG), 64  
sensible a hormonas, 64, 68  
lípidos, 55-82  
biosíntesis, 50, 55-63  
productos intermedios del  
ciclo de los ATC, 22  
regulación, 59-60  
visión general, 55-58  
contenido energético, 144  
degradación, 63-69  
regulación, 67-68  
visión general, 63-66  
fármacos que controlan, 78  
pruebas complementarias,  
212-213  
transporte, 73-80  
trastornos, 77  
vías, 74-76, 76-77  
trastornos del metabolismo,  
77  
valores de referencia, 213



- v. *también* colesterol; ácidos grasos; triacilglicerol
- lipólisis, 64, 67-68
- lipoproteína de baja densidad (LDL), 74, 76
- niveles de colesterol, 213
- lipoproteína lipasa (LPL), 75, 76
- deficiencia familiar, 77, 78
- diagnóstico/tratamiento, 78
- lipoproteínas, 73-74, 213-214
- de alta densidad (HDL), 74-75, 75-76, 76
- esterificación del colesterol, 72, 73
- niveles de colesterol, 213
- de densidad intermedia (IDL), 74, 76
- de muy baja densidad (VLDL), 74, 75, 76, 138
- nacientes, 75, 76
- remanentes, 75, 76
- lisil oxidasa, 179
- lisina, 83
- degradación, 97, 99
- lisosomas, degradación de las proteínas, 90-91
- M**
- magnesio, 172-173
- malato
- ciclo de la urea, 94
- ciclo de los ATC, 20
- deshidrogenasa (MDH), 13, 21
- gluconeogénesis, 23, 96
- v. *también* ciclo del piruvato-malato
- malnutrición
- adultos, 152
- diagnóstico, 214-216
- proteica-energética (MPE), 149-152
- pronóstico, 151-152
- tratamiento/control, 151
- prevención, 152
- malonil CoA, 68
- en la síntesis de ácidos grasos, 59
- producción, 55, 56, 57
- síntesis de ácidos grasos, 56, 58
- malonil transacilasa, 58
- maltasa, 33
- manchas de Bitot, 154
- manganeso, 181
- manos, exploración, 197
- marasmo, 150-151
- frente a kwashiorkor, 152
- masa corporal magra (IMC), 144-145
- metabolismo, 3, 5
- basal (MB), 145
- de los aminoácidos, 95, 103-104, 104
- de los fármacos, 52
- metahemoglobina, 51-52, 53
- metahemoglobinemia, 52
- N<sup>5</sup>-metil tetrahidrofolato (THF), 107-108, 166, 167
- metilcobalamina, 108, 167
- metilmalonil CoA mutasa, 164, 165
- metionina, 83, 174
- degradación, 97, 99
- síntesis de cisteína, 85, 86
- síntesis de S-adenosil metionina, 108-109
- vía de recuperación, 107, 166-167
- metotrexato, 107-108, 121
- miembros, exploración, 197-199
- minerales, 170-181
- clasificación, 170
- oligoelementos, 170, 174-181
- síntomas de las deficiencias, 190
- mioglobina, 121-122, 175-176
- molibdeno, 181
- monofosfato de adenosina; v. AMP
- monofosfato de guanosina (GMP)
- biosíntesis, 109, 111, 112, 114
- degradación, 115
- monofosfato de inosina (IMP), 110-112
- biosíntesis, 113
- monofosfato de orotidina (OMP), 118
- monofosfato de uridina (UMP), 117-118, 118-119
- monóxido de carbono, 28
- morbilidad, 148
- mortalidad, 148
- músculo
- metabolismo de los aminoácidos, 104
- metabolismo del combustible, 131, 134, 135, 137
- N**
- NAD<sup>+</sup> 9, 161, 162
- oxidación por, 65
- regeneración a partir de NADH, 9, 22, 27
- NADH, 8, 9, 20-22, 26
- ubiquinona reductasa, 27
- NADP<sup>+</sup>, 161, 162
- NADPH, 47-54
- en la síntesis de ácidos grasos, 50
- funciones, 50-54
- producción, 47-49
- síntesis de los ácidos grasos, 49, 55
- necesidades medias estimadas (NME), 143
- nevos en araña, 203
- niacina, 161-162
- deficiencia, 161-162, 190
- nicotinamida adenina dinucleótido; v. NAD<sup>+</sup>; NADH
- nicotínico, ácido, 161-162
- v. *también* niacina
- niños, estado nutricional, 215
- noradrenalina (NA), 133, 134, 135
- nucleósido difosfato cinasa, 21, 119
- nucleósido fosforilasa, 114-115
- nucleósidos, 108, 110
- nucleotidasa, 114-115
- nucleótidos, 108, 110
- nutrición, 143-182
- enteral, 216
- parenteral, 216-217
- complicaciones, 217
- total (NPT), 216-217



- nutrición (*cont.*)  
valoración del estado, 214-217  
*v. también* dieta
- nutrientes, 143  
ingestión segura, 143  
pruebas bioquímicas, 216  
valores de referencia dietéticos, 143  
*v. también* nutrientes individuales
- O**
- obesidad, 146-147, 147-148, 195  
causas, 147
- objetivos de la consulta, 194
- ocronosis, 101
- ojos, exploración, 200
- oligoelementos, 170, 174-181
- oligomicina, 28
- ornitina, 87, 92, 93  
ciclo, 92  
transcarbamilasa, 92
- orotato fosforribosil transferasa (OPRT), 118
- orotidilato descarboxilasa, 118
- osteomalacia, 171, 172, 190
- osteoporosis, 171, 172
- oxalacetato (OAA), 23, 24, 49  
biosíntesis de aminoácidos, 86, 88  
ciclo de los ATC, 20  
degradación de aminoácidos, 97, 98  
gluconeogénesis, 96-97  
lanzadera del citrato, 57  
lanzadera del malato-aspartato, 13
- oxidación, 9, 11, 26-27, 27-28
- $\beta$ -oxidación, 64, 65-66  
ácidos grasos de número impar de C, 66-67  
ácidos grasos insaturados, 67  
peroxisomas, 67  
producción de ATP, 66  
regulación, 68
- oxidasa del ácido homogentísico, 101
- P**
- palidez, 196, 215
- palmitato  
oxidación, 66  
síntesis, 56, 59
- pectus carinatum, 201
- pelagra, 161-162, 190
- pérdida de peso, 185
- pérdida visual, 200
- peroxidasas, 122
- peróxido de hidrógeno, 50-51
- peroxisomas  
 $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, 67  
catabolismo del etanol, 43
- piel  
signos, 198, 199  
síntomas, 192
- piridoxal fosfato (PLP), 162-163  
deficiencia, 163  
enzimas que necesitan, 33, 82, 84, 85, 122
- piridoxina; *v.* vitamina B<sub>6</sub>
- pirimidinas, 117-121  
biosíntesis, 117-120  
degradación, 120  
estructura, 117  
funciones, 117  
regulación de la síntesis, 119-120  
vías de recuperación, 120
- pirofosfato de tiamina (TPP), 17, 99, 159, 160
- piruvato, 9  
biosíntesis de aminoácidos, 97, 98  
carboxilasa, 96-97  
cinasa, 10  
análisis, 212  
control de la actividad, 14, 99-100  
deficiencia, 14, 53  
patogenia, 14-15  
deshidrogenasa (PDH), 15-18, 23  
cinasa, 17, 18  
control de la actividad, 17-18, 18, 100  
deficiencia hereditaria, 18  
fosfatasa, 18  
glucólisis aerobia, 7, 9  
glucólisis anaerobia, 7, 8, 9  
gluconeogénesis, 96
- porfirias, 124-127  
cutánea tarda (cutánea hepática), 125, 126-127  
eritropoyética, 125, 126-127  
congénita, 125, 127  
intermitente aguda, 124-125, 127  
pruebas complementarias, 213  
síntomas, 187, 188  
variegata, 125, 126-127
- porfirinas, 23, 24, 121  
biosíntesis, 122-123
- porfobilinógeno (PBG), 124  
orina, 126, 213  
síntesis, 122-123, 123
- potasio, 173  
corporal total, 145  
sérico, 209
- potencial redox, estándar, 27
- probenecid, 116-117
- problemas articulares, 199
- productos intermedios del oxígeno, reactivos, 51
- prolina, 83  
biosíntesis, 86-87, 88
- propionil CoA, 67
- proteasa-26S, 90
- proteína cinasa A dependiente del AMP cíclico (c-AMP), 35
- proteína cinasa dependiente del AMP cíclico (c-AMP), 68, 99
- proteína transportadora de acetoacetyl-acilo (PTAC), 56, 58, 59
- proteína transportadora de acilos (PTA), 57-58
- proteína transportadora de malonil-acilo (ACP), 58, 59
- proteínas  
calidad, 149  
como fuente de energía, 95  
contenido energético, 144  
degradación, 89-91, 131  
eliminación del nitrógeno de, 91-95  
necesidades, 149





netas de la dieta como porcentaje de la energía (NDPE), 149  
 nutrición, 149-152  
 plasmáticas, 207  
 recambio, 87-89  
 referencia, 148  
 región PEST, 91  
 residuos N-terminales, 91  
 utilización neta, 149  
 valor biológico, 149  
 valor químico, 149  
 v. *también* aminoácidos  
 protoporfirina IX, 121-122, 122-123, 123  
 intoxicación por plomo, 124  
 porfiria, 125, 127  
 protoporfirinógeno IX, 123, 125  
 oxidasa, 123  
 deficiencia, 126-127  
 prueba de Coombs, directa, 210  
 prueba de Guthrie, 213  
 prueba de Schilling, 165-166, 210  
 prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), 208, 210-211, 212  
 pruebas anatomopatológicas, 207, 210  
 pruebas bioquímicas, 207, 209-210, 216-217  
 pruebas complementarias, 207-217  
 pruebas de bioquímica, 207, 216-217  
 pruebas de función hepática, 209  
 pruebas de función tiroidea, 209  
 pruebas en orina, 207, 210  
 pruebas hematológicas, 207-208  
 pruebas inmunopatológicas, 210  
 pruebas sanguíneas, 207-208  
 pruebas séricas, 207  
 psicosis de Korsakoff, 18, 159, 161  
 pulsos, 198  
 purinas, 108-117

biosíntesis, 110-113  
 de novo, 108-109  
 regulación, 112  
 vías de recuperación, 109, 111, 112-113  
 degradación, 110, 111, 114-116  
 estructura y función, 108-110  
 fuentes de carbono, 112  
 fuentes de nitrógeno, 112  
 visión general del metabolismo, 108-110, 111

## Q

queratomalacia, 154, 190  
 quilomicrones, 74-75, 75, 138  
 nacientes, 75  
 remanentes, 75

## R

radical superóxido, 51, 177  
 radicales hidróxilo, 177  
 radicales libres, 51  
 radiografía de tórax, 211  
 raquitismo, 171-172, 172, 190  
 rayos X, 211  
 reacción endergónica, 4  
 reacción exergónica, 4  
 reacciones anapleróticas, 24  
 reacciones endotérmicas, 6  
 reacciones exotérmicas, 6  
 receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), 76  
 receptores de remanentes, 75  
 recuento celular completo (RCC), 207-208  
 requerimientos mínimos diarios (RMD), 143  
 resinas de intercambio aniónico, 78  
 respiración aerobia (glucólisis), 7, 9  
 respiración anaerobia (glucólisis), 7, 8-9, 9  
 levaduras, 9  
 respiración de Kussmaul, 140, 196  
 retinol; v. vitamina A

riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), 160-161, 161  
 deficiencia, 160-161, 161  
 ribonucleótido reductasa, 119  
 ribonucleótidos, 117-118  
 ribosa-5-fosfato, 47-48, 49, 108, 111, 112-113  
 ribulosa-5-fosfato, 47-48  
 riñones  
 exploración, 204  
 metabolismo de los aminoácidos, 106  
 rosario raquítrico, 201  
 rotenona, 28  
 ruidos intestinales, 205

## S

S-adenosil metionina (SAM), 86, 107  
 formación, 108-109  
 sintasa, 86  
 sacarosa, 40  
 selenio, 181  
 sequedad/úlceras conjuntival, 200  
 sequedad/úlceras corneal, 200  
 serina, 83  
 biosíntesis, 85, 88  
 conversión a glicina, 108, 109  
 degradación, 97, 98  
 hidroximetil transferasa, 85, 109  
 síntesis de cisteína, 85, 86  
 síntesis de glicina, 85  
 siderosis, transfusión, 177  
 siderosis por transfusiones, 177  
 signos  
 trastornos metabólicos, 195-205  
 trastornos nutricionales, 215  
 silicio, 181  
 síndrome de la leche y alcalinos, 172  
 síndrome de la muerte súbita del lactante, 69  
 síndrome de Lesch-Nyhan, 113-114  
 síndrome de McArdle, 37  
 síndrome de muerte súbita del lactante, 69



síndrome de Wernicke-Korsakoff, 159-160, 190  
síndrome del pelo ensortijado de Menkes, 178  
síntoma de presentación (SP), 191  
  historia de, 191  
síntomas, trastornos  
  metabólicos, 185-190  
sistema de oxidación del etanol microsómico (SOEM), 43  
sistema musculoesquelético, síntomas, 193  
sistema nervioso, exploración, 193  
sistema urinario, exploración, 192  
sodio, 173  
  sérico, 209  
soplos, 205  
sorbitol, 44-45  
  deshidrogenasa, 44  
  metabolismo, 44-45  
  usos/niveles aumentados, 44-45  
succinato, 20  
  deshidrogenasa, 21, 27  
  ubiquinona reductasa, 27  
succinil CoA, 23, 24  
  catabolismo de los aminoácidos, 97, 98, 99  
  ciclo de los ATC, 20  
  degradación de la pirimidina, 120  
  degradación de los ácidos grasos, 67  
  sintasa, 21  
superóxido dismutasa, 51, 179

## T

tabaquismo, 39-40, 192  
TC, 211  
tejido adiposo, pardo, 29  
temblores, 196, 197  
teratogenicidad, vitamina A, 154  
tetrahidrobiopterina, 84  
5,6,7,8-tetrahidrofolato (THF), 107-108, 166, 167

tetrahidrofolato de metileno, 85  
tetrametil-*p*-fenildiamina (TMPD), 28  
tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), 159-160  
  deficiencia, 18, 159-160, 159-161, 190  
  funciones, 159, 160  
  pruebas bioquímicas, 216  
  toxicidad, 160  
timidilato sintetasa, 119  
timidina, 109, 117  
timina, 117, 120  
tiocinasa (acil CoA grasa sintasa), 61, 65  
tioesterasa, 59  
tiolasa, 66, 67, 81  
tiorredoxina, 119  
tirosina, 83, 101  
  biosíntesis, 84, 88  
  degradación, 97, 98  
tirosinasa, 179  
  deficiencia, 101  
tocoferol; v. vitamina E  
tórax  
  en quilla, 201  
  exploración, 201-202  
transaminación, 83-84, 92, 93  
transaminasas (aminotransferasas), 83-84  
transcetolasa, hematíes, 159, 216  
transcriptasa inversa, 120  
transdesaminación, 92, 93  
transferrina, 174, 175-176  
transfusiones de sangre, 39, 177  
transportadores, 7, 8  
trastornos metabólicos  
  pruebas complementarias, 207-217  
  signos, 195-205  
  síntomas, 185-190  
treonina, 83  
  degradación, 97, 98, 99  
triacylglicerol  
  hidrólisis por la lipasa, 64, 75, 131, 133  
  niveles plasmáticos, 212-213

  síntesis, 60-61, 131  
  transporte, 74, 75-76  
trifluorocarbonilcianida-metoxifenilhidrazona (FCCP), 28-29  
trifosfato de adenosina; v. ATP  
trifosfato de desoxicitidina (dCTP), 119  
trifosfato de uridina (UTP), 117-118, 118-119  
triosa fosfato isomerasa, 10  
triptófano, 83  
  degradación, 97, 99  
  síntesis de niacina, 161

## U

ubiquinol-citocromo *c* reductasa, 27  
ubiquinona (coenzima Q; CoQ), 26, 27  
ubiquitina  
  estructura, 90  
  vía, 90  
UDP; v. difosfato de uridina (UDP)  
úlceras arteriales, 198  
úlceras cutáneas isquémicas, 198, 199  
úlceras neuropáticas, 198, 199  
uñas, exploración, 197  
uracilo, 117, 120  
uracilo/timina fosforribosil transferasa (UTPRT), 120  
urea, 91, 93, 94  
  sangre, 207  
uricasa, 116  
uridina, 117  
  difosfato (UDP)-galactosa, 42  
  difosfato (UDP)-glucosa, 31-33, 32, 117  
  difosfato (UDP)-hexosa-4-epimerasa, 42  
uroporfirinógeno (UROgen) descarboxilasa, 123  
  deficiencia, 127  
uroporfirinógeno (UROgen) I, 123, 125  
  sintasa, 123  
  deficiencia, 127



uroporfirinógeno (UROgen) III,  
123, 125, 126  
cosintasa, 123  
deficiencia, 125, 127  
utilización neta de proteínas, 149

## V

valina, 83  
degradación, 97, 99  
valores de referencia en la dieta  
(VRD), 143-144  
vía de Embden-Meyerhoff;  
v. glucólisis  
vía de las pentosas fosfato,  
47-49, 50, 52  
control, 49  
fallo, 53  
vía del fosfogluconato; v. vía  
de las pentosas fosfato  
vía del poliol, 44-45  
vías metabólicas, 3-5  
regulación, 3-4  
vitamina(s), 152-170  
deficiencias/exceso;  
v. *vitaminas concretas*  
hidrosolubles, 152, 159-170  
liposolubles, 152, 153-159

síntomas de las deficiencias,  
188-190, 190  
vitamina A (retinol), 51, 153  
deficiencia, 153-154,  
188-189, 190  
pruebas bioquímicas, 216  
toxicidad, 153, 154  
vitamina B<sub>1</sub>; v. tiamina  
vitamina B<sub>12</sub>, 108-109,  
164-166  
deficiencia, 164-166,  
165-166, 168, 186, 190  
pruebas bioquímicas, 216  
vitamina B<sub>2</sub>; v. riboflavina  
vitamina B<sub>6</sub>, 162-163  
deficiencia, 162-163, 190  
vitamina C (ascorbato), 51,  
168-169  
deficiencia, 169, 186, 190  
funciones, 28, 169  
hipótesis de la megadosis,  
169  
pruebas bioquímicas, 216  
vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol),  
141, 154-156  
deficiencia, 156, 171,  
188-189, 190

pruebas bioquímicas, 216  
toxicidad, 156  
vitamina E (tocoferol), 156-  
158  
acciones antioxidantes, 51,  
157  
deficiencia, 157-158,  
188-189  
toxicidad, 158  
vitamina K, 158-159  
deficiencia, 158-159,  
188-189, 190  
pruebas bioquímicas, 216

## X

xantelasma, 200  
xantina, 110, 114-115  
oxidasa, 115  
inhibidores, 115-116  
xantomas, tendinosos,  
197-198, 199  
xeroftalmía, 154

## Y

yodo, 178-180, 181  
deficiencia, 178-180, 190  
sobrecarga, 180





Hidden page

«Esta colección pronto va a convertirse en un clásico indispensable y permanente en casi todas las estanterías de los estudiantes de medicina que se precien.»



## ¡Que no cunda el pánico!

Ya están aquí los *Cursos «Crash»*, los apuntes de clase perfectos con los que hasta ahora sólo podías soñar. ¿Has faltado a las clases de primera hora de la mañana por haber trasnochado? ¿No pudiste concentrarte en clase porque te lo impedían los rayos de sol que entraban en el aula? Si por cualquier motivo no has logrado hacerte con unos buenos apuntes, gracias a este *Curso «Crash»* no tienes por qué preocuparte. Pregunta a los miles de estudiantes que los han utilizado: los *Cursos «Crash»* van a ayudarte a aprobar los exámenes y a servirte de guía rápida y fiable durante tu carrera.

Estas nuevas ediciones mejoradas se han actualizado para incluir los últimos avances de investigación y las nociones óptimas para el tratamiento de las diferentes enfermedades.

Escritos por estudiantes para estudiantes, bajo la supervisión de profesores universitarios, los *Cursos «Crash»* adoptan la forma de unos apuntes fáciles de memorizar. Puedes emplear este libro como una ayuda a la hora de repasar o como complemento de otros libros de texto. Esta colección se ha diseñado para facilitarte el acceso a la información y ayudarte a retenerla:

- Los cuadros-resumen te ayudan a entender lo que acabas de estudiar.
- Los cuadros de avisos y recomendaciones destacan los contenidos fundamentales y te brindan consejos para memorizarlos.
- La iconografía te ayuda a entender la información más complicada y a memorizar los datos más relevantes.
- La sección de autoevaluación te permite valorar tus conocimientos mediante preguntas parecidas a las de los exámenes.
- El detallado índice analítico te lleva rápidamente hacia la información que necesitas.

Este libro te guía en primer lugar en un recorrido por los principios fundamentales, las rutas y el control de los procesos metabólicos y de la nutrición. A continuación se perfila la patología general de los trastornos metabólicos y nutricionales, subrayando los síntomas más frecuentes a los que se enfrentarán los estudiantes en sus primeros años de residencia. La segunda parte muestra la aplicación clínica de las ciencias básicas, analizando la exploración del paciente según los síntomas de presentación, valorando los más frecuentes, y se aportan consejos sobre la realización de la anamnesis, la exploración física, las técnicas de comunicación y las pruebas complementarias. La tercera parte contiene preguntas de elección múltiple, preguntas cortas y temas a desarrollar con el fin de evaluar tu progreso, así como de valorar tu rendimiento en los exámenes una vez estudiado el texto.

ISBN 84-8174-735-1



9 788481 747355