



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

booksmedicos.org

QUINTA EDICIÓN

Bioquímica MÉDICA

JOHN W. BAYNES

MAREK H. DOMINICZAK



ELSEVIER

Bioquímica médica

QUINTA EDICIÓN

John W. Baynes, PhD

*Carolina Distinguished Professor Emeritus
Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, SC, USA*

Marek H. Dominiczak, MD, Dr Hab
Med, FRCPath, FRCP (Glas)

*Hon Professor of Clinical Biochemistry and Medical Humanities
College of Medical, Veterinary and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK*

*Docent in Laboratory Medicine
University of Turku
Turku, Finland*

*Consultant Biochemist
Clinical Biochemistry Service*

*National Health Service (NHS) Greater Glasgow and Clyde
Gartnavel General Hospital
Glasgow, Scotland, UK*



Índice de capítulos

[Instrucciones para el acceso en línea](#)

[Cubierta](#)

[Portada](#)

[Página de créditos](#)

[Colaboradores](#)

[Agradecimientos](#)

[Dedicatoria](#)

[Prefacio](#)

[Abreviaturas](#)

[Sección 1: Introducción](#)

Capítulo 1: Introducción

Resumen

Bioquímica y la práctica de la medicina: introducción y visión general

Abreviaturas

Sección 2: Moléculas y células

Capítulo 2: Aminoácidos y proteínas

Resumen

Introducción

Aminoácidos

Amortiguadores o tampones

Péptidos y proteínas

Purificación y caracterización de las proteínas

Análisis de la estructura proteica

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 3: Hidratos de carbono y lípidos

Resumen

Introducción

Hidratos de carbono

Lípidos

Estructura de las membranas biológicas

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 4: Membranas y transporte

Resumen

Introducción

Tipos de procesos de transporte

Resumen

Abreviaturas

Sección 3: Metabolismo

Capítulo 5: Transporte de oxígeno

Resumen

Introducción

Características de las proteínas globinas de los mamíferos

Modulación alostérica de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

Temas seleccionados

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 6: Proteínas catalíticas: enzimas

Resumen

Introducción

Reacciones enzimáticas

Cinética enzimática

Mecanismo de acción enzimática

Inhibición enzimática

Regulación de la actividad enzimática

Medición enzimática de la glucosa sanguínea

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 7: Vitaminas y minerales

Resumen

Introducción

Vitaminas liposolubles

Vitaminas hidrosolubles

Suplementos vitamínicos en la dieta

Minerales

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 8: Bioenergética y metabolismo oxidativo

Resumen

Introducción

Oxidación como fuente de energía

Energía libre

Conservación de la energía por acoplamiento de reacciones con la hidrólisis de ATP

Síntesis mitocondrial de adenosina trifosfato a partir de coenzimas reducidas

El sistema de transporte de electrones mitocondrial

Transferencia de electrones de NADH a las mitocondrias

Síntesis de adenosina trifosfato: hipótesis quimiosmótica

Inhibidores del metabolismo oxidativo

Regulación de la fosforilación oxidativa

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 9: Metabolismo anaerobio de los hidratos de carbono en el eritrocito

Resumen

Introducción

Eritrocito

Glucólisis

Síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato

Vía de las pentosas fosfato

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 10: Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Resumen

Introducción

Funciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Piruvato carboxilasa

Complejo piruvato deshidrogenasa

Enzimas y reacciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Rendimiento energético del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Reacciones anapleróticas («de relleno»)

Regulación del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 11: Metabolismo oxidativo de los lípidos en el hígado y el músculo

Resumen

Introducción

Activación de los ácidos grasos para el transporte al interior de las mitocondrias

Oxidación de los ácidos grasos

Cetogénesis, una vía metabólica singular del hígado

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 12: Biosíntesis y almacenamiento de hidratos de carbono en el hígado y el músculo

Resumen

Introducción

Estructura del glucógeno

Glucogénesis hepática a partir de la glucosa sanguínea

Vía de la glucogenólisis hepática

Regulación hormonal de la glucogenólisis hepática

Mecanismo de acción del glucagón

Movilización del glucógeno hepático por la adrenalina

Glucogenólisis muscular

Regulación de la glucogénesis

Gluconeogénesis

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 13: Biosíntesis y almacenamiento de ácidos grasos

Resumen

Introducción

Síntesis de ácidos grasos

Almacenamiento y transporte de ácidos grasos: síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos)

Regulación de los depósitos de grasa corporal total

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 14: Biosíntesis del colesterol y de los esteroides

Resumen

Introducción

Estructura de la molécula de colesterol

El colesterol se encuentra esterificado en el interior celular y en el plasma

Biosíntesis del colesterol

Eliminación del colesterol: ácidos biliares

Hormonas esteroideas

Vitamina D

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 15: Biosíntesis y degradación de los aminoácidos

Resumen

Introducción

Metabolismo de las proteínas de la dieta y endógenas

Degradación de los aminoácidos

Metabolismo del esqueleto carbonado de los aminoácidos

Biosíntesis de los aminoácidos

Enfermedades hereditarias del metabolismo de los aminoácidos

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 16: Biosíntesis y degradación de nucleótidos

Resumen

Introducción

Metabolismo de las purinas

Metabolismo de las pirimidinas

Formación de desoxinucleótidos

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 17: Hidratos de carbono complejos: glucoproteínas

Resumen

Introducción

Estructuras y enlaces

Interconversiones de los azúcares de la dieta

Otras vías del metabolismo de los nucleótidos azúcar

Biosíntesis de oligosacáridos

Funciones de las cadenas de oligosacáridos de las glucoproteínas

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 18: Lípidos complejos

Resumen

Introducción

Síntesis y recambio de los glicerofosfolípidos

Esfingolípidos

Enfermedades de almacenamiento lisosomal secundarias a defectos en la degradación de los glucolípidos

Antígenos de grupo sanguíneo ABO

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 19: Matriz extracelular

Resumen

Introducción

Colágenos

Proteínas no colagenosas en la matriz extracelular

Proteoglucanos

Comunicación de las células con la matriz extracelular

Resumen

Abreviaturas

Sección 4: Bases moleculares de la herencia

Capítulo 20: Ácido desoxirribonucleico

Resumen

Introducción

Estructura del ácido desoxirribonucleico

Ciclo celular en las células eucariotas

Replicación del ADN

Reparación del ADN

Tecnología de ADN recombinante

Principios de hibridación molecular

Clonación de ADN

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 21: Ácido ribonucleico

Resumen

Introducción

Anatomía molecular de las moléculas de ácido ribonucleico

Polimerasas del ácido ribonucleico

Ácido ribonucleico mensajero: transcripción

Procesamiento postranscripcional del ácido ribonucleico

Degradación selectiva o inactivación del ARNm

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 22: Síntesis y recambio de proteínas

Resumen

Introducción

Código genético

Maquinaria de la síntesis de proteínas

Proceso de síntesis de proteínas

Plegamiento de proteínas y estrés del retículo endoplásmico (RE)

Destino de las proteínas y modificaciones postraduccionales

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 23: Regulación de la expresión génica: mecanismos básicos

Resumen

Introducción

Mecanismos básicos de la expresión génica

Receptores de esteroides

Abordajes alternativos a la regulación génica en el ser humano

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 24: Genómica, proteómica y metabolómica

Resumen

Introducción

Genómica

Proteómica

Metabolómica

Resumen

Abreviaturas

Sección 5: Señalización y crecimiento celular

Capítulo 25: Receptores de membrana y transducción de señales

Resumen

Introducción

Tipos de receptores hormonales y de monoaminas

Acoplamiento del receptor a la transducción intracelular de señales

Segundos mensajeros

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 26: Neurotransmisores

Resumen

Introducción

Neurotransmisión

Clases de neurotransmisores

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 27: Endocrinología bioquímica

Resumen

Introducción

Hormonas

Determinación analítica de la acción hormonal

Causas de patología endocrina

El hipotálamo y la hipófisis

Función tiroidea: eje hipotalámico-hipofisario- tiroideo

Eje hipotalámico-hipofisario- suprarrenal

Eje hipotalámico-hipofisario- gonadal

Eje de la hormona del crecimiento

Eje de la prolactina

Sistemas endocrinos que no se abordan en este capítulo

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 28: Homeostasis celular: crecimiento celular y cáncer

Resumen

Introducción

Ciclo celular

Regulación de la proliferación y el crecimiento celular: factores de crecimiento

Regulación del ciclo celular

Muerte celular

Cáncer

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 29: Envejecimiento

Resumen

Introducción

Teorías del envejecimiento

Modelos genéticos del aumento de la esperanza de vida

Intervenciones antienvjecimiento: qué funciona y qué no

Resumen

Abreviaturas

Sección 6: Combustibles, nutrientes y minerales

Capítulo 30: Digestión y absorción de nutrientes: el tracto gastrointestinal

Resumen

Introducción

Gestión del agua y los electrolitos en el tracto gastrointestinal

Componentes de la digestión

Digestión y absorción de los hidratos de carbono

Digestión y absorción de lípidos

Digestión y absorción de proteínas

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 31: Homeostasis de la glucosa y metabolismo del combustible: diabetes mellitus

Resumen

Introducción

Homeostasis de la glucosa

Glucagón y otras hormonas antiinsulina

Hormonas incretinas

El ciclo alimentación-ayuno

Diabetes mellitus

Hipoglucemia

Valoración de laboratorio del metabolismo del combustible

Tratamiento de la diabetes

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 32: Nutrientes y dietas

Resumen

Introducción

Clases principales de nutrientes

Nutrientes esenciales

Alimentación saludable

Regulación de la ingesta alimentaria

Equilibrio energético

Gasto energético

Nutrigenómica

Nutrición, ciclo vital y adaptación metabólica

Valoración de la nutrición

Obesidad

Malnutrición

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 33: Metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

Resumen

Introducción

Naturaleza de las lipoproteínas

Receptores de lipoproteína

Enzimas y proteínas de transferencia lipídica

Vías del metabolismo de las lipoproteínas

Concepto de riesgo cardiovascular

Aterosclerosis

Dislipidemias

Principios del tratamiento de las dislipidemias

Resumen

Abreviaturas

Sección 7: Tejidos especializados y su función

Capítulo 34: Papel del hígado en el metabolismo

Resumen

Introducción

Estructura del hígado

Hígado y metabolismo de los hidratos de carbono

Hígado y metabolismo de las proteínas

Síntesis del grupo hemo

Metabolismo de la bilirrubina

Metabolismo de los ácidos biliares y del colesterol

Metabolismo de los fármacos

Alcohol

Farmacogenómica

Pruebas bioquímicas de función hepática

Clasificación de las enfermedades hepáticas

Genómica de la enfermedad hepática

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 35: Homeostasis del agua y los electrolitos

Resumen

Introducción

Compartimentos del agua en el cuerpo

Papel de los riñones en el equilibrio hidroelectrolítico

Regulación del equilibrio hidroelectrolítico

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 36: El pulmón y la regulación de la concentración de iones hidrógeno (equilibrio ácido-base)

Resumen

Introducción

Sistemas tampón del organismo: componentes respiratorio y metabólico del equilibrio ácido-base

Pulmones: el intercambio gaseoso

Control renal del bicarbonato

Trastornos del equilibrio ácido-base

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 37: Músculo: metabolismo energético, contracción y ejercicio

Resumen

Introducción

Estructura muscular

Proceso contráctil

Metabolismo energético del músculo

Ingeniería de tejidos y sustitución muscular

Efecto del ejercicio

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 38: Metabolismo del hueso y homeostasis del calcio

Resumen

Introducción

Papel celular del calcio

Estructura del hueso y remodelación ósea

Marcadores óseos

Homeostasis del calcio

Trastornos del metabolismo del calcio

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 39: Neuroquímica

Resumen

Introducción

Cerebro y nervios periféricos

Células del sistema nervioso

Transmisión sináptica

Canales iónicos

Mecanismo de la visión

Resumen

Abreviaturas

Sección 8: Sangre e inmunidad. Bioquímica clínica

Capítulo 40: Sangre y proteínas plasmáticas

Resumen

Introducción

Elementos formes de la sangre

Proteínas plasmáticas

Respuesta de fase aguda

Biomarcadores

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 41: Hemostasia y trombosis

Resumen

Introducción

Hemostasia

La pared de los vasos

Plaquetas y trastornos hemorrágicos asociados a las plaquetas

Coagulación

Fibrinólisis

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 42: Estrés oxidativo e inflamación

Resumen

Introducción

El oxígeno es un gas inerte

Especies reactivas del oxígeno y estrés oxidativo

Especies reactivas del nitrógeno (RNS) y estrés nitrosativo

Naturaleza del daño por radicales de oxígeno

Defensas antioxidantes

Efectos beneficiosos de las especies reactivas del oxígeno

Resumen

Abreviaturas

Capítulo 43: Respuesta inmunitaria: inmunidad innata y adaptativa

Resumen

Introducción

Tres capas de protección inmunitaria

Respuesta inmunitaria innata

Las células dendríticas relacionan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas

Respuesta inmunitaria adaptativa

Vacunación

Fracaso de la respuesta inmunitaria

Aprovechamiento de la potencia de los anticuerpos para la inmunoterapia

Resumen

Abreviaturas

Apéndice 1: Algunos intervalos de referencia para pruebas de laboratorio

Apéndice 2: Casos clínicos adicionales

Índice alfabético

Página de créditos



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Medical Biochemistry

© 2019 by Elsevier, Ltd. All rights reserved

Previous editions copyrighted 2014, 2009, 2005, 1999

ISBN: 978-0-7020-7299-4

This translation of *Medical Biochemistry, 5e.*, by John W. Baynes and Marek H. Dominiczak, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier Ltd.

Esta traducción de *Medical Biochemistry, 5.ª ed.*, de John W. Baynes y Marek H. Dominiczak, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier Ltd.

Bioquímica médica, 5.ª ed., de John W. Baynes y Marek H. Dominiczak

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-9113-406-0

eISBN: 978-84-9113-411-4

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública

o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Dra. Maria Josefa Sabrià Pau
Profesora titular de Bioquímica
Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B.1.956-2019

Impreso en Italia



Residente, Lápiz sobre papel. © Marek H. Dominiczak.

Tus estudios de medicina culminarán en una residencia, donde

tendrás la oportunidad de ayudar a los pacientes resolviendo problemas clínicos. Tendrás que tomar decisiones sobre diagnóstico y tratamiento. El motivo de estudiar ciencias básicas, incluyendo la bioquímica, es perfeccionar tu juicio clínico para que dichas decisiones sean mejores. Hemos incluido este boceto de Marek Dominiczak como recordatorio de que siempre hay que contemplar la bioquímica a la luz de este futuro cometido.

Colaboradores

Catherine N. Bagot, BSc, MBBS, MD, MRCP, FRCPath, Consultant
Haematologist
Department of Haematology, Glasgow Royal Infirmary
Glasgow, Scotland, UK

John W. Baynes, PhD, Carolina Distinguished Professor Emeritus
Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, SC, USA

Hanna Bielarczyk, PhD, Assistant Professor and Chair
Department of Laboratory Medicine
Medical University of Gdańsk
Gdańsk, Poland

**Iain Broom, DSc, MBChB, FRCPath, FRCP (Glas),
FRCPE,** Professor Emeritus of Metabolic Medicine
Aberdeen Centre for Energy Regulation and Obesity
University of Aberdeen
Aberdeen, Scotland, UK

Wayne E. Carver, PhD, Professor and Chair
Department of Cell Biology and Anatomy
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, SC, USA

David Church, BMedSci (Hons), MSc, MRCP, Clinical Research
Fellow
Honorary Specialty Registrar

University of Cambridge Metabolic Research Laboratories
Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science;
National Institute for Health Research Cambridge Biomedical
Research Centre;
Department of Clinical Biochemistry and Immunology
Addenbrooke's Hospital
Cambridge, UK

Marek H. Dominiczak, MD, Dr Hab Med, FRCPath, FRCP (Glas)
Hon Professor of Clinical Biochemistry and Medical Humanities
College of Medical, Veterinary and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK
Docent in Laboratory Medicine
University of Turku,
Turku, Finland
Consultant Biochemist
Clinical Biochemistry Service
National Health Service (NHS) Greater Glasgow and Clyde
Gartnavel General Hospital
Glasgow, Scotland, UK

Alan D. Elbein, PhD (fallecido), Professor and Chair
Department of Biochemistry and Molecular Biology
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, AR, USA

Norma Frizzell, PhD, Associate Professor
Department of Pharmacology, Physiology and Neuroscience
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, SC, USA

Junichi Fujii, PhD, Professor
Department of Biochemistry and Molecular Biology
Graduate School of Science,
Yamagata University

Yamagata, Japan

J. Alastair Gracie, PhD BSc (Hons), Senior University Teacher
School of Medicine, Dentistry and Nursing
College of Medical, Veterinary and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Alejandro Gugliucci, MD, PhD, Professor of Biochemistry and
Associate Dean
Touro University California College of Osteopathic Medicine
Vallejo, CA, USA

Margaret M. Harnett, PhD, Professor of Immune Signalling
Institute of Infection, Immunity and Inflammation
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Simon J.R. Heales, PhD, FRCPath, Professor of Clinical Chemistry
Neurometabolic Unit, National Hospital
Queen Square and Laboratory Medicine
Great Ormond Street Hospital
London, UK

George M. Helmkamp, Jr., PhD, Emeritus Professor of
Biochemistry
Department of Biochemistry and Molecular Biology
University of Kansas School of Medicine
Kansas City, KS, USA

Koichi Honke, MD, PhD, Professor of Biochemistry
Department of Biochemistry
Kochi University Medical School
Kochi, Japan

Edel M. Hyland, PhD, Lecturer in Biochemistry
School of Biological Sciences

Queen's University Belfast
Belfast, Northern Ireland, UK

Susan Johnston, BSc, MSc, FRCPath, Clinical Biochemist
Clinical Biochemistry Service
National Health Service (NHS) Greater Glasgow and Clyde
Glasgow, Scotland, UK

Alan F. Jones, MA, MB, BChir, DPhil, FRCP, FRCPath, Consultant
Physician and Divisional Director
Heart of England NHS Foundation Trust
Bordesley Green East
Birmingham, UK

Fredrik Karpe, MD, PhD, Professor of Metabolic Medicine
Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism
Radcliffe Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, UK

Gur P. Kaushal, PhD, Professor of Medicine
University of Arkansas for Medical Sciences
Research Career Scientist
Central Arkansas Veterans Healthcare System
Little Rock, AR, USA

Walter Kolch, MD, Professor, Director, Systems Biology Ireland
University College Dublin
Belfield, Dublin, Ireland

Matthew C. Kostek, PhD, FACSM, HFS, Associate Professor
Department of Physical Therapy
Duquesne University
Pittsburgh, PA, USA

Jennifer Logue, MBChB, MRCP, MD, FRCPath, Clinical Senior
Lecturer and Honorary Consultant in Metabolic Medicine

Institute of Cardiovascular and Medical Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Masatomo Maeda, PhD, Professor of Molecular Biology
Department of Molecular Biology
School of Pharmacy
Iwate Medical University
Iwate, Japan

Teresita Menini, MD, MS, Professor and Assistant Dean
Touro University California College of Osteopathic Medicine
Vallejo, CA, USA

Alison M. Michie, PhD, Reader in Molecular Lymphopoiesis
Institute of Cancer Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Ryoji Nagai, PhD, Associate Professor
Laboratory of Food and Regulation Biology
School of Agriculture
Tokai University
Kumamoto, Japan

Jeffrey R. Patton, PhD, Associate Professor
Department of Pathology, Microbiology and Immunology
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, SC, USA

Verica Paunovic, PhD, Research Associate
Institute of Microbiology and Immunology
School of Medicine
University of Belgrade
Belgrade, Serbia

Georgia Perona-Wright, PhD, MA, BA, Senior Lecturer

Institute of Infection, Immunity and Inflammation
College of Medical, Veterinary and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Andrew R. Pitt, PhD, Professor of Pharmaceutical Chemistry and
Chemical Biology
Life and Health Sciences
Aston University
Birmingham, UK

Simon Pope, PhD, Clinical Biochemist
Neurometabolic Unit
National Hospital
UCLH Foundation Trust
London, UK

Matthew Priest, MB, ChB, FRCP (Glas), Consultant
Gastroenterologist and Honorary Senior Lecturer
NHS Greater Glasgow and Clyde and University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Allen B. Rawitch, PhD, Vice Chancellor Emeritus
Emeritus Professor of Biochemistry and Molecular Biology
University of Kansas Medical Center
Kansas City, KS, USA

Ian P. Salt, PhD, Senior Lecturer
Institute of Cardiovascular and Medical Sciences
University of Glasgow
Glasgow, Scotland, UK

Robert Semple, PhD, FRCP
Reader in Endocrinology and Metabolism
Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science
Honorary Consultant Physician

University of Cambridge Metabolic Research Laboratories
Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science
National Institute for Health Research Cambridge Biomedical
Research Centre
Cambridge, UK

L. William Stillway, PhD, Emeritus Professor of Biochemistry and
Molecular Biology
Department of Biochemistry and Molecular Biology
Medical University of South Carolina
Charleston, SC, USA

Mirosława Szczepańska-Konkel, PhD, Emeritus Professor of
Clinical Chemistry
Department of Clinical Chemistry
Medical University of Gdańsk
Gdańsk, Poland

Andrzej Szutowicz, MD, PhD, Professor, Department of
Laboratory Medicine
Medical University of Gdańsk
Gdańsk, Poland

Naoyuki Taniguchi, MD, PhD, Group Director, Systems
Glycobiology Group
RIKEN Advanced Science Institute
Saitama, Japan

Yee Ping Teoh, FRCPATH, MRCP, MBBS, Consultant in Chemical
Pathology
Biochemistry Department
Wrexham Maelor Hospital
Wrexham, UK

Robert W. Thornburg, PhD, Professor of Biochemistry
Department of Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology

Iowa State University
Ames, IA, USA

Agradecimientos

En primer lugar, deseamos dar las gracias a nuestros colaboradores por compartir sus expertos conocimientos con nosotros y por encontrar tiempo para la escritura en sus apretadas agendas de docencia e investigación. En esta quinta edición estamos encantados de dar la bienvenida a nuevos colaboradores: David Church, Edel Hyland, Susan Johnston, Simon Pope, Teresita Menini y Georgia Perona-Wright.

Al igual que en la anterior edición, valoramos extraordinariamente las tareas administrativas realizadas por Jacky Gardiner en Glasgow.

Nuestra inspiración para mejorar el contenido de esta obra procede de los problemas, preguntas y decisiones que se plantean a diario en la clínica hospitalaria y ambulatoria. Deseamos expresar nuestro agradecimiento a nuestros colegas y residentes por sus agudas observaciones, debates y experiencia clínica. También queremos dar las gracias a los estudiantes y a los profesores de universidades de todo el mundo que siguen haciéndonos llegar comentarios, sugerencias y críticas. Deseamos también expresar nuestro reconocimiento a los expertos que participaron en las ediciones anteriores de *Bioquímica médica*: Gary A. Bannon, Graham Beastall, Robert Best, James A. Carson, Alex Farrell (fallecido), William D. Fraser, Helen S. Goodridge, D. Margaret Hunt, Andrew Jamieson, W. Stephen Kistler, Utkarsh V. Kulkarni, Edward J. Thompson y A. Michael Wallace (fallecido).

En último lugar, pero no por ello menos importante, la clave del éxito del proyecto en su conjunto ha sido, por supuesto, el equipo de Elsevier. Gracias a Nani Clansey, *senior development editor*, cuya experiencia y entusiasmo han llevado el proyecto a buen puerto; a Madelene Hyde, que formuló la estrategia; a Jeremy Bowes por su

contribución a las fases iniciales de esta edición; y a Beula Christopher, que dio al libro su forma definitiva.

Dedicatoria

A los profesores que nos han inspirado,
a los estudiantes llenos de curiosidad
y a todos los que quieren ser buenos médicos

Prefacio

Bioquímica médica lleva 19 años al servicio de los estudiantes de medicina de todo el mundo. En esta quinta edición nuestro objetivo ha sido, como siempre, proporcionar una base de conocimientos de bioquímica para el estudio de la medicina clínica, sin perder nunca de vista su relevancia práctica.

Cada edición proporciona una instantánea de un campo en continua evolución. Quizá la señal de progreso más apasionante es hasta qué punto la ciencia básica se ha vuelto cada vez más relevante para la práctica de la medicina, como demuestran los nuevos fármacos dirigidos a vías metabólicas y de regulación bioquímica y la aparición de nuevos conceptos que modifican y complementan al mismo tiempo nuestro abordaje de los retos clínicos a que nos enfrentamos a diario.

Aparte de describir los aspectos esenciales de la ciencia básica, seguimos poniendo el énfasis en la contribución de la bioquímica a la comprensión de problemas sanitarios de alcance global, como la diabetes mellitus, la obesidad, la malnutrición y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Seguimos convencidos de que la bioquímica del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico son tan importantes para los futuros profesionales como las vías metabólicas clave, y por tanto merecen un mayor énfasis en el currículo académico de la especialidad de bioquímica.

Además de realizar considerables actualizaciones, hemos modificado la estructura del libro con objeto de proporcionar una perspectiva más clara de la materia en su conjunto. Los detalles de dicha reestructuración se exponen en el [capítulo 1](#). También hemos puesto al día las referencias bibliográficas y electrónicas a lo largo de todo el libro. Para ayudar al lector a familiarizarse con los nuevos términos y siglas que tanto abundan en la jerga científica, hemos

proporcionado una práctica lista de abreviaturas en cada capítulo. También hemos ampliado el índice alfabético de materias para proporcionar un acceso más completo a los diversos temas tratados en el texto.

Hemos incorporado todavía más casos a lo largo del libro, así como casos adicionales en el [apéndice 2](#). Esperamos que sirvan para reforzar la conexión entre bioquímica y medicina clínica, y que proporcionen una base más sólida para la resolución de problemas clínicos.

Hay disponibles preguntas de autoevaluación y muchos otros recursos en la página web de Elsevier www.studentconsult.com, a la cual remitimos al lector (contenidos en inglés).

Como siempre, invitamos a nuestros lectores a enviarnos todo tipo de comentarios, críticas y sugerencias: no hay mejor manera de seguir mejorando esta obra cada vez más.

Abreviaturas

A1AT α 1-antitripsina

AADC Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

ABC Cassette de unión a ATP

ABCA1, ABCG5, G8, A1, G1 y G4 Transportadores cassette de unión a ATP

Abl Proteína tirosina cinasa no receptora

AC Anhidrasa carbónica

ACAT Acil-CoA:colesterol aciltransferasa

ACC1, ACC2 Acetil-CoA carboxilasa

Acetil-CoA Acetil-coenzima A

ACh Acetilcolina

ACP Proteína portadora de acilos

ACTH Hormona adrenocorticotropa

ADA American Diabetes Association

ADAR Desaminasa de adenosina que actúa sobre el ARN

ADH Alcohol deshidrogenasa

ADH Hormona antidiurética, vasopresina

ADN Ácido desoxirribonucleico

ADNc ADN complementario

ADNmt ADN mitocondrial

AE Intercambiador aniónico

AFP α -fetoproteína

AG Brecha aniónica (*anion gap*)

AGCC Ácido graso de cadena corta

AGE Productos finales de la glucosilación avanzada

AGNE Ácido graso no esterificado

AGPAT2 1-Aciliglicerol-3-fosfato aciltransferasa 2

AGPI Ácidos grasos poliinsaturados

AHA American Heart Association

AHF Factor antihemofílico

AI Ingesta adecuada

Akt Proteína cinasa B

5-ALA 5-aminolevulinato

ALDH Aldehído deshidrogenasa

ALE Productos finales de la lipoxidación avanzada

ALP Fosfatasa alcalina

ALT Alanina aminotransferasa

AMPA Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil- 4-isoxalepropiónico

AMPc Adenosina monofosfato cíclico

AMPK Proteína cinasa activada por el AMP; proteína cinasa dependiente de AMP

ANP Péptido natriurético atrial

AP-1 Proteína-1 activadora

APAF1 Factor 1 activador de proteasa apoptótica

APC Célula presentadora de antígenos

APC Complejo promotor de la anafase

apoA Apolipoproteína A

apoB Apolipoproteína B

apoB100/ apoB48 Apolipoproteína B100/ apolipoproteína B48

apoC Apolipoproteína C

ApoE Apolipoproteína E

APP Proteína precursora amiloidea

APRT Adenina fosforribosil transferasa

AQP Acuaporina

AR Artritis reumatoide

ARN Ácido ribonucleico

ARNc ARN complementario

ARNdc ARN de doble cadena

ARNhn ARN heterogéneo nuclear

ARNlnc ARN largo no codificante

ARN_m ARN mensajero

ARN_{nc} ARN no codificante

ARN_{Pol} ARN polimerasa

ARN_r ARN ribosómico

ARN-seq Métodos de secuenciación profunda para el análisis del transcriptoma

ARN_{si} ARN de interferencia pequeños

ARN_t ARN de transferencia

AST Aspartato aminotransferasa

AT₁, AT₂ Receptores de angiotensina

ATC Ciclo de los ácidos tricarbónicos

AT_{Casa} Aspartato transcarbamoylase

ATF Factor activador de la transcripción

ATG Gen relacionado con la autofagia

ATL Agregometría de transmisión de luz

ATM Ataxia-telangiectasia mutada, cinasa de punto de control

ATP Adenosina trifosfato

ATP III National Cholesterol Education Treatment Panel III

ATR Cinasa de punto de control relacionada con la ataxia-telangiectasia, CHK1 y CHK2

AUC Área bajo la curva

AVP Arginina-vasopresina

AZT Azidotimidina

BAD Promotor de muerte asociado a Bcl-2

BAK Homólogo antagonista/citolítico de Bcl-2

BAX Proteína X asociada al Bcl-2

Bcl-2 Proteína 2 del linfoma de células B; la familia Bcl-2 incluye miembros de la familia de prosupervivencia (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1); la familia proapoptótica BAX/BAK y las proteínas exclusivamente apoptóticas BH3 (BIM, Bid, PUMA, NOXA, BAD, BIK)

BCR Receptor del linfocito B

BCR Región de fractura (*Breakpoint Cluster Region*)

BH3 Agonista de interacción con el dominio de muerte

BH4 Tetrahidrobiopterina

BHE Barrera hematoencefálica

BNP Péptido natriurético cerebral

4E-BP1 Proteína 1 de unión a eIF4E

1,3-BPG 1,3-bisfosfoglicerato

2,3-BPG 2,3-bisfosfoglicerato

BrdU Bromodesoxiuridina

BRI Bloqueo de rama izquierda

Btk Proteína tirosina cinasa

BUN Nitrógeno ureico en sangre

C1q, C1r, C1s y C2–C9 Componentes del complemento

C3G Factor de intercambio de guanil-nucleótidos

CAD Carbamoil fosfato sintetasa-aspartato transcarbamoilasa-dihidroorotasa

CAK Complejo activador de la CDK, compuesto de CDK7, ciclina H y MAT1 (ménage a trois)

CAM Calmodulina

CAMS Moléculas de adhesión celular

CAP Proteína asociada a Cbl

CAPM Cininógeno de alto peso molecular

CAT Catalasa

CBG Globulina de unión al cortisol (conocida también como transcortina)

Cbl Proteína adaptadora en la vía de señalización de la insulina

CD Sistema de grupos de diferenciación de moléculas de la superficie celular

CD Célula dendrítica

CD4⁺ Linfocitos T colaboradores (T_H)

CD40L Ligando CD40

CD8⁺ Linfocitos T citotóxicos (CTL)

CDG Trastornos congénitos de la glucosilación

CDK Cinasa dependiente de la ciclina

CDKI Proteínas inhibidoras de la cinasa dependiente de la ciclina

CDP Citidina difosfato

CDP-DAG CDP-diacilglicerol

CEA Antígeno carcinoembrionario

CETP Proteína de transferencia del éster de colesterol

CFDA SE Éster de succinimidil carboxi-fluoresceindiacetato

cFLIP Modulador del FADD, dominio de muerte asociado a Fas

CFTR Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

CGH Hibridación genómica comparativa

GMPc Guanosina monofosfato cíclico

C_H Pesada constante, fragmentos de dominios de secuencia de unión a antígeno

ChAT Colina acetiltransferasa

ChIP Inmunoprecipitación de cromatina

ChIP-on-chip Inmunoprecipitación de cromatina combinada con tecnología de micromatrices

ChIP-seq Inmunoprecipitación de cromatina combinada con secuenciación de ADN

CHK1 CHK2, cinasas de punto de control

Ciclo ATC Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

CID Coagulación intravascular diseminada

Cit a, b, c Citocromo a, citocromo b, citocromo c

CK Creatina cinasa

CK-MB Fracción MB de la creatina cinasa

C_L Ligera constante, fragmento de dominios de secuencia de unión a antígeno

CLR Receptores de lectina de tipo C

CMA Análisis de ADN en micromatrices

CML N^e-(carboximetil)lisina

CMLV Células del músculo liso vascular

CMP-NeuAc Citidina monofosfato-ácido neuramínico (siálico)

CMP-PA Citidina monofosfato-ácido fosfatídico

CoA-SH Acetil-coenzima A

COHb Carboxihemoglobina

COMT Catecol-O-metiltransferasa

CpG Dinucleótido de citosina-guanina

CPS Carbamoil fosfato sintetasa

CPT-1, CPT-2 Carnitina palmitoil transferasa 1 y 2

CRBP Proteínas citosólicas fijadoras de retinol

CREB Proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc

CRH Hormona liberadora de corticotropina; corticoliberina

CRP Proteína C reactiva

CSC Célula madre pluripotencial cancerosa

CTD Dominio C-terminal

CTE Cadena de transporte de electrones

CTL Linfocitos T citotóxicos (linfocitos CD8⁺)

CTX Telopéptido carboxi-terminal

DAG Diacilglicerol

DAMPs Patrones moleculares asociados al daño

DAPI 4'-6'-diamidino-2-fenilindol

DAT Transportador de dopamina

DCCT Estudio de control y de complicaciones diabéticas

DD Dominio de muerte

DED Dominio efector de muerte

DEXA Absorciometría de energía dual de rayos X

DGAT Diacilglicerol aciltransferasa

DHAP Dihidroxiacetona fosfato

DHEA Dehidroepiandrosterona

DHEAS Sulfato de dehidroepiandrosterona

DHT Dihidrotestosterona

DISC Complejo de señalización inductor de muerte

DIT Diyodotirosina

DLDH Dihidrolipoil deshidrogenasa

DLTA Dihidrolipoil transacetilasa

DMG Diabetes mellitus gestacional

DMID Diabetes mellitus insulino dependiente

DMNID Diabetes mellitus no insulino dependiente

DMP Proteína dentina de la matriz

DNP Dinitrofenol

DPP-4 Dipeptidil peptidasa-4

DPPC Dipalmitoilfosfatidilcolina

DRI Ingestas dietéticas de referencia

DT1 Diabetes mellitus tipo 1

DT2 Diabetes mellitus tipo 2

E2F Familia de factores de transcripción

EA Enfermedad de Alzheimer

EAR Requisitos diarios estimados

EBNA1 Antígeno nuclear 1 del virus de Epstein-Barr

ECA Enzima convertidora de la angiotensina

ECVA Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

EDRF Factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico)

EDTA Ácido etilendiaminotetraacético

eEF Factor de elongación eucariota

eFG Filtración glomerular estimada

EGC Enfermedad granulomatosa crónica

EGF Factor de crecimiento epidérmico

EGFR Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EHGNA Enfermedad de hígado graso no alcohólica

eIF Factor de iniciación eucariota

EIM Espacio intermembranoso

EMSA Cambio de movilidad electroforética

ENaC Canal de sodio epitelial

eNOS Óxido nítrico sintasa endotelial

EPA Ácido eicosapentaenoico

Epac Proteínas de intercambio activadas directamente por el AMPc

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERA Elemento de respuesta antioxidante

ERAD Vía de degradación asociada al RE

eRF Complejo de factores de liberación eucariotas

ERK 1 y 2 Cinasas extracelulares de regulación de señal; dos isoformas de la MEK cinasa que activan a la MAPK

FAD/FADH₂ Flavina adenina dinucleótido (oxidado/reducido)

FADD Dominio de muerte asociado a Fas (Fas, receptor citolítico, miembro de la familia del TNF)

FasI Ligando de Fas

Fc «Fragmento constante» de la molécula de inmunoglobulina

FcγR Receptor Fc-γ (receptor para la inmunoglobulina G)

FDB Apolipoproteína B defectuosa familiar

FG Filtración glomerular

FGF Factor de crecimiento de los fibroblastos

FGFR3 Receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos

FI Factor intrínseco

FIRKO Receptor *knockout* de insulina del tejido adiposo (grasa)

FISH Hibridación fluorescente *in situ*

FMN Flavina mononucleótido

FOXA2 Factor de transcripción, conocido también como HNF-3B

FOXO Proteínas *Forkhead box O*; factores de transcripción que pertenecen a la familia *forkhead* (contiene proteínas designadas como FOXA y FOXR)

FOXP3 Factor de transcripción

FP Flavoproteína

FQ Fibrosis quística

FRTA Teoría de los radicales libres del envejecimiento

Fru-1,6-BP Fructosa-1,6-bisfosfato

Fru-1,6-BPasa Fructosa-1,6-bisfosfatasa

Fru-1-P Fructosa-1-fosfato

Fru-2,6-BP Fructosa 2,6-bisfosfato

Fru-2,6-BPasa Fructosa-2,6-bisfosfatasa

Fru-6-P Fructosa-6-fosfato

FSF Factor estabilizador de la fibrina

FSH Hormona estimulante del folículo

FT Factor de transcripción

fT3 y fT4 T3 libre y T4 libre

FVII Factor VII

FXR Receptor de farnesil X

Fyn Proteína tirosina cinasa no receptora

G0 Fase de reposo o quiescencia

G1 Intervalo entre las fases M y S

G2 Intervalo entre las fases S y M

G6PDH Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

GABA Ácido γ -aminobutírico

GAD Descarboxilasa del ácido glutámico

GAG Glucosaminoglucano

Gal Galactosa

Gal-1-P Galactosa-1-fosfato

GALD-3-P Gliceraldehído-3-fosfato

GalNAc *N*-acetilgalactosamina

GAPDH Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa

GAP Proteína activadora de la GTPasa

GAS Zona de activación del interferón gamma

GC-MS Cromatografía de gases ligada a espectrometría de masas

GCS Sistemas de escisión de la glicina

GDP-Fuc Guanosina difosfato-fucosa
GDP-Man Guanosina difosfato-manosa
GFAP Proteína ácida fibrilar glial
GGT γ -glutamil transpeptidasa
GH Hormona del crecimiento
GHRH Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
GI Gastrointestinal (tracto)
GIP Péptido inhibidor gástrico
GK Glucocinasa
Glc Glucosa
Glc-6-P Glucosa-6-fosfato
Glc-6-Pasa Glucosa-6-fosfatasa
GlcNAc N-acetilglucosamina
GlcNH₂ Glucosamina
GlcUA Ácido glucurónico
Glicerol-3-P Glicerol-3-fosfato
GLP-1 Péptido similar al glucagón-1
GLUT Transportador de glucosa
GnRH Hormona liberadora de gonadotropina
GPCR Receptor acoplado a proteína G
GPI Anclaje de glucosilfosfatidilinositol

GPIb-IX, GPIIb-IIIa Receptores de glucoproteínas de la membrana plaquetaria

GPx Glutación peroxidasa

Grb2 Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento, molécula adaptadora

GSH Glutación (reducido)

GSSG Glutación (oxidado)

GTPasa Guanosina trifosfatasa

GWAS Estudios de asociación de genoma completo

HA Hepatopatía alcohólica

Hb Hemoglobina

HbA Hemoglobina del adulto (normal)

HbA_{1c} Hemoglobina A_{1c}, hemoglobina glucosilada

HbF Hemoglobina fetal

HBPM Heparina de bajo peso molecular

HbS Hemoglobina de la anemia falciforme

hCG Gonadotropina coriónica humana

HCL Leucemia de células peludas

hCS-A, hCS-B, hCS-L y hGH-V Genes de la somatotropina humana (GH)

HDL Lipoproteína(s) de alta densidad

HF Hipercolesterolemia familiar

HFE Proteína de la hemocromatosis hereditaria

HGF Factor de crecimiento de hepatocitos

hGH Hormona del crecimiento humano

HGPRT Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa

5-HIAA Ácido 5-hidroxiindolacético

HLA Antígeno leucocitario humano

HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DM y HLA-DP Genes de la clase II del MHC

HMDB Human Metabolome Database

HMG-CoA 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA

HMGR HMG-CoA reductasa

HNE Hidroxinonenal

HNF Heparina no fraccionada

HNF1A, HNF1B Factores de transcripción

HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento

HPN Hemoglobinuria paroxística nocturna

HRE Elemento de respuesta hormonal

HRG Glucoproteína rica en histidina

HSC Hiperplasia suprarrenal congénita

5-HT 5-hidroxitriptamina, serotonina

HTGL Triglicérido lipasa hepática

HVA Ácido homovanílico

IAP Familia de genes de inhibición de la apoptosis

ICAM-1 Molécula de adhesión intercelular-1 (CD54)

ICP Intervención coronaria percutánea

IDL Lipoproteína(s) de densidad intermedia

IDT Inhibidor directo de la trombina

IdUA Ácido idurónico

IEF Isoelectroenfoque

IF Interacción farmacológica

IFCC International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFG Alteración de la glucosa en ayunas

IFN Interferón (IFN- α , IFN- β e IFN γ)

Ig Inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE)

IG Índice glucémico

IGF Factor de crecimiento similar a la insulina

IGFBP Proteínas de unión al IGF

IgG Inmunoglobulina G

IGT Alteración de la tolerancia a la glucosa

Ihh Indian hedgehog, una proteína de señalización

IKK NF κ B cinasa

IL Interleucinas (IL-1, IL-6, etc.)

IMAC Cromatografía de afinidad metálica inmovilizada

IMB Índice metabólico basal

IMC Índice de masa corporal

IMP Inosina monofosfato

INR Índice Normalizado Internacional

IP₃ Inositol 1,4,5-trisfosfato

IPP Isopentenil pirofosfato

IR Receptor de la insulina

IRE Elemento de respuesta al hierro

IRES Sitio de entrada interno del ribosoma

IRS Sustrato del receptor de la insulina

ITAM/ITIM Molécula de activación/inhibición del inmunorreceptor de la tirosina

JAK Janus cinasa

JAK/STAT Janus cinasa/transductor de señal y activador de la transcripción

JNK Cinasa C-Janus terminal

kb Kilobase

KCC1 Cotransportador de K⁺ y Cl⁻

KCCT Tiempo de coagulación de caolina-cefalina, TTPa

KIP2 Inhibidor de 57 kDa de complejos de ciclina-CDK

KIT Genes de la tirosina cinasa 3

KLF Factor de tipo Kruppel

K_m Constante de Michaelis

LACI Inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas

LC3 Cadena ligera de la proteína 3 asociada a microtúbulos

LCAT Lecitina:colesterol aciltransferasa

LCM Linfoma de células del manto

LC-MS Cromatografía líquida ligada a espectrometría de masas

LCR Líquido cefalorraquídeo

LDH Lactato deshidrogenasa

LDL Lipoproteína(s) de baja densidad

LDN Lipogénesis *de novo*

LEC Líquido extracelular

LES Lupus eritematoso sistémico

LFA-1 Antígeno 1 asociado a la función del linfocito

LH Hormona luteinizante

LHIF Lesión hepática inducida por fármacos

LIC Líquido intracelular

LLA Leucemia linfoblástica aguda

LLC Leucemia linfocítica crónica

LMA Leucemia mieloide aguda

LMC Leucemia mieloide crónica

LPL Lipoproteína lipasa

LPLAT Lisofosfolípido aciltransferasa

LPS Lipopolisacárido

LRI Lesión por reperfusión isquémica

LRP5 Proteína 5 asociada al receptor de las LDL

LRS Límite de referencia superior

LSC Citometría de barrido con láser

LT Leucotrieno

LXR Receptores X hepáticos

M Mitosis

MAC-1 Molécula 1 de adhesión a macrófagos

MAG Monoacilglicerol

MALT Tejido linfoide asociado a las mucosas

Man-6-P Manosa-6-fosfato

MAO Monoaminoxidasa

MAOI Inhibidor de la monoaminoxidasa

MAPK Proteína cinasa activada por mitógenos

MAS Receptor de angiotensina 1-7

Mb Mioglobina

MBL Lectina de unión a manosa

MCA Muerte celular autofágica (autofagia)

MCH Hormona de concentración de la melanina

MCP Muerte celular programada

MCP-1 Proteína de quimioatracción de monocitos-1

M-CSF Factor estimulante de las colonias de monocitos

MDA Malondialdehído

MDRD Estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal

MEC Matriz extracelular

MEK Proteína cinasa activada por mitógenos. Proteína cinasa que activa la MAPK

MEP Malnutrición energética proteica

MET Equivalente metabólico de una tarea

metHb Metahemoglobina (Fe^{+3})

MetSO Metionina sulfóxido

MGO Metilglioxal

MHC Complejo mayor de histocompatibilidad

miARN Micro-ARN

MIT Monoyodotirosina

MME Membrana mitocondrial externa

MMI Membrana mitocondrial interna

MMP Metaloproteinasa de la matriz

MODY Diabetes del adulto de inicio juvenil

MPO Mieloperoxidasa

MPT Modificación postraducciona

MRM Monitorización de reacción múltiple

MRP Proteína asociada a la multirresistencia a fármacos

MS Espectrometría de masas

MSH Hormona estimulante de los melanocitos

α -MSH Melanocortina

MTHFR 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa

mTOR Diana mecánica de la rapamicina, una proteína cinasa de serina/treonina

mTORC Diana en mamíferos del complejo de la rapamicina

mTORC-1 y mTORC-2 Complejos mTor

MTP Proteína de transferencia microsomal

MudPIT Tecnología de identificación proteica multidimensional

MWCO Valor de corte del peso molecular

Myc Factor de transcripción

N⁵MeTHF N⁵-metiltetrahidrofolato

N⁵-N¹⁰-THF N⁵-N¹⁰-tetrahidrofolato

NAA N-acetil-L-aspartato

NABQI N-acetil benzoquinoneimina

NAC N-acetilcisteína

NAD⁺/NADH Nicotinamida adenina dinucleótido (oxidado/reducido)

NADP⁺ Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (oxidado)

NADPH Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (reducido)

NCC Cotransportador de sodio y cloro

NeuAc Ácido neuramínico (siálico)

NFAT2 Factor de transcripción; factor nuclear de los linfocitos T activados-2

NFκB Factor nuclear kappa potenciador de las cadenas ligeras de las células B activadas

NGF Factor de crecimiento nervioso

NGS Secuenciación masiva

NHE Intercambiador de sodio/hidrógeno

NK Linfocitos citolíticos (*natural killer*)

NKCC1 Cotransportador de Na⁺, K⁺ y Cl⁻

NKCC2 Cotransportador de sodio-potasio-cloro

NKH Hiperglucemia no cetósica

NLR Receptor de tipo NOD

NMDA *N*-metil-D-aspartato

NO Óxido nítrico

NOS Sintasa del óxido nítrico

NPC1L1 Proteína similar a la del Niemann-Pick C1

NPT Nutrición parenteral total

NPY Neuropeptido Y

nt Nucleótido

NTX Telopéptido N-terminal (aminoterminal)

OAA Oxalacetato

1,25(OH)₂D₃ 1,25-dihidroxicolecalciferol, calcitriol

17-OHP 17-hidroxiprogesterona

OI Osteogénesis imperfecta

OMS Organización Mundial de la Salud

ONDST Prueba de supresión con dexametasona nocturna

OPG Osteoprotegerina

OSF-1 Factor 1 estimulador de osteoblastos

***o*-Tyr** Orto-tirosina

8-oxoG 8-oxo-2'-desoxiguanosina

P1CP Procolágeno de tipo péptido 1 C-terminal

P1NP Procolágeno de tipo propéptido 1 N-terminal

p38 Proteína cinasa activada por estrés

p53 Proteína supresora tumoral

p62 Nucleoporina

PA Ácido fosfatídico

PAF Factor activador de las plaquetas

PAGE Electroforesis en gel de poliacrilamida

PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno-1

PAMP Patrón molecular asociado a patógenos

PAPS Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

PAR2 Receptor 2 activado por proteasa

PBG Porfobilinógeno

PC Fosfatidilcolina

PC Piruvato carboxilasa

pCO₂ Presión parcial de dióxido de carbono

PCP Fenciclidina

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

PCSK9 Proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9

PCT Proteína de choque térmico

PDE Fosfodiesterasa

PDF Productos de degradación de la fibrina

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PDH Piruvato deshidrogenasa

PDK1 Cinasa 1 dependiente del fosfoinosítido

PE Fosfatidiletanolamina

PECAM-1 Molécula 1 de adhesión a plaquetas/ células (CD31)

PEP Fosfoenolpiruvato

PEPCK Fosfoenolpiruvato carboxicinasas

PEST Secuencia de degradación Pro-Glu-Ser-Thr

PET/RM Tomografía de emisión positrónica/resonancia magnética

PEVM Potencial de esperanza de vida máximo

PFK Fosfofructocinasa

PFK-2/ Fru-2,6-BPasa Fosfofructocinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa

PG Prostaglandinas

PGE₂ Prostaglandina E₂

PGH Proyecto Genoma Humano

PGI₂ Prostaglandina I₂

PH Dominios de homología Pleckstrin

pI Punto isoeléctrico

PI Fosfatidilinositol

PI3K Fosfatidilinositol 3-cinasa

PIA Porfiria intermitente aguda

PIP₂ Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato

PIP₃ Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato

PK Piruvato cinasa

PK Proteína cinasa: PKA, PKC

PKA Proteína cinasa A

PKC Proteína cinasa C

PKU Fenilcetonuria

PL Fosfolipasa: PLA₂, PLC, PLC-β, PLD

PLA₂ Fosfolipasa A₂

PLC Fosfolipasa C

PLP Fosfato de piridoxal

PMM Potencial de membrana mitocondrial

PNPO Piridox(am)ina-5'-fosfato oxidasa

pO₂ Presión parcial de oxígeno

POMC Proopiomelanocortina

PP2A Proteína fosfatasa-2A

PPAR Receptor activado por proliferadores de peroxisomas

PPi Pirofosfato

Prot Proteína

PRPP Fosforribosil pirofosfato

PRR Receptores de reconocimiento de patrón

PS Fosfatidilserina

PSA Antígeno prostático específico

PTA Antecedente de tromboplastina en plasma

PTEN Fosfatasa y homólogo TENSin

PTH Hormona paratiroidea

PTK Proteína tirosina cinasa

PTOG Prueba de tolerancia oral a la glucosa

PTPasa Fosfotirosina fosfatasa

PXR Receptor de pregnano X

Q Ubiquinona/ubiquinol

RABP Proteína fijadora de ácido retinoico

RAE Equivalente de actividad del retinol

RANK Receptor activator of nuclear factor NF κ B

RANKL Ligando de RANK

Rap GTPasa pequeña

RAR Receptor de ácido retinoico

Ras Proteína G monomérica pequeña; una GTPasa

Rb Proteína del retinoblastoma

RBP Proteína sérica fijadora de retinol

RDA Ración dietética recomendada

RE Retículo endoplásmico

RER Retículo endoplásmico rugoso

RFLP Polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción

RGD Secuencia de reconocimiento Arg-Gly-Asp

Rheb Homólogo de Ras enriquecido en el cerebro

Rho GEF Factor de intercambio del nucleótido de guanina GTPasa
Rho

Rictor Complejo mTORC-2

RIP Proteína de interacción con el receptor

RIP1 Serina/treonina cinasa

RISC Complejo de silenciamiento inducido por ARN

RLR Receptor de tipo RIG-1

RM Resonancia magnética

RMR Metabolismo en reposo

RNS Especies reactivas del nitrógeno

ROS Especies reactivas del oxígeno

RP-HPLC HPLC de fase inversa

RS Retículo sarcoplásmico

RSK1 Una cinasa

rT3 T3 inversa

RXR Receptor de retinoides X

S Sustrato

S Fase de síntesis de la interfase

S6K1 Cinasa 1 ribosomal S6

SAC Punto de control del ensamblaje del huso

SAM S-adenosilmetionina

SCAP Proteína activadora de la escisión de las SREBP

SCD Esteroil-CoA desaturasa

SCID Inmunodeficiencia combinada grave

SDRA Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SDS Dodecilsulfato de sodio

SDS-PAGE Electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato de sodio

SECIS Secuencia de inserción de selenocisteína

SGLT Transportador de glucosa acoplado a Na⁺

SGLT-1 Transportador 1 de sodio/glucosa (transportador de membrana)

SGOT Glutamato oxalacetato transaminasa sérica

SGPT Glutamato piruvato transaminasa sérica

SH2 Región 2 de homología del Src

SHBG Globulina de unión a hormonas sexuales

Shc Homología Src y proteínas adaptadoras de tipo colágeno

SHP Fosfatasa que contiene un dominio SH2

SIADH Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

SICG Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave

sIg Ig de superficie

SIT Sitio de inicio de la transcripción

SLPA Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario

SMPDB Small Molecule Pathway Database

SNC Sistema nervioso central

snoARN ARN ribonuclear pequeño

SNO-Hb S-nitrosohemoglobina

snoRNP Complejos nucleolares de proteína y ARN

SNP Sistema nervioso periférico

SNP Polimorfismo de un solo nucleótido

SOD Superóxido dismutasa

SOS Proteína *son of sevenless*, factor intercambiador de nucleótidos de guanina

SPCA Acelerador de la conversión de la protrombina sérica

SpO₂ Saturación de oxígeno en los capilares periféricos

Src Proteína de homología y de dominio de colágeno, una PTK no receptor

Src Tirosina cinasa

SRE Elemento regulador de los esteroides

SREBP Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides

SRP Partícula de reconocimiento de señales

STAT1 Transductor de la señal y activador de la transcripción-1

STAT Transductores de señal y activadores de la transcripción, factores de transcripción

Succ-CoA Succinil-CoA

T3 Triyodotironina

T4 Tiroxina

TAG, TG Triacilglicerol, triglicérido

TBG Globulina de unión a la tiroxina

TC Tomografía computarizada

TC-10 Una proteína G

TCI Transcobalamina I

TCII Transcobalamina II

TCR Receptor de linfocito T

TdT Desoxinucleotidil transferasa terminal

TEG Tromboelastografía

TEMRO Tromboelastometría rotacional

T_{FH} Linfocitos T colaboradores foliculares

TFIIH Factor de transcripción general

TFPI Inhibidor de la vía del factor tisular

Tg Tiroglobulina

TG Triacilglicerol (o triglicérido)

TGF- α Factor de crecimiento transformante α

TGF- β Factor de crecimiento transformante β

T_H Linfocitos T colaboradores (linfocitos T CD4⁺)

THF Tetrahidrofolato

THRB Gen beta del receptor de la hormona tiroidea

TIH Trombocitopenia inducida por heparina

TIM Translocasa de la membrana mitocondrial interna

TIMP Inhibidor tisular de las MMP

TKI Inhibidor de tirosina cinasa

T-LLA Leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T

TLR Receptor de tipo Toll

T_{máx} Velocidad de transporte máxima

TNF Factor de necrosis tumoral

TNFR Receptor de muerte, miembro de la familia TNF

TNF- α Factor de necrosis tumoral α

TOM Translocasa de la membrana mitocondrial externa

TP Tiempo de protrombina

tPA Activador del plasminógeno tisular

TPO Peroxidasa del tiroides

TPP Tiamina pirofosfato

TRADD Dominio de muerte asociado al receptor del TNF

TRAF Factores asociados al receptor TNF

TRAIL Receptores de muerte, miembro de la familia TNF

Treg Linfocitos T reguladores, linfocitos T supresores

TRH Hormona liberadora de tirotropina, tiroliberina

TSC1/2 Proteína 1/2 de la esclerosis tuberosa

TSH Hormona estimulante del tiroides

TT Tiempo de trombina

TTPa Tiempo de tromboplastina parcial activada

Túbulo T Túbulo transverso

TVP Trombosis venosa profunda

TWEAK Receptor de muerte, miembro de la familia TNF

TX Tromboxano

TXA₂ Tromboxano A₂

UAS Secuencia de activación proximal

UCP Proteína desacoplante

UDP-Gal Uridina difosfato-galactosa

UDP-GalNAc Uridina difosfato *N*-acetilgalactosamina

UDP-Glc Uridina difosfato-glucosa

UDP-GlcNAc Uridina difosfato-*N*-acetilglucosamina

UDP-Xil Uridina difosfato-xilosa

UFC Cortisol libre en orina de 24 horas

UI Unidad internacional

UKPDS UK Prospective Diabetes Study

uPA Activador del plasminógeno de tipo urocinasa

UPR Respuesta a proteínas desplegadas

UPS Sistema ubiquitina-proteasoma

UTR Región no traducida

UVRAG Proteína génica asociada a resistencia a la radiación UV

Va/Q Cociente ventilación/perfusión

VAcHT Transportador de acetilcolina

VCAM-1 Molécula de adhesión celular vascular-1

VCM Volumen corpuscular medio

VDCC Canal de Ca^{2+} dependiente del voltaje

VEGF Factor de crecimiento vascular endotelial

VHS Virus del herpes simple

VIH Virus de la inmunodeficiencia humana

VIP Péptido intestinal vasoactivo

VLDL Lipoproteína(s) de muy baja densidad

$V_{\text{máx}}$ Velocidad máxima

VO_2 Consumo de oxígeno

VP Vasopresina; hormona antidiurética

VSG Velocidad de sedimentación globular

vWF Factor von Willebrand

Wnt Una vía de señalización relacionada con el crecimiento y la proliferación celular; describe a una familia de proteínas. La abreviatura hace mención al «lugar de integración asociado a Wingless»

XP Xeroderma pigmentoso

ZAP-70 PTK esencial para la activación de linfocitos T dependientes de antígenos

ZF Zona fasciculada

ZG Zona granulosa

ZR Zona reticular

SECCIÓN 1

Introducción

Capítulo 1: Introducción

CAPÍTULO 1

Introducción

John W. Baynes

Marek H. Dominiczak

Resumen

La bioquímica ha vuelto a transformarse. En la actualidad, las investigaciones acerca del genoma humano se complementan con estudios sobre el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma, así como con la enorme ampliación de los conocimientos sobre los sistemas de señalización celular. Esto ha permitido comprender mejor la patogenia del cáncer y disponer de nuevos tratamientos para una gran variedad de enfermedades. En el análisis del metabolismo, además de considerar las secuencias de reacciones químicas, ahora se tienen en cuenta las cascadas de moléculas de señalización que controlan estas reacciones. También se conocen mejor los vínculos existentes entre el metabolismo y las enfermedades nutricionales y asociadas al estilo de vida, como la obesidad, la diabetes, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Los avances en el campo de la neuroquímica empiezan a facilitar una mayor comprensión de los fundamentos científicos de la salud mental.

Hemos escrito *Bioquímica médica* porque estamos convencidos de que los conocimientos de bioquímica son útiles para la práctica de la medicina. Durante el proceso de redacción nos hemos preguntado numerosas veces cómo estos datos podrían mejorar nuestro razonamiento clínico. A lo largo de todo el texto se destacan los aspectos clínicos con que puede encontrarse el médico a la cabecera del paciente, asociándolos con conceptos básicos.

Este libro ha estado al servicio de los estudiantes desde hace 19 años. Al preparar la quinta edición hemos intentado mejorar la calidad de las explicaciones de conceptos complejos. También hemos modificado la técnica narrativa, dividiendo el libro en grandes bloques temáticos: **Moléculas y células, Metabolismo, Bases moleculares de la herencia, Señalización y crecimiento celular, Combustibles y nutrientes, Tejidos especializados y su función y Sangre e inmunidad.**

Este capítulo introductorio contiene el mapa del libro y resume con la mayor brevedad posible la disciplina de la bioquímica en unas cuantas páginas.

Palabras clave

Bioquímica: aspectos novedosos

Bioquímica: visión general

Bioquímica y la práctica de la medicina

Mapa del libro

Bioquímica y la práctica de la medicina: introducción y visión general

La bioquímica evoluciona constantemente

El estudio del **genoma** humano, y concretamente de la regulación genética, ha sido uno de los principales impulsores de los avances médicos desde hace un tiempo. Se ha aplicado una estrategia sistémica semejante a otros tres campos en expansión: el estudio del **transcriptoma**, del **proteoma** y del **metaboloma** (fig. 1.1). Desde la perspectiva de la bioquímica, el avance más apasionante de los últimos años tal vez haya sido la ampliación de los conocimientos sobre las proteínas que participan en la transferencia de señales metabólicas externas a las vías intracelulares, hacia el genoma y desde el genoma, así como sobre la función que desempeñan estas redes en la regulación de la división y el crecimiento celular (fig. 1.2). Esto también ha facilitado la aparición de nuevos enfoques de la patogenia del cáncer y el desarrollo de nuevos tratamientos para una gran variedad de enfermedades.

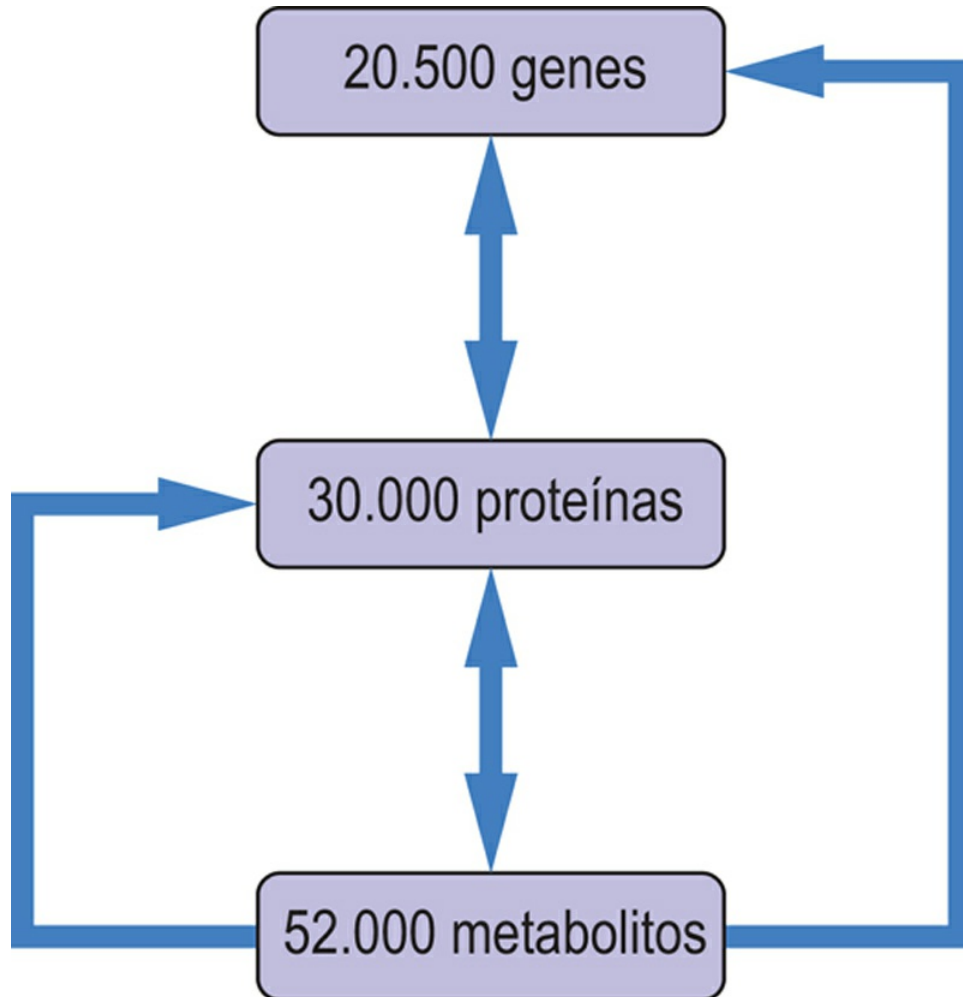


FIG. 1.1 Genes, proteínas y metabolitos humanos.
Los datos se han obtenido del Proyecto Genoma Humano, del Mapa del Proteoma Humano y de la Base de Datos del Metaboloma Humano (v. las páginas web correspondientes). Las cifras son aproximadas.

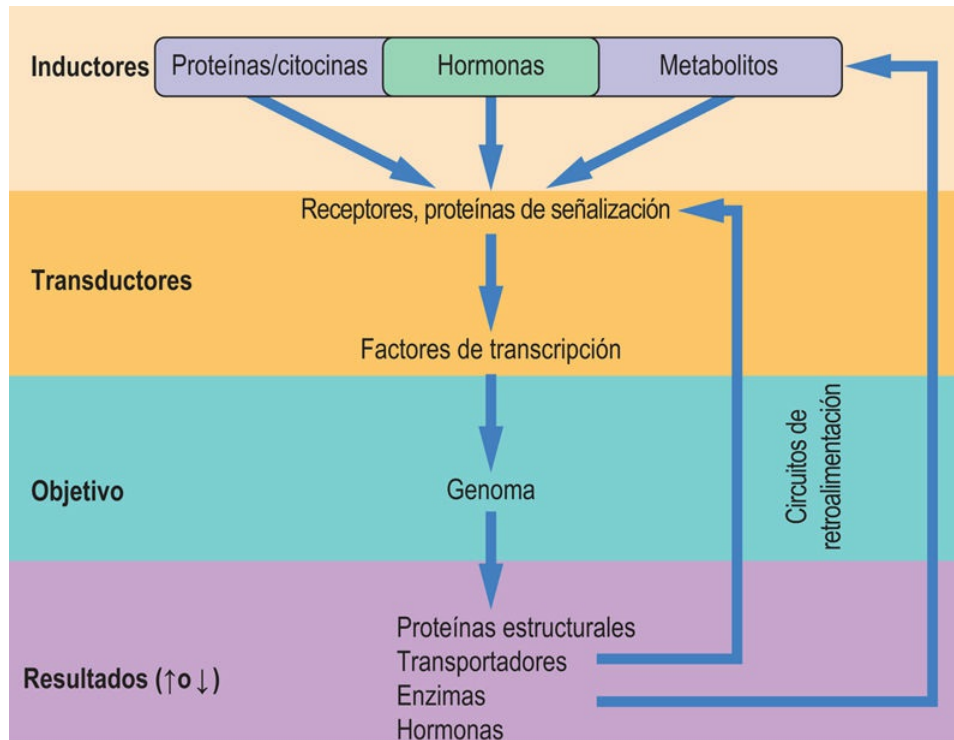


FIG. 1.2 Visión de conjunto de los circuitos reguladores entre las proteínas de señalización, las enzimas, el genoma y el metabolismo.

Obsérvese que muchas proteínas de señalización también son enzimas. Las hormonas pueden ser proteínas o sustancias distintas de proteínas (derivadas de los metabolitos).

Todos estos avances han cambiado la forma de ver el metabolismo. **Además de considerar las secuencias de reacciones químicas que han conformado la esencia de la bioquímica desde su origen, actualmente se tienen en cuenta las secuencias (cascadas) de moléculas de señalización que interactúan entre sí, complementando estas reacciones, y que son fundamentales para su control.** Esto plantea nuevos retos al estudiante de bioquímica, que debe enfrentarse a una terminología novedosa y compleja relativa a las proteínas. Hoy en día es necesario familiarizarse con las abreviaturas y acrónimos que describen las moléculas de señalización y los factores de transcripción para llegar a hacerse una idea completa de las vías metabólicas y de su regulación.

Otra dimensión de los nuevos conocimientos es el entendimiento cada vez mayor de los **vínculos existentes entre el metabolismo y las enfermedades asociadas a la nutrición, el estilo de vida y el entorno.**

La obesidad, la diabetes, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, por una parte, y la desnutrición y las carencias nutricionales, por otra, constituyen importantes problemas sanitarios a nivel mundial.

Por último, los avances en el campo de la **neuroquímica** facilitan una mayor comprensión de los fundamentos científicos de los problemas en salud mental.

Los límites de la bioquímica son difusos

La bioquímica no es una disciplina con unos límites bien definidos, sino que presenta conexiones con otras disciplinas, como la biología celular, la anatomía, la fisiología y la patología. De hecho, no se puede comprender o resolver un problema clínico sin atravesar fronteras interdisciplinarias. En este libro se cruzan a menudo estas fronteras, tanto en el texto como en los cuadros clínicos. Los capítulos dedicados a **la nutrición, el agua y los electrolitos, el equilibrio ácido-base y los tejidos especializados** y sus funciones son fundamentalmente interdisciplinarias y fusionan varios de estos aspectos.

Un libro de texto es una instantánea de unos conocimientos en continua evolución

Los médicos están constantemente expuestos a los nuevos avances que tienen lugar en medicina clínica a medida que adquieren experiencia en la práctica clínica. Es fundamental integrar estos nuevos avances en la práctica diaria. Lo que hace solo unos años eran teorías y suposiciones forma actualmente parte de los instrumentos utilizados en las visitas a planta y en las sesiones clínicas.

Hemos escrito *Bioquímica médica* porque estamos convencidos de que los conocimientos de bioquímica son útiles para la práctica de la medicina. Durante el proceso de redacción nos hemos preguntado numerosas veces cómo estos datos podrían mejorar nuestro razonamiento clínico. A lo largo de todo el texto se destacan los aspectos clínicos con que puede encontrarse el médico a la cabecera del paciente, asociándolos con conceptos básicos. Creemos que este abordaje proporciona unos conocimientos basados en la comprensión

y no solo en los hechos, lo que constituye la esencia de un aprendizaje de vanguardia.

En nuestra opinión, un libro de texto debe transmitir unos conocimientos básicos esenciales para la práctica clínica del médico, pero también debe comunicar temas novedosos que probablemente acaben siendo fundamentales en un futuro cercano. Por ello se ha seguido ampliando el capítulo dedicado a la neuroquímica y, sobre todo, se han actualizado los capítulos sobre el ADN, el ARN y la regulación de la expresión génica. Hay que tener en cuenta que *Bioquímica médica* no está concebido como un libro de repaso ni como un recurso para preparar exámenes de respuestas múltiples. Se trata de un recurso para la práctica clínica. Este libro es más breve que muchos de los voluminosos manuales sobre la disciplina, y se centra en explicar conceptos y relaciones fundamentales que puedan memorizarse para aplicarlos en la práctica clínica futura.

Mejoras incorporadas en la quinta edición

Este libro ha estado al servicio de los estudiantes desde hace 19 años. Al preparar la quinta edición hemos intentado mejorar la calidad de las explicaciones de conceptos complejos. También hemos modificado la técnica narrativa, dividiendo el libro en grandes bloques temáticos.

En primer lugar se exponen las **moléculas** y las **células** y se sigue con el **metabolismo**, el núcleo de la bioquímica. A continuación se abordan las **bases moleculares de la herencia**, en las que se tratan el ADN, el ARN, la síntesis proteica, la regulación de la expresión génica y los enfoques sistémicos: genómica, proteómica y metabolómica. También se ha ampliado la exposición sobre la **señalización** y el **crecimiento celular** y sus asociaciones con el envejecimiento y el cáncer. A continuación, el libro se centra en los **combustibles** y los **nutrientes**; en este apartado se habla del tubo digestivo, de la absorción de glucosa y lipoproteínas y del metabolismo, y se establecen relaciones entre los principales problemas de salud pública y los aspectos bioquímicos subyacentes.

En el apartado dedicado a los **tejidos especializados** y su **función** se describe el entorno tisular y se explican las funciones del hígado, el

músculo y el cerebro. También se comenta el metabolismo de sustancias exógenas, como los fármacos. En la última sección, sobre la **sangre** y la **inmunidad**, se describen los mecanismos de defensa del organismo, consistentes en la hemostasia (coagulación de la sangre) y la respuesta inmunitaria, así como las consecuencias de la inflamación y del estrés oxidativo. En la **figura 1.3** se muestra el mapa del libro y se ilustra la integración de los aspectos bioquímicos tratados dentro de un contexto biológico más amplio.

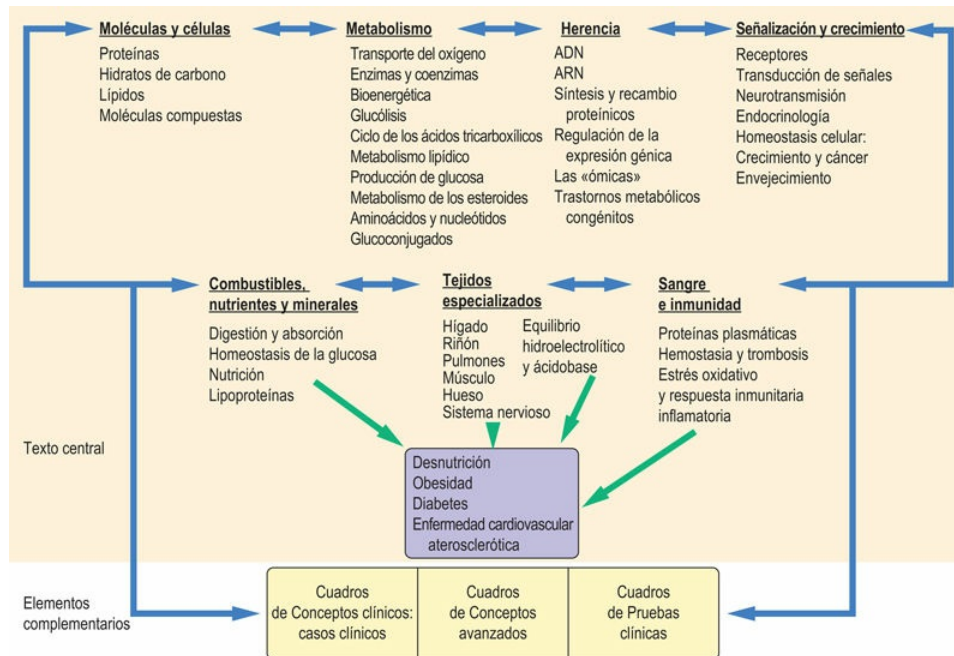


FIG. 1.3 *Bioquímica médica*, quinta edición: mapa del libro.

Todos los apartados del libro están estrechamente relacionados entre sí. A medida que adquiera conocimientos acerca del metabolismo, irá conociendo los principales trastornos metabólicos congénitos y sus consecuencias. En los capítulos correspondientes se hace hincapié en los problemas de salud actuales más importantes, como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la obesidad y la desnutrición. A lo largo del libro aparecen cuadros de Conceptos clínicos y Pruebas clínicas que integran las ciencias básicas con la práctica clínica, así como cuadros de Conceptos avanzados, que amplían los datos relativos a determinados temas. La bibliografía actualizada y las remisiones a páginas web facilitan la ampliación del estudio.

Además de ofrecer la información básica, también se sugieren indicaciones para complementar el estudio. La bibliografía y las

páginas web que se indican al final de cada capítulo permiten ampliar lo que se ha aprendido en caso de que se quieran consultar más detalles. Además, Elsevier, a través de su página web **Student Consult**, facilita enlaces a comentarios más amplios presentes en manuales de anatomía, biología celular, microbiología, fisiología, farmacología, inmunología, patología y bioquímica clínica. Se puede acceder fácilmente a estos recursos mediante hipervínculos que enlazan con los aspectos bioquímicos de cada tema.

La bioquímica se estudia para comprender las interrelaciones existentes entre nutrición, metabolismo y genética en la salud y la enfermedad: comencemos resumiendo la disciplina con la mayor brevedad posible

Por una parte, el organismo humano es un sistema **metabólico integrado e independiente**, sometido a un alto grado de control, y, por otra parte, es un sistema **abierto** que se comunica con su entorno. A pesar de estas dos características aparentemente contradictorias, el organismo consigue mantener su homeostasis interna durante décadas. Los seres humanos reponemos nuestro combustible (consumimos alimentos) y agua de manera regular y captamos oxígeno del aire inspirado para usarlo en el metabolismo oxidativo (que es, de hecho, una cadena de reacciones de combustión a baja temperatura). A continuación usamos la energía generada por el metabolismo para realizar trabajo y mantener la temperatura corporal. Nos deshacemos (exhalamos o excretamos) el dióxido de carbono, el agua y los desechos del nitrógeno. La cantidad y la calidad de los alimentos que consumimos tienen un impacto importante sobre nuestra salud, como demuestra el hecho de que tanto la desnutrición, por una parte, como la obesidad y la diabetes, por otra, son graves problemas de salud pública en todo el mundo en este momento.

Las proteínas, los hidratos de carbono y los lípidos son los principales componentes estructurales del

cuerpo

Las **proteínas** son los bloques de construcción y los catalizadores: como unidades estructurales, constituyen el armazón «arquitectónico» de los tejidos; como enzimas, junto con moléculas colaboradoras (**coenzimas** y **cofactores**), catalizan las reacciones bioquímicas. Las proteínas también desempeñan un papel fundamental en la transferencia de información (**señalización**) tanto a nivel celular como de todo el organismo; estos procesos son esenciales para el funcionamiento del ADN y para la regulación de la **expresión génica**.

Los **hidratos de carbono** y los **lípidos**, ya sean en forma de monómeros o de polímeros relativamente simples, constituyen nuestra fuente de energía principal. Pueden almacenarse en los tejidos en forma de glucógeno y triglicéridos. Sin embargo, los hidratos de carbono también pueden asociarse a proteínas y lípidos, formando estructuras complejas (glucoconjugados) cruciales para los **sistemas de señalización celular** y para procesos como la **adhesión celular** y la **inmunidad**. Los lípidos, como el **colesterol** y los **fosfolípidos**, forman la columna vertebral de las membranas biológicas.

Determinadas variables químicas como el **pH**, la **presión de oxígeno** y las **concentraciones de iones inorgánicos** y de **moléculas amortiguadoras** definen el entorno homeostático en el que tiene lugar el metabolismo. Pequeños cambios en este entorno (p. ej., el cambio de unos pocos grados en la temperatura corporal) pueden poner en peligro la vida.

Las **membranas biológicas** separan las vías metabólicas en diferentes compartimentos celulares. Su estructura impermeable al agua está salpicada de «puertas y entradas» (transportadores de membrana) y de «cerraduras» que aceptan numerosas llaves, como hormonas y citocinas que inician cascadas de señalización intracelular. Desempeñan un papel crucial en el **transporte de iones** y **metabolitos** y también en la **transducción de señales**, tanto dentro de una misma célula como entre distintas células. De hecho, la mayor parte de la energía del organismo se consume para generar calor en los seres homeotermos y para mantener los gradientes iónicos y de metabolitos a través de las membranas biológicas. Las células de todo el

organismo tienen una dependencia crítica de los **potenciales eléctricos y químicos a través de las membranas** para la transmisión nerviosa, la contracción muscular, el transporte de nutrientes y el mantenimiento del volumen celular.

Los **hidratos de carbono y los lípidos constituyen nuestra principal fuente de energía**, pero nuestras necesidades nutricionales también incluyen **aminoácidos** (componentes de las proteínas), **moléculas inorgánicas** (sodio, calcio, potasio, cloruro, bicarbonato y fosfato, entre otros) y micronutrientes (**vitaminas y oligoelementos**).

La **glucosa (que en la sangre se encuentra en forma pura y se almacena en forma de glucógeno)** se metaboliza a través de la **glucólisis**, una vía metabólica anaeróbica (que no requiere oxígeno) universal para producir energía. La glucólisis transforma la glucosa en **piruvato** y prepara así el metabolismo oxidativo que tendrá lugar en las mitocondrias. También genera metabolitos, que son el punto de partida para la síntesis de **aminoácidos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos**.

La glucosa constituye el combustible más importante para nuestro cerebro. Así pues, para nuestra supervivencia es esencial mantener una concentración sanguínea normal de glucosa. La homeostasis de la glucosa está regulada mediante hormonas (principalmente insulina y glucagón, aunque también adrenalina y cortisol) que coordinan las actividades metabólicas entre células y órganos.

El oxígeno es esencial para la producción de energía, pero también puede ser tóxico

Durante el metabolismo aeróbico, el piruvato (el producto final de la glucólisis anaeróbica) se transforma en **acetil-coenzima A (acetil-CoA)**, que es el intermediario común en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y los aminoácidos. El acetil-CoA entra en la maquinaria metabólica central de la célula, el **ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC)** en las mitocondrias. El acetil-CoA se oxida a **dióxido de carbono** y reduce las importantes coenzimas **nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺)** y **flavina adenina dinucleótido (FAD)**. La reducción de estos nucleótidos captura la energía procedente de la

oxidación de los combustibles.

La mayor parte de la energía de los sistemas biológicos se obtiene a través de la **fosforilación oxidativa**. Este proceso implica consumo de oxígeno, o **respiración**, mediante el cual el organismo oxida NADH y FADH₂ en la cadena de **transporte de electrones** (CTE) mitocondrial para generar un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial. A continuación, la energía generada en este **gradiente electroquímico** se convierte en energía química en forma de **adenosina trifosfato (ATP)**. Los bioquímicos llaman al ATP la «moneda energética del metabolismo», ya que permite que la energía procedente del metabolismo energético sea utilizada para generar trabajo, transporte y biosíntesis. Aunque el oxígeno es esencial para el metabolismo aeróbico, también puede ser causa de **estrés oxidativo** y de graves daños en los tejidos durante la **inflamación**. Para protegernos de los efectos más perjudiciales del oxígeno reactivo estamos dotados de poderosas **defensas antioxidantes**.

El metabolismo mantiene un ciclo continuo entre los períodos de ayuno y posprandial

La dirección de las principales vías del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos cambia en respuesta a la ingesta de alimentos. En el estado de alimentación, las vías metabólicas activas son la **glucólisis**, la **síntesis de glucógeno**, la **lipogénesis** y la **síntesis de proteínas**, con lo que se rejuvenecen los tejidos y se almacena el exceso de combustible metabólico. En cambio, en el estado de ayuno, la dirección del metabolismo se invierte: los depósitos de glucógeno y de lípidos se degradan mediante **glucogenólisis** y **lipólisis**, proporcionando una corriente constante de **sustratos para la producción de energía**. A medida que van disminuyendo las reservas de glucógeno, van sacrificándose proteínas para producir glucosa a través de la **gluconeogénesis**, garantizando un suministro constante, mientras se enlentecen otros procesos de biosíntesis. Algunos cuadros frecuentes, como la **diabetes**, la **obesidad** y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que constituyen en la actualidad problemas importantes de salud pública, se deben al deterioro del

transporte y el metabolismo de los combustibles.

Los tejidos desempeñan funciones especializadas

Las funciones del tejido especializado abarcan la contracción muscular, la conducción nerviosa, la formación de hueso, la vigilancia inmunitaria, la señalización hormonal, el mantenimiento del pH y del equilibrio hidroelectrolítico, y la desintoxicación de sustancias ajenas al organismo. La organización tisular y las comunicaciones intercelulares necesitan de los **glucoconjugados** (glucoproteínas, glucolípidos y proteoglucanos). Los recientes avances en nuestros conocimientos sobre los sistemas de señalización celular han mejorado nuestra perspectiva del **crecimiento celular** y de los **mecanismos de reparación**. Su declive, dependiente del tiempo, conduce al **envejecimiento**, y su fracaso condiciona la aparición de cuadros patológicos asociados a la edad, como las **enfermedades neurodegenerativas** y el **cáncer**.

El genoma es la base de todo

El genoma proporciona el mecanismo para la conservación y la transferencia de información genética mediante la regulación de la expresión de los genes constituyentes y el control de la síntesis de proteínas. La síntesis proteica está controlada por información codificada en el **ácido desoxirribonucleico (ADN)** y transcrita al **ácido ribonucleico (ARN)**, que luego es traducida en péptidos que finalmente forman las **moléculas proteicas funcionales**. El espectro de proteínas expresadas y el control de su expresión temporal durante el desarrollo, la adaptación y el envejecimiento son los responsables de nuestra estructura proteica o **proteoma**. La **epigenética**, que es el estudio de la regulación génica a través de la modificación de la función del ADN por medios distintos de modificaciones en la secuencia de nucleótidos, proporciona un conocimiento más profundo de la regulación de la expresión génica.

En la última década, la **bioinformática**, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) y la epigenética han proporcionado perspectivas verdaderamente

fascinantes sobre la complejidad de los entramados genéticos reguladores. Las aplicaciones de la tecnología del **ADN recombinante** han revolucionado el trabajo de los laboratorios clínicos y recientemente han conseguido métodos novedosos para modificar el genoma. La capacidad de rastrear todo el genoma y la información obtenida por medio de la **genómica**, la **proteómica** y la **metabolómica** crean la oportunidad de generar nuevas ideas sobre la regulación génica, la síntesis proteica y el metabolismo.

Todo ello se resume en la [figura 1.4](#), un complejo esquema que parece un plano del metro (v. Lecturas recomendadas). Al igual que por el metro, con sus numerosas estaciones, es posible orientarse por la bioquímica si se dispone de un buen mapa. Se recomienda al lector que no se deje intimidar por los numerosos términos nuevos y que consulte esta figura las veces que sea necesario cuando estudie los diferentes capítulos, lo que le servirá para comprobar si progresa su comprensión de la bioquímica.

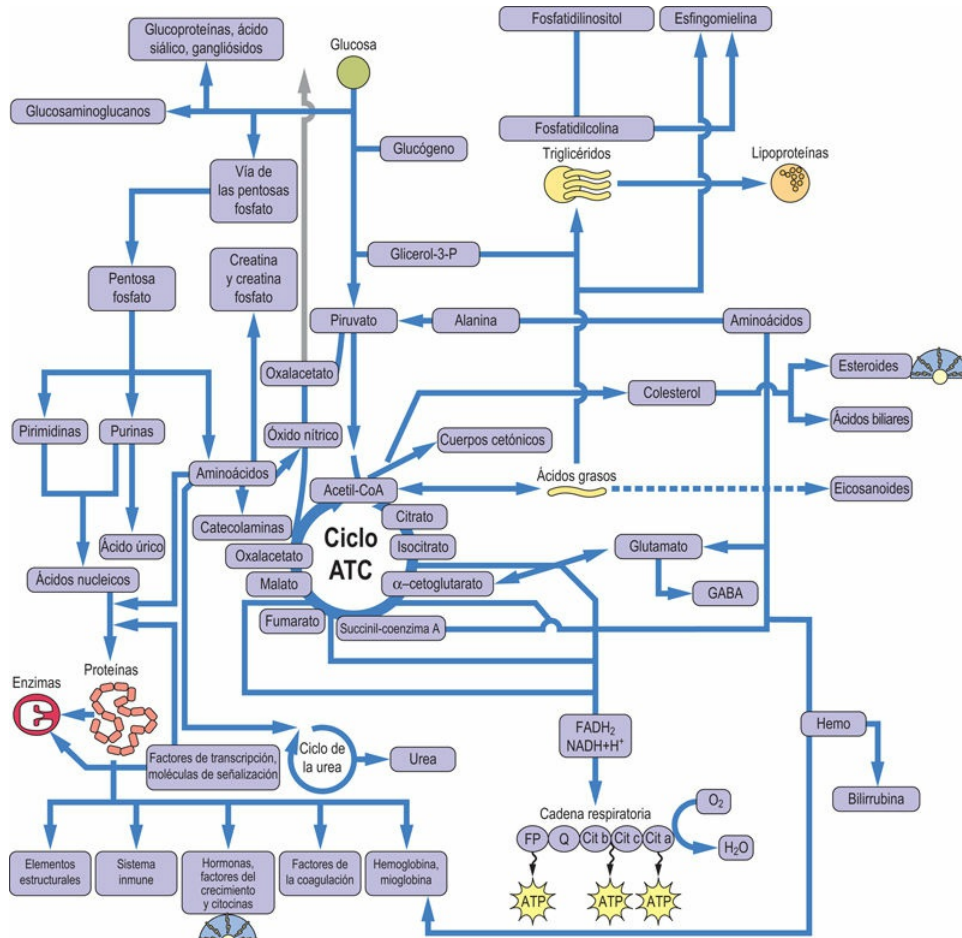


FIG. 1.4 Bioquímica: todo en uno.

Aquí se ofrece una perspectiva general a vista de pájaro centrada en el metabolismo y la bioenergética. Puede ser útil para estructurar el estudio o para repasar. Se recomienda al lector que la consulte mientras estudia los siguientes capítulos de este libro y para ver cómo se amplía su perspectiva en bioquímica. ATP, adenosina trifosfato; ciclo ATC, ciclo de los ácidos tricarboxílicos; Cit, citocromo; FAD/FADH₂, flavina adenina dinucleótido (oxidado/reducido); FP, flavoproteína; GABA, ácido γ-aminobutírico; glicerol-3-P, glicerol-3-fosfato; NAD⁺/NADH, nicotinamida adenina dinucleótido (oxidado/reducido); Q, ubiquinona/ubiquinol.

Lecturas recomendadas

Atkins P. *What is chemistry?* Oxford, UK: Oxford University Press; 2013.

Cooke M, Irby DM, Sullivan W, et al. American medical education 100 years after the Flexner Report. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:1339–1344.

Dominiczak MH. Teaching and training laboratory professionals for the 21st century. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1998;36:133–136.

Dominiczak, M. H. (2012). Contribution of biochemistry to medicine: Medical biochemistry and clinical biochemistry. *UNESCO encyclopedia of life support systems (UNESCO-EOLSS)*. Obtenido de <http://www.eolss.net/sample-chapters/c17/e6-58-10-12.pdf>.

Ludmerer KM. Learner-centered medical education. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:1163–1164.

Transport for London. (n.d.). Tube map. Obtenido de <http://www.tfl.gov.uk/assets/downloads/standard-tube-map.pdf>.

Páginas web de interés

Human Metabolome Database (HMDB), version 3.6:

<http://www.hmdb.ca/>

Human Proteome Map: <http://www.humanproteomemap.org/>

Overview of the Human Genome Project, NIH National Human

Genome Research Institute: <https://www.genome.gov/12011238/an-overview-of-the-human-genome-project/>

Abreviaturas

Acetil-CoA Acetil-coenzima A

ADN Ácido desoxirribonucleico

ARN Ácido ribonucleico

ATP Adenosina trifosfato

Ciclo ATC Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Cit a, b, c Citocromo a, citocromo b, citocromo c

FAD/FADH₂ Flavina adenina dinucleótido (oxidado/reducido)

FP Flavoproteína

GABA Ácido γ -aminobutírico

Glicerol-3-P Glicerol-3-fosfato

NAD⁺/NADH Nicotinamida adenina dinucleótido
(oxidado/reducido)

Q Ubiquinona/ubiquinol

SECCIÓN 2

Moléculas y células

Capítulo 2: Aminoácidos y proteínas

Capítulo 3: Hidratos de carbono y lípidos

Capítulo 4: Membranas y transporte

CAPÍTULO 2

Aminoácidos y proteínas

Ryoji Nagai

Naoyuki Taniguchi

Resumen

Las proteínas son macromoléculas compuestas por una secuencia lineal de hasta 21 α -L-aminoácidos diferentes unidos por enlaces peptídicos (amida). Las cadenas laterales de los aminoácidos determinan la carga, polaridad e hidrofobicidad de las proteínas y también participan en la formación de enlaces intracatenarios e intercatenarios. Las proteínas se pliegan en complejas formas tridimensionales que dan lugar a las características estructuras helicoidales, en hoja plegada y dominios, determinadas por enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, puentes salinos e interacciones hidrofóbicas entre las cadenas laterales de los aminoácidos; se pueden formar proteínas multiméricas por la asociación de unidades monoméricas. Las proteínas habitualmente se purifican mediante técnicas de intercambio iónico, filtración en gel y cromatografía de afinidad, mientras que su pureza se evalúa por electroforesis e isoelectroenfoque. Para poder caracterizar por completo la estructura de una proteína es necesario analizar los aminoácidos, determinar la secuencia de aminoácidos con la técnica de degradación de Edman o la espectrometría de masas e identificar la estructura tridimensional de la proteína por espectroscopia de resonancia magnética o cristalografía de rayos X.

Palabras clave

Agente caotrópico

Aminoácido (alifático, aromático, hidrofóbico, ácido, básico, neutro)

Amortiguador o tampón

Cristalografía de rayos X

Cromatografía de afinidad

Cromatografía de filtración en gel

Cromatografía de intercambio iónico

Degradación de Edman

Desnaturalización

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

Espectroscopia de resonancia magnética

Estereoisómero

Estructura de las proteínas (primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria)

Hélice α

Hoja plegada β

Modificación postraducciona

Péptido

pK_a

Precipitación con sulfato de amonio

Prion

Proteína (purificación, caracterización)

Proteoma

Ultrafiltración

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Clasificar los aminoácidos a partir de su estructura química y su carga.
 - Explicar el significado de los términos pK_a y pI tal como se aplican a aminoácidos y proteínas.
 - Describir los elementos de las estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas.
 - Describir los principios del intercambio iónico, la cromatografía de filtración en gel y de afinidad, así como de la electroforesis y del isoelectroenfoque, además de describir su aplicación en la caracterización y aislamiento de las proteínas.
-

Introducción

Las proteínas son los principales polímeros estructurales y funcionales en los seres vivos

Las proteínas desempeñan una amplia gama de funciones, como la catálisis de reacciones metabólicas y el transporte de vitaminas, minerales, oxígeno y combustibles. Algunas proteínas constituyen la estructura de los tejidos; otras actúan en la transmisión nerviosa, la contracción muscular y la motilidad celular; otras lo hacen en la coagulación de la sangre y las defensas inmunitarias, y otras como hormonas y moléculas reguladoras. Las proteínas son sintetizadas como una secuencia de aminoácidos unidos formando una estructura poliamida (polipéptido) lineal, pero adoptan estructuras tridimensionales complejas al realizar sus funciones. Hay alrededor de 300 aminoácidos en los sistemas animales, vegetales y microbianos, pero **solamente 20 aminoácidos están codificados por el ADN para aparecer en las proteínas**. Muchas proteínas también contienen aminoácidos modificados y componentes accesorios, denominados grupos prostéticos. Se utilizan diversas técnicas químicas para aislar y caracterizar proteínas en función de diferentes criterios, como masa, carga y estructura tridimensional. La proteómica es un campo emergente que estudia la expresión de las proteínas en una célula u organismo y los cambios en la expresión de una proteína en respuesta al crecimiento, a las hormonas, al estrés y al envejecimiento.

Aminoácidos

Los aminoácidos son los bloques de construcción de las proteínas

Estereoquímica: configuración en el carbono α e isómeros D y L

Cada aminoácido tiene un carbono central, denominado carbono α , al cual se unen cuatro grupos diferentes (fig. 2.1):

- Un grupo amino básico ($-\text{NH}_2$).
- Un grupo carboxilo ácido ($-\text{COOH}$).
- Un átomo de hidrógeno ($-\text{H}$).
- Una cadena lateral característica ($-\text{R}$).

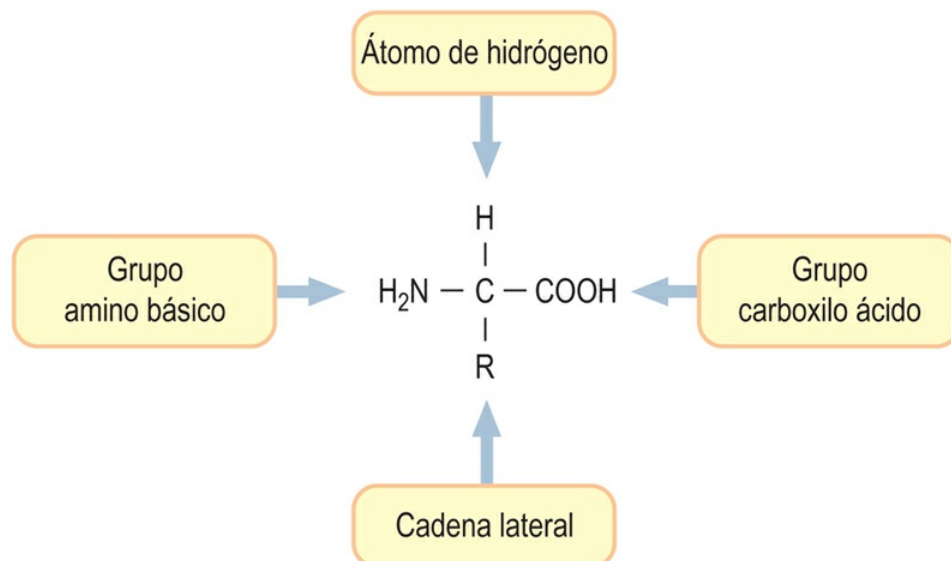


FIG. 2.1 Estructura de un aminoácido.

Excepto para la glicina, cuatro grupos diferentes se unen al carbono α de un aminoácido. En la [tabla 2.1](#) se enumeran las estructuras de los grupos R.

Uno de los 20 aminoácidos, la prolina, no es un α -aminoácido sino un α -iminoácido (v. explicación más adelante). Exceptuando la glicina, todos los aminoácidos contienen al menos un átomo de carbono asimétrico (el átomo de carbono α), dando lugar a dos isómeros que son ópticamente activos (es decir, que pueden desviar el plano de la luz polarizada). Se dice que estos isómeros, denominados **estereoisómeros** o enantiómeros, son quirales, una palabra derivada del término griego que significa «mano». Dichos isómeros son imágenes especulares no superponibles, de forma análoga a lo que ocurre con la mano derecha y la izquierda, como se muestra en la [figura 2.2](#). Las dos configuraciones de los aminoácidos se denominan D (*dextro*, que significa «derecha») y L (*levo*, que significa «izquierda»). **Todos los aminoácidos en las proteínas son de configuración L**, ya que las proteínas son biosintetizadas por enzimas que insertan solamente L-aminoácidos en las cadenas peptídicas.

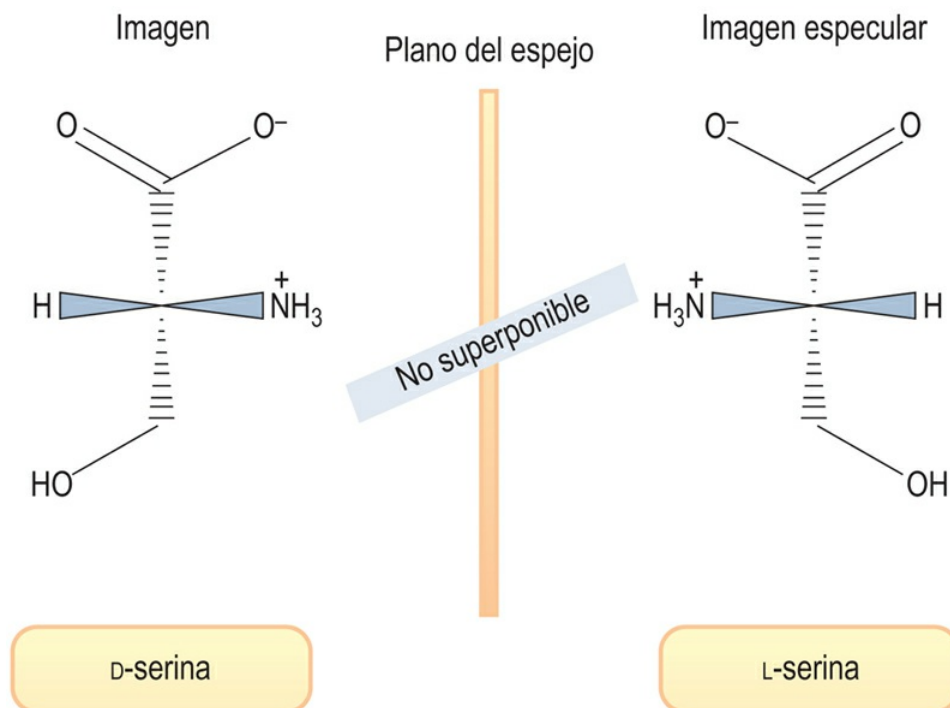


FIG. 2.2 Enantiómeros.

Par de imágenes especulares de los aminoácidos. Cada aminoácido representa una imagen especular no superponible. Las imágenes especulares de los estereoisómeros se denominan enantiómeros. En

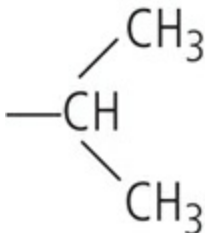
las proteínas solamente se encuentran los L-enantiómeros.

Clasificación de los aminoácidos según la estructura química de sus cadenas laterales

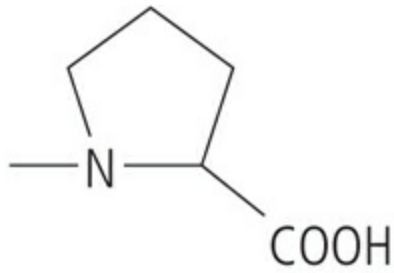
Las propiedades de cada aminoácido dependen de su cadena lateral (–R), que determina la estructura y la función de las proteínas y la carga eléctrica de la molécula. Para comprender los métodos de análisis, purificación e identificación de las proteínas es importante conocer las propiedades de estas cadenas laterales. Los aminoácidos con cadenas laterales cargadas, polares o hidrofílicas normalmente se encuentran expuestos en la superficie de las proteínas. Los residuos hidrofóbicos apolares normalmente se encuentran enterrados en el interior hidrofóbico o núcleo de una proteína y no están en contacto con el agua. Los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas y están codificados en el ADN se enumeran en la [tabla 2.1](#) y se clasifican según los grupos funcionales de su cadena lateral.

Tabla 2.1

Los 20 aminoácidos encontrados en proteínas*

Aminoácidos	Estructura de la porción R
Aminoácidos alifáticos	
Glicina (Gly, G)	—H
Alanina (Ala, A)	—CH ₃
Valina (Val, V)	
Leucina (Leu, L)	

	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Isoleucina (Ile, I)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH---CH}_2\text{---CH}_3 \end{array}$
Aminoácidos que contienen azufre	
Cisteína (Cys, C)	$\text{---CH}_2\text{---SH}$
Metionina (Met, M)	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S---CH}_3$
Aminoácidos aromáticos	
Fenilalanina (Phe, F)	$\text{---CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring} \rangle$
Tirosina (Tyr, Y)	$\text{---CH}_2\text{---} \langle \text{benzene ring with OH} \rangle$
Triptófano (Trp, W)	$\text{---CH}_2\text{---} \langle \text{indole ring} \rangle$
Iminoácido	
Prolina (Pro, P)	



Aminoácidos neutros

Serina (Ser, S)	$-\text{CH}_2-\text{OH}$
Treonina (Thr, T)	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Asparagina (Asn, N)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ -\text{CH}_2-\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Glutamina (Gln, Q)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$

Aminoácidos ácidos

Ácido aspártico (Asp, D)	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Ácido glutámico (Glu, E)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Aminoácidos básicos

Histidina (His, H)	
--------------------	--

	<chem>CC1=CN=CN=C1</chem>
Lisina (Lys, K)	<chem>CCCCN</chem>
Arginina (Arg, R)	<chem>CCCNC(=N)N</chem>

* Entre paréntesis se muestran las abreviaturas de tres letras y de una letra de uso corriente.

Aminoácidos alifáticos

Los aminoácidos alifáticos (alanina, valina, leucina e isoleucina) tienen hidrocarburos saturados como cadenas laterales. La glicina, que solamente tiene un hidrógeno como cadena lateral, se incluye también en este grupo. La alanina tiene una estructura relativamente simple, un grupo metilo como cadena lateral, mientras que la leucina y la isoleucina tienen grupos isopropilo, sec-butilo e iso-butilo. Todos estos aminoácidos son hidrofóbicos.

Aminoácidos aromáticos

La fenilalanina, la tirosina y el triptófano tienen cadenas laterales aromáticas

Los aminoácidos apolares alifáticos y aromáticos suelen encontrarse enterrados en el interior de la proteína y están involucrados en interacciones hidrofóbicas entre ellos. La tirosina tiene un grupo hidroxilo débilmente ácido y puede localizarse en la superficie de las proteínas. La fosforilación reversible del grupo hidroxilo de la tirosina en algunas enzimas es importante en la regulación de las vías metabólicas. **Los aminoácidos aromáticos son responsables de la**

absorción ultravioleta de la mayoría de las proteínas, que presentan un máximo de absorción a unos 280 nm. El triptófano tiene una absorción mayor en esta región que la fenilalanina o la tirosina. El coeficiente de absorción molar de una proteína es útil para determinar la concentración de una proteína en disolución mediante espectrometría. En la [figura 2.3](#) se muestra el espectro de absorción típico de los aminoácidos aromáticos y de una proteína.

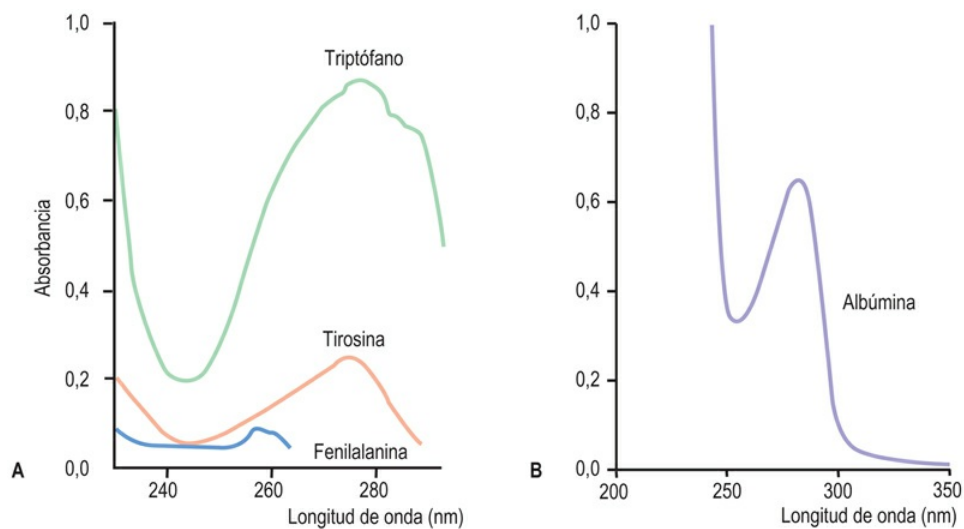


FIG. 2.3 Espectros de absorción ultravioleta de los aminoácidos aromáticos y de la albúmina sérica bovina.

(A) Aminoácidos aromáticos como el triptófano, la tirosina y la fenilalanina tienen un máximo de absorbancia a 260-280 nm. Cada proteína purificada tiene un coeficiente de absorción distinto, de alrededor de 280 nm, dependiendo de su contenido en aminoácidos aromáticos. (B) Una disolución de albúmina sérica bovina (1 mg disuelto en 1 ml de agua) tiene una absorbancia de 0,67 a 280 nm utilizando una cubeta de 1 cm. El coeficiente de absorción de las proteínas se expresa con frecuencia como $E_{1\%}$ (10 mg/ml de solución). Para la albúmina, $E_{1\%}^{280\text{ nm}} = 6,7$. Aunque las proteínas varían en su contenido de Trp, Tyr y Phe, las mediciones de absorbancia a 280 nm son útiles para la estimación de la concentración de proteínas en las disoluciones.



Aminoácidos que no forman parte de proteínas

La cuantificación de aminoácidos anormales o de unas concentraciones elevadas de aminoácidos en orina (aminoaciduria) es útil para el diagnóstico clínico (v. cap. 15). En el plasma, los aminoácidos libres normalmente se encuentran en concentraciones de 10-100 $\mu\text{mol/l}$, incluidos muchos que no se encuentran en proteínas. La citrulina, por ejemplo, es un metabolito de la L-arginina y un producto de la óxido nítrico sintasa, una enzima que produce óxido nítrico, una importante molécula de señalización vasoactiva. La creatinina es un aminoácido que proviene principalmente del músculo y que se excreta en cantidades relativamente constantes por unidad de masa corporal por día. De este modo, la concentración de creatinina en orina, que normalmente es de alrededor de 1 mg/ml, puede utilizarse para corregir la dilución de la orina; la concentración urinaria de un aminoácido se expresa normalmente en $\mu\text{mol/g}$ de creatinina. El aminoácido más abundante en la orina es la glicina, que está presente en cantidades de 400-2.000 mg/g de creatinina. Algunos dipéptidos, como la carnosina, la β -alanil-L-histidina y la anserina (β -alanil-N-metilhistidina), también se encuentran en concentraciones considerables en los tejidos y se cree que protegen frente a las especies reactivas del oxígeno (v. cap. 42).

Aminoácidos polares neutros

Los aminoácidos polares neutros contienen grupos hidroxilo o amida en su cadena lateral. La serina y la treonina contienen grupos hidroxilo. Estos aminoácidos se encuentran a veces en los centros activos de proteínas catalíticas, las enzimas (v. cap. 6). La fosforilación reversible de los residuos de serina y treonina periféricos en la molécula enzimática también está involucrada en la regulación del metabolismo energético y del almacenamiento de combustible en el organismo (v. cap. 12). **La asparagina y la glutamina tienen cadenas laterales con grupos amida. Estas son polares, pero en condiciones fisiológicas carecen de carga.** La serina, la treonina y la asparagina son los principales lugares de unión de azúcares a proteínas,

formando las glucoproteínas (v. [cap. 17](#)).

Aminoácidos ácidos

Los ácidos aspártico y glutámico contienen ácidos carboxílicos en sus cadenas laterales y están ionizados a un pH de 7 y, como resultado, transportan cargas negativas en sus grupos carboxilo β y γ , respectivamente. En el estado ionizado, estos aminoácidos se denominan aspartato y glutamato, respectivamente.

Aminoácidos básicos

Las cadenas laterales de la lisina y la arginina están completamente protonadas a pH neutro y, por tanto, están cargadas positivamente. La lisina contiene un grupo amino primario (NH_2) unido al carbono terminal ϵ de la cadena lateral. El grupo ϵ -amino de la lisina tiene un pK_a de aproximadamente 11. La arginina es el aminoácido más básico (pK_a de aproximadamente 13) y su grupo **guanidino** existe como ion guanidinio protonado a un pH de 7.

La histidina (pK_a de aproximadamente 6) tiene un anillo **imidazólico** como cadena lateral y actúa como catalizador ácido-básico general en numerosas enzimas. La forma protonada del imidazol se denomina ion imidazolio.

Aminoácidos que contienen azufre

La cisteína y su forma oxidada, la cistina, son aminoácidos que contienen azufre y que se caracterizan por su baja polaridad. La cisteína desempeña un papel importante en la estabilización de la estructura de las proteínas, ya que puede participar en la formación de puentes disulfuro con otros residuos de cisteína para formar residuos de cistina, con lo que las cadenas de proteínas quedan entrelazadas y así se estabiliza la estructura de la proteína. Dos regiones de una sola cadena polipeptídica, alejadas una de otra en la secuencia, pueden estar unidas covalentemente a través de un puente disulfuro (puente disulfuro intracatenario). Los **puentes disulfuro** también pueden formarse entre dos cadenas polipeptídicas (puente

disulfuro intercatenario), formando dímeros proteicos covalentes. Estos puentes pueden reducirse mediante enzimas o agentes reductores como el 2-mercaptoetanol o el ditioneitol para formar residuos de cisteína. La metionina es el tercer aminoácido que contiene azufre y tiene un grupo metil tioéter apolar en su cadena lateral.

Prolina, un iminoácido cíclico

La prolina se diferencia del resto de aminoácidos en que el **anillo de pirrolidina** de su cadena lateral incluye el grupo α -amino y el carbono α . Este iminoácido fuerza un «ángulo» en la cadena polipeptídica, lo que causa algunas veces cambios abruptos en la dirección de la cadena.

Clasificación de los aminoácidos según la polaridad de las cadenas laterales del aminoácido

La [tabla 2.2](#) muestra los grupos funcionales de los aminoácidos y su polaridad (hidrofilia). Las cadenas laterales polares pueden intervenir en la unión del hidrógeno al agua y a otros grupos polares y normalmente se encuentran en la superficie de la proteína. Las cadenas laterales hidrofóbicas contribuyen al plegamiento de la proteína mediante interacciones hidrofóbicas y se encuentran principalmente en el interior de la proteína o en superficies que intervienen en interacciones con otras proteínas.

Tabla 2.2

Resumen de los grupos funcionales de aminoácidos y su polaridad

Aminoácidos	Grupo funcional	Hidrofílico (polar) o hidrofóbico (apolar)	Ejemplos
Ácido	Carboxilo, -COOH	Polar	Asp, Glu
Básico	Amino, -NH ₂ Imidazol Guanidino	Polar Polar Polar	Lys His Arg
Neutro	Glicina, -H Amidas, - CONH ₂ Hidroxilo, - OH Sulfhidrilo - SH	Apolar Polar Polar Apolar	Gly Asn, Gln Ser, Thr, Cys
Alifático	Hidrocarburo	Apolar	Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro
Aromático	Anillos C	Apolar	Phe, Trp, Tyr

Estado de ionización de un aminoácido

Los aminoácidos son moléculas anfóteras, es decir, tienen tanto grupos básicos como ácidos

Los ácidos monoamino y monocarboxílico en disolución presentan varias formas de ionización según el pH de la solución. A un pH de 7, el «zwitterión» $^+H_3N-CH_2-COO^-$ es la especie predominante de la glicina en disolución, y la molécula global es, por tanto, eléctricamente neutra. En la titulación a pH ácido, los grupos α -amino y carboxilo resultan protonados, lo que da lugar al catión $^+H_3N-CH_2-COOH$, mientras que la titulación con álcalis da lugar a la especie aniónica $H_2N-CH_2-COO^-$.


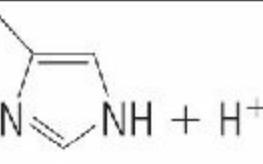
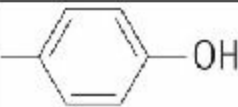
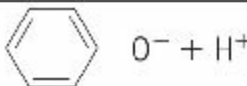
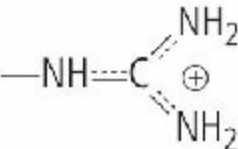
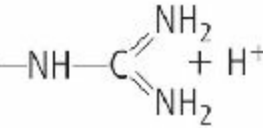


En la [tabla 2.3](#) se muestran los valores de pK_a para los grupos α -amino y α -carboxilo y de las cadenas laterales de aminoácidos ácidos y básicos. La carga neta global de una proteína depende de la contribución de los aminoácidos básicos (carga positiva) y ácidos

(carga negativa), pero la carga real en la proteína varía con el pH de la disolución. Para entender cómo influyen las cadenas laterales en la carga de las proteínas, es imprescindible recordar la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

Tabla 2.3

Valores de pK_a de los grupos ionizables en las proteínas

Grupo	Ácido (forma protonada) (ácido conjugado)	H^+ + base (forma no protonada) (base conjugada)	pK_a
Residuo carboxilo terminal (α - carboxilo)	$-COOH$ (ácido carboxílico)	$-COO^- + H^+$ (carboxilato)	3,0-5,5
Ácido aspártico (β - carboxilo)	$-COOH$	$-COO^- + H^+$	3,9
Ácido glutámico (γ - carboxilo)	$-COOH$	$-COO^- + H^+$	4,3
Histidina (imidazol)	 (imidazolio)	 (imidazol)	6,0
Amino terminal (α - amino)	$-NH_3^+$ (amonio)	$-NH_2 + H^+$ (amina)	8,0
Cisteína (sulfhidrilo)	$-SH$ (tiol)	$-S^- + H^+$ (tiolato)	8,3
Tirosina (hidroxilo fenólico)	 (fenol)	 $O^- + H^+$ (fenolato)	10,1
Lisina (ϵ -amino)	$-NH_3^+$	$-NH_2 + H^+$	10,5
Arginina (guanidino)	 (guanidinio)	 (guanidino)	12,5

Los valores reales de pK_a pueden oscilar en varias unidades de pH en función de la temperatura, el amortiguador (o tampón), la fijación de ligando y especialmente los grupos

funcionales próximos en la proteína.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch y pK_a

La ecuación de Henderson-Hasselbach describe la titulación de un aminoácido y puede usarse para predecir la carga neta y el punto isoeléctrico de una proteína

La disociación general de un ácido débil, como el ácido carboxílico, viene dada por la ecuación siguiente:



donde HA es la forma protonada (ácido conjugado o forma asociada) y A^- es la forma no protonada (base conjugada o forma disociada).

La constante de disociación (K_a) de un ácido débil se define como la constante de equilibrio de la reacción de disociación (1) del ácido:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

La concentración de iones hidrógeno $[H^+]$ de una disolución de un ácido débil puede calcularse como sigue. La ecuación (2) puede reordenarse para dar:

$$[H^+] = K_a \times \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (3)$$

La ecuación (3) puede expresarse en términos de un logaritmo negativo:

$$\log[H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (4)$$

Dado que el pH es el logaritmo negativo de $[H^+]$ (es decir, $-\log[H^+]$) y el pK_a es igual al logaritmo negativo de la constante de disociación para un ácido débil (es decir, $-\log K_a$), la ecuación de Henderson-Hasselbalch (5) puede desarrollarse y utilizarse para el análisis de los sistemas de equilibrio ácido-base:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (5)$$

Para una base débil, como una amina, la reacción de disociación puede escribirse como sigue:



y la ecuación de Henderson-Hasselbalch se convierte en:

$$pH = pK_a + \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} \quad (7)$$

A partir de las ecuaciones (5) y (7) está claro que el grado de protonación de los grupos funcionales ácidos y básicos y, por tanto, la

carga neta de un aminoácido, variarán con el pK_a del grupo funcional y el pH de la disolución. Para la alanina, que tiene dos grupos funcionales con $pK_a = 2,4$ y $9,8$, respectivamente (fig. 2.4), la carga neta varía con el pH, de +1 a -1. En un punto intermedio entre pK_{a1} y pK_{a2} , la alanina tiene una carga neta de cero. Este pH se denomina su punto isoeléctrico, pI (v. fig. 2.4).

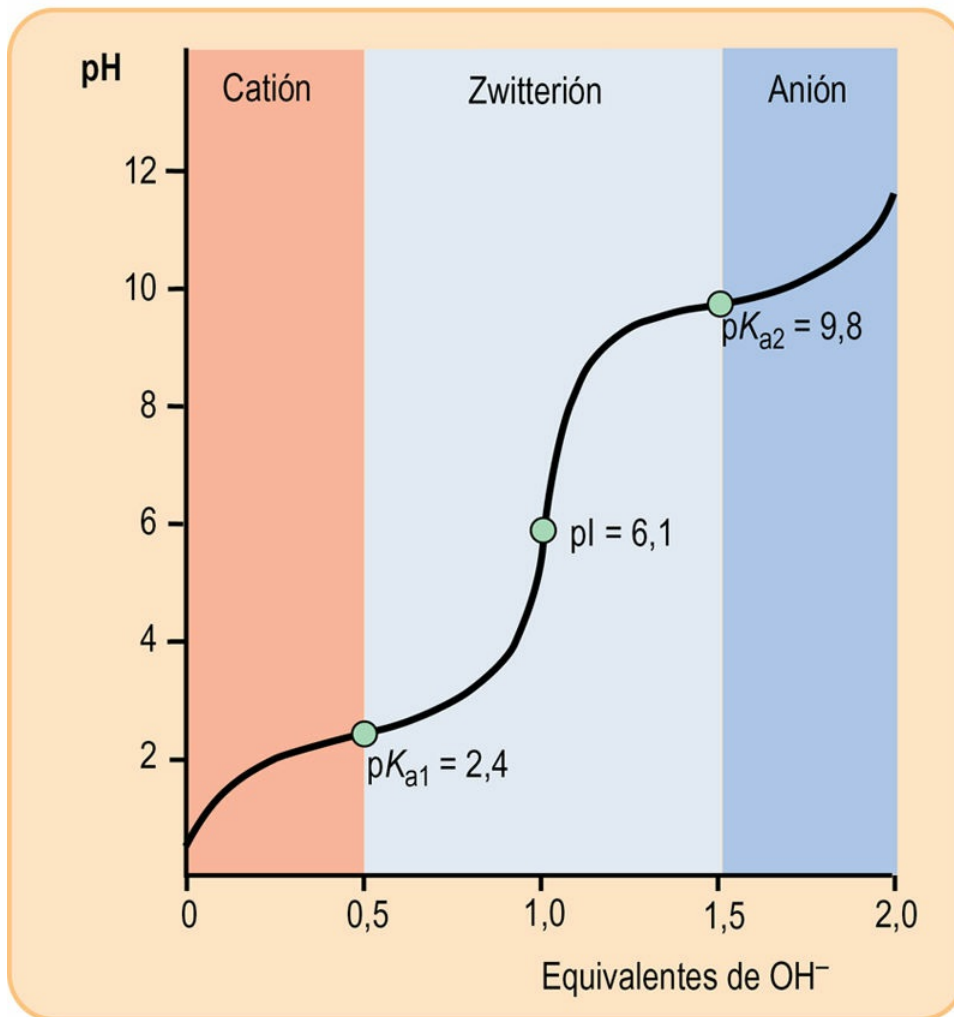
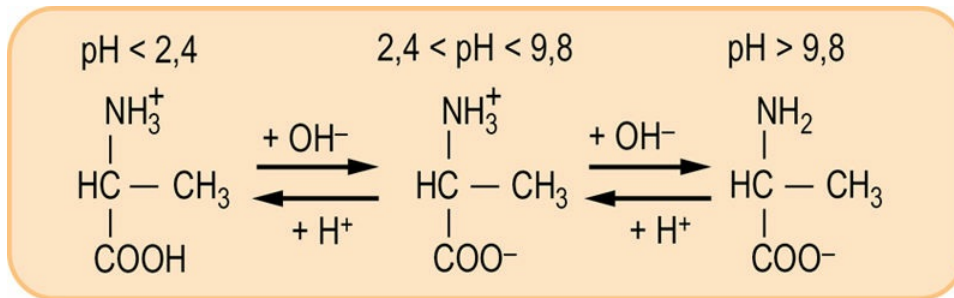
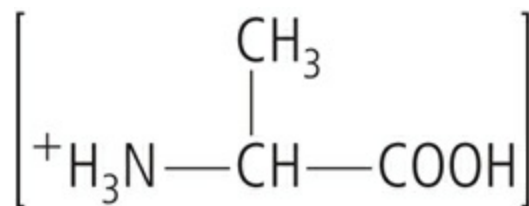
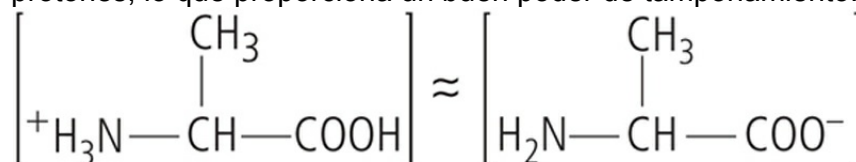


FIG. 2.4 Titulación de un aminoácido.

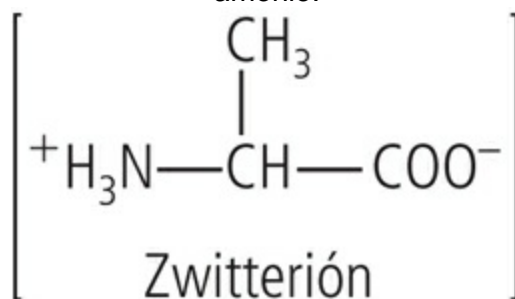
La curva muestra el número de equivalentes de NaOH consumidos por la alanina cuando se titula la solución desde pH 0 a pH 12. La alanina contiene dos grupos ionizables: un grupo α -carboxilo y un grupo α -amino. A medida que se añade NaOH, se titulan estos dos grupos. El pK_a del grupo α -COOH es 2,4, mientras que el del grupo α -NH₃⁺ es 9,8. A un pH muy bajo, la especie iónica predominante de la alanina es la forma catiónica completamente protonada:



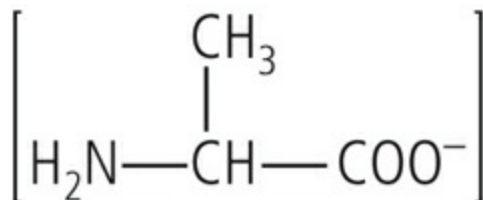
En el punto medio del primer estadio de la titulación (pH 2,4) hay concentraciones equimolares de las especies donadora y aceptora de protones, lo que proporciona un buen poder de tamponamiento.



En el punto medio de la titulación global (pH 6,1), el zwitterión es la forma predominante del aminoácido en disolución. El aminoácido tiene una carga neta de cero a este pH, ya que la carga negativa del ion carboxilado está siendo neutralizada por la carga positiva del grupo amonio.



El segundo estadio de la titulación corresponde a la pérdida de un protón por el grupo $-\text{NH}_3^+$ de la alanina. El pH en el punto medio de este estadio es 9,8, igual al $\text{p}K_a$ del grupo $-\text{NH}_3^+$. La titulación es completa a un pH de alrededor de 12, punto en el que la forma predominante de la alanina es la forma aniónica no protonada:



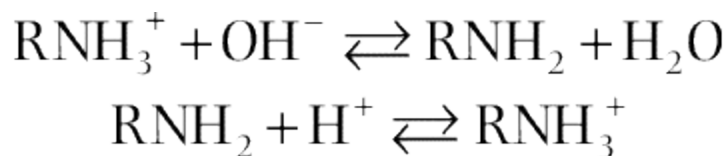
El pH en el que una molécula no tiene carga neta se conoce como punto isoeléctrico. Para la alanina, se calcula de la siguiente forma:

$$\text{pI} = \frac{\text{p}K_{a1} + \text{p}K_{a2}}{2} = \frac{(2,4 + 9,8)}{2} = 6,1$$

Amortiguadores o tampones

Los aminoácidos y las proteínas son amortiguadores excelentes en condiciones fisiológicas

Los amortiguadores son soluciones que minimizan un cambio en la $[H^+]$ (es decir, en el pH) al añadir un ácido o una base. Una disolución amortiguadora que contenga un ácido débil o una base débil y un ion de carga contraria tiene una capacidad de amortiguación máxima a su pK_a , es decir, cuando las formas ácidas y básicas están presentes a la misma concentración. La forma ácida protonada reacciona con la base añadida y la forma básica no protonada neutraliza el ácido añadido, como se muestra a continuación para un compuesto amino:



Una disolución de alanina (v. [fig. 2.4](#)) tiene una capacidad de amortiguación máxima a pH 2,4 y 9,8, es decir, al pK_a de los grupos carboxilo y amino, respectivamente. Cuando se disuelve en agua, la alanina existe como un ion dipolar, o **zwitterión**, en el que el grupo carboxilo no está protonado ($-COO^-$) y el grupo amino está protonado ($-NH_3^+$). El pH de la solución es 6,1 y el pI (punto isoeléctrico) es el valor medio entre el pK_a de los grupos amino y carboxilo. La curva de titulación de la alanina por NaOH (v. [fig. 2.4](#)) ilustra que la alanina tiene una capacidad de amortiguación mínima a su pI y una capacidad de amortiguación máxima a un pH igual a su pK_{a1} o a pK_{a2} .

Péptidos y proteínas

Estructura primaria de las proteínas

La estructura primaria de las proteínas es la secuencia lineal de sus aminoácidos

En las proteínas, el grupo carboxilo de un aminoácido se une al grupo amino del aminoácido siguiente, formando un enlace amida (péptido); durante la reacción se elimina agua (fig. 2.5). Las unidades de aminoácidos de una cadena peptídica se denominan residuos aminoácidos. Una cadena peptídica formada por tres residuos aminoácidos se denomina tripéptido; un ejemplo es el glutatión (fig. 2.6). Por convención, el amino terminal (N-terminal) se considera el primer residuo y la secuencia de aminoácidos se escribe de izquierda a derecha. Cuando se escribe la secuencia peptídica, se utilizan las abreviaciones de los aminoácidos con tres letras o con una, como Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu o D-R-V-Y-I-H-P-F-H-L (v. tabla 2.1); este péptido es la angiotensina, una hormona peptídica que influye sobre la presión arterial. El residuo aminoácido que tiene un grupo amino libre en uno de los extremos del péptido (Asp) se denomina aminoácido N-terminal (amino terminal), mientras que el residuo que tiene un grupo carboxilo libre en el otro extremo (Leu) se denomina aminoácido C-terminal (carboxilo terminal). Las proteínas contienen entre 50 y 2.000 residuos aminoácidos. La masa molecular media de un residuo aminoácido es de alrededor de 110 unidades dalton (Da). Por tanto, la masa molecular de la mayoría de las proteínas oscila entre 5.500 y 220.000 Da.

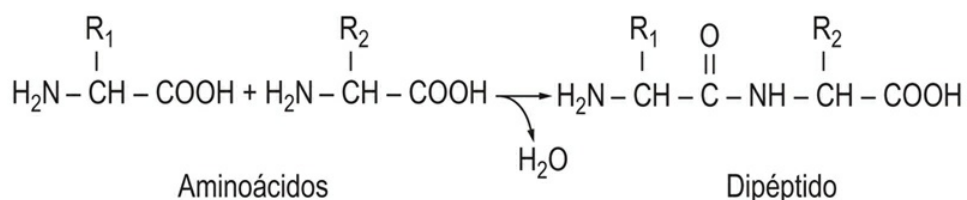


FIG. 2.5 Estructura de un enlace peptídico.

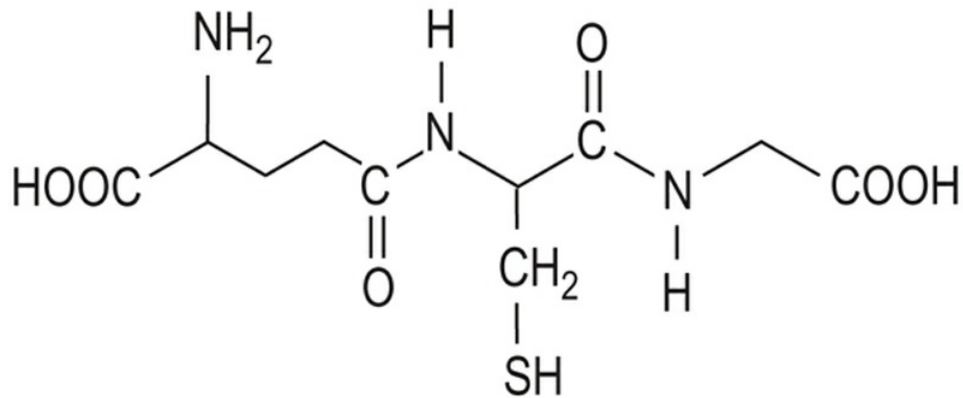


FIG. 2.6 Estructura del glutatión.



Conceptos avanzados

Glutatión

El glutatión (GSH) es un tripéptido con la secuencia γ -glutamil-cisteinil-glicina (v. fig. 2.6). Si el grupo tiol de la cisteína está oxidado, se forma el disulfuro GSSG. El GSH es el principal péptido presente en la célula. En el hígado, la concentración de GSH es de aproximadamente 5 mmol/l. El GSH desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los residuos de cisteína de las proteínas en su forma reducida (sulfhidrilo) y en las defensas antioxidantes (v. cap. 42). La enzima γ -glutamil transpeptidasa participa en el metabolismo del glutatión y es un biomarcador plasmático de algunas enfermedades del hígado, como el carcinoma hepatocelular y la hepatopatía alcohólica.

Las cadenas laterales de los aminoácidos contribuyen tanto a la carga como a la hidrofobicidad de las proteínas

La composición de aminoácidos de una cadena peptídica tiene un efecto notorio en sus propiedades físicas y químicas. Las proteínas ricas en grupos amino alifáticos o aromáticos son relativamente insolubles en agua y se encuentran frecuentemente en las membranas celulares. Las proteínas ricas en aminoácidos polares son más hidrosolubles. Las amidas son componentes neutros, de manera que el esqueleto amida de una proteína, que incluye los grupos α -amino y α -carboxilo que lo forman, no contribuye a la carga de la proteína. Más bien, la carga de la proteína depende principalmente de los grupos funcionales de la cadena lateral de los aminoácidos, junto con una contribución menos importante de los grupos amino y carboxilo de los aminoácidos terminales. Los grupos de aminoácidos con cadena lateral ácida (Glu, Asp) o básica (Lys, His, Arg) conferirán carga y capacidad de amortiguación a la proteína. El balance entre cadenas laterales ácidas y básicas en una proteína determina su **punto isoeléctrico** (pI) y la carga neta en disolución. Las proteínas ricas en lisina y arginina son básicas en disolución y tienen carga positiva a pH neutro, mientras que las proteínas ácidas, ricas en aspartato y glutamato, son ácidas y tienen carga negativa. Debido a los grupos funcionales de su cadena lateral, todas las proteínas están más cargadas positivamente a pH ácido y más cargadas negativamente a pH básico. Las proteínas son una parte importante de la capacidad de tamponamiento de las células y de los líquidos biológicos, incluida la sangre.

Estructura secundaria de las proteínas

La estructura secundaria de las proteínas está determinada por las interacciones mediante puentes de hidrógeno entre los grupos carbonilo y amida del esqueleto

La estructura secundaria de una proteína hace referencia a la estructura local de la cadena polipeptídica. Esta estructura está determinada por las interacciones mediante puentes de hidrógeno

entre el oxígeno del grupo carbonilo de una cadena peptídica y el hidrógeno de amida de otro puente peptídico cercano. Existen dos tipos de estructura secundaria: la hélice α y la hoja plegada β .

Hélice α

La hélice α es una estructura en forma de varilla con la cadena peptídica fuertemente enrollada y con las cadenas laterales de los residuos aminoácidos extendiéndose hacia fuera del eje de la espiral. Cada grupo carbonilo amídico está unido mediante un puente de hidrógeno al hidrógeno del grupo amida de un enlace peptídico que está a una distancia de cuatro residuos a lo largo de la misma cadena. Hay un promedio de 3,6 residuos aminoácidos por cada vuelta de la hélice y, en la mayoría de las proteínas, la hélice gira hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj) (fig. 2.7A).

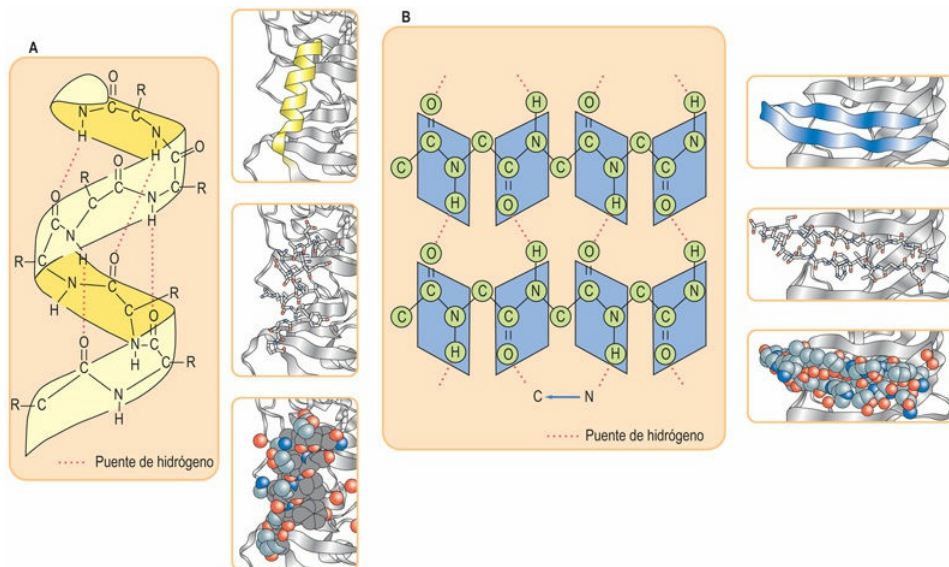


FIG. 2.7 Motivos de la estructura secundaria de las proteínas. (A) Una estructura secundaria α helicoidal. Los puentes de hidrógeno entre el «esqueleto» de los grupos amida NH y C = O estabilizan la hélice α . Los átomos de hidrógeno de los grupos OH, NH o SH (donadores de hidrógeno) interaccionan con los electrones libres de los átomos aceptores, como O, N o S. Aunque la energía de los enlaces es menor que la de las uniones covalentes, los enlaces o puentes de hidrógeno desempeñan un cometido fundamental en la estabilización de las moléculas proteicas. Se muestran el modelo en cinta, el modelo de bolas y varillas y el modelo compacto. La cadena

lateral R de los aminoácidos se extiende hacia fuera de la hélice. (B)
La estructura secundaria de hoja plegada β paralela. En la configuración de hoja plegada β , el esqueleto de la cadena polipeptídica se extiende en una estructura en zigzag. Cuando las cadenas polipeptídicas en zigzag están dispuestas lado a lado, forman una estructura que se parece a una serie de pliegues. Se muestran el modelo en cinta, el modelo de bolas y varillas y el modelo compacto.

Hoja plegada β

Si los enlaces de hidrógeno se forman lateralmente entre enlaces peptídicos, las secuencias polipeptídicas se ordenan de forma paralela o antiparalela entre sí, en una disposición que se denomina hoja plegada β . La hoja plegada β es una estructura extendida, a diferencia de la hélice α , que está enrollada. Está plegada porque los enlaces carbono-carbono (C-C) son tetraédricos y no pueden existir en una configuración plana. Si las cadenas polipeptídicas discurren en la misma dirección, forman una hoja β paralela (v. [fig. 2.7B](#)), pero si siguen la dirección opuesta, forman una estructura antiparalela. El giro o ángulo β hace referencia al segmento en el que el polipéptido gira y cambia abruptamente de dirección. Los residuos de glicina (Gly) y de prolina (Pro) aparecen con frecuencia en giros β en la superficie de las proteínas globulares.

Estructura terciaria de las proteínas

La estructura terciaria de una proteína está determinada por las interacciones entre los grupos funcionales de la cadena lateral, incluyendo además los puentes disulfuro, los puentes de hidrógeno, los puentes salinos y las interacciones hidrofóbicas

Se denomina estructura terciaria de una proteína a su conformación tridimensional, plegada y biológicamente activa. Esta estructura refleja la forma global de la molécula y por lo general consta de varias unidades pequeñas de menor tamaño también plegadas denominadas **dominios**.

La estructura terciaria tridimensional de una proteína está estabilizada por interacciones entre grupos funcionales de las cadenas laterales: puentes disulfuro covalentes, enlaces de hidrógeno, puentes salinos e interacciones hidrofóbicas (fig. 2.8). Las cadenas laterales de triptófano y arginina sirven como donadores de hidrógeno, mientras que la asparagina, la glutamina, la serina y la treonina pueden servir tanto de donadores como de aceptores de hidrógeno. La lisina, el ácido aspártico, el ácido glutámico, la tirosina y la histidina también pueden servir de donadores y de aceptores en la formación de pares iónicos (puentes salinos). Dos aminoácidos de carga opuesta, como el glutamato con un grupo carboxilo γ y la lisina con un grupo amino ϵ , pueden formar un puente salino, principalmente en la superficie de las proteínas (v. fig. 2.8). Compuestos como la urea y el clorhidrato de guanidino bloquean estas interacciones y provocan la desnaturalización o pérdida de la estructura secundaria y terciaria cuando se encuentran a concentraciones elevadas como, por ejemplo, 8 mol/l de urea. Estos reactivos se denominan **desnaturalizantes** o **agentes caotrópicos**.

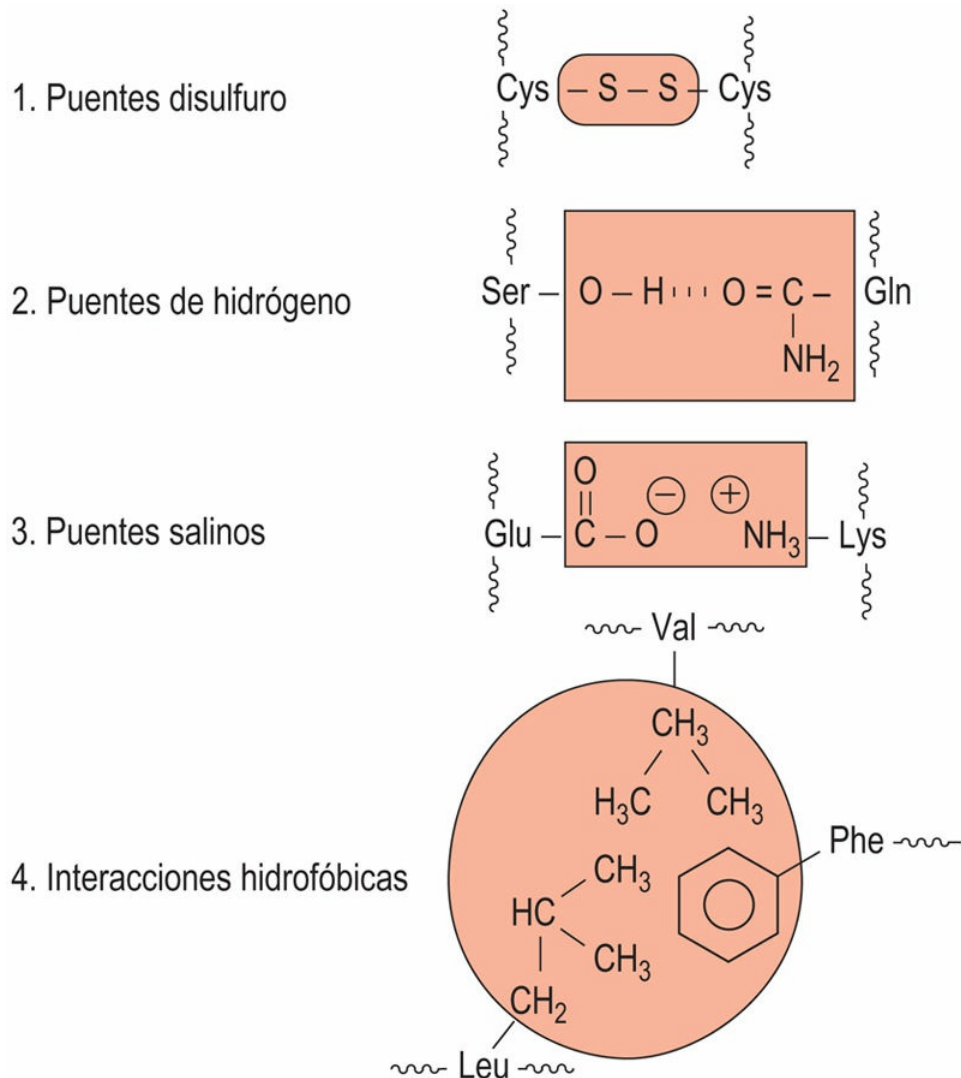


FIG. 2.8 Elementos de la estructura terciaria de las proteínas. Ejemplos de las interacciones de las cadenas laterales de los aminoácidos que contribuyen a la estructura terciaria.

Estructura cuaternaria de las proteínas

La estructura cuaternaria de proteínas con múltiples subunidades está determinada por interacciones covalentes y no covalentes entre las superficies de las subunidades

La estructura cuaternaria hace referencia a un complejo o un

ensamblaje de dos o más cadenas peptídicas que se mantienen unidas por interacciones no covalentes o, en algunos casos, covalentes. En general, la mayoría de las proteínas mayores de 50 kDa constan de más de una cadena y se conocen como proteínas diméricas, triméricas o multiméricas. Muchas proteínas que contienen varias subunidades están compuestas por diferentes tipos de **subunidades funcionales, como las subunidades reguladoras y las catalíticas**. La hemoglobina es una proteína tetramérica (v. [cap. 5](#)) y la ATPasa mitocondrial del corazón de vaca tiene 10 protómeros (v. [cap. 8](#)). La unidad más pequeña se denomina monómero o subunidad. La [figura 2.9](#) ilustra la estructura de la proteína dimérica cobre-zinc superóxido dismutasa. La [figura 2.10](#) muestra una visión general de las estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de una proteína tetramérica.

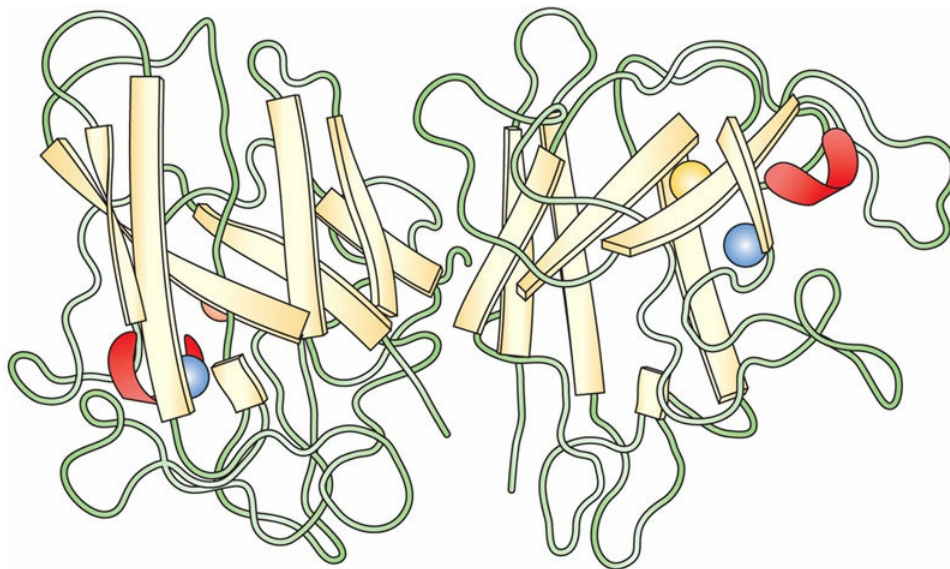


FIG. 2.9 Estructura tridimensional de una proteína dimérica. Estructura cuaternaria de la Cu,Zn-superoxido dismutasa de espinaca. La Cu,Zn-superoxido dismutasa tiene una estructura dimérica, con un monómero con una masa molecular de 16.000 Da. Cada subunidad consta de ocho hojas β antiparalelas denominadas estructura en barril β , por su similitud con motivos geométricos encontrados en tejidos y alfarería griega y de los indígenas americanos. El arco rojo representa una hélice α corta. Cortesía del Dr. Y. Kitagawa.

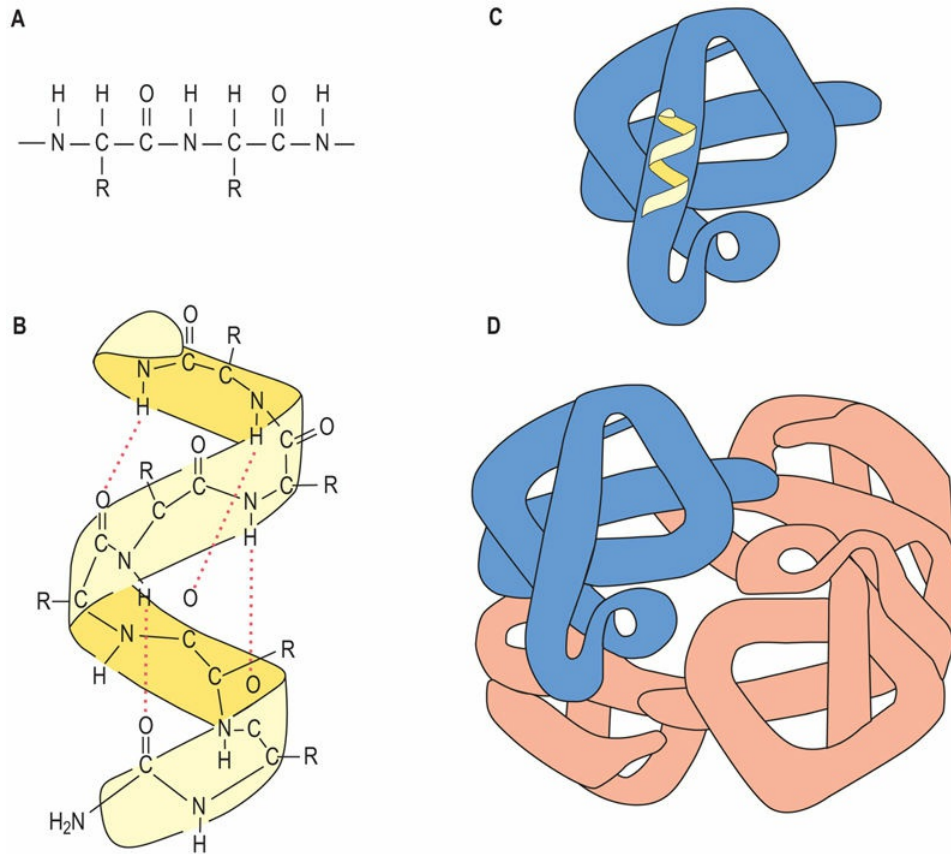


FIG. 2.10 Estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.

(A) La estructura primaria está compuesta por una secuencia lineal de residuos aminoácidos de proteínas. (B) La estructura secundaria indica la disposición espacial local del esqueleto polipeptídico dando una hélice α extendida o la estructura de hoja plegada β , como representa la cinta. Los puentes de hidrógeno entre los grupos amida NH y C=O del esqueleto estabilizan la hélice. (C) La estructura terciaria ilustra la conformación tridimensional de una subunidad de la proteína, y la estructura cuaternaria (D) indica el ensamblaje de múltiples cadenas de polipéptidos en una proteína tetramérica intacta.



Conceptos avanzados

Colágeno

Los defectos genéticos que afectan al colágeno ilustran la estrecha relación entre la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional. Los colágenos son la familia de proteínas más abundante en los mamíferos, llegando a representar cerca de un

tercio de las proteínas corporales. Son un componente fundamental del tejido conjuntivo, como el cartílago, los tendones, la matriz orgánica de los huesos y la córnea del ojo.

Comentario

El colágeno contiene un 35% de Gly, un 11% de Ala y un 21% de Pro e Hyp (hidroxiprolina). La secuencia de aminoácidos en el colágeno generalmente es una unidad tripeptídica repetida (Gly-Xaa-Pro o Gly-Xaa-Hyp), donde Xaa puede ser cualquier aminoácido e Hyp = hidroxiprolina. A diferencia de la estructura en hélice α de otras proteínas, el colágeno forma una estructura helicoidal levógira con tres residuos por vuelta. Tres de estas hélices se enrollan una alrededor de la otra formando una triple hélice dextrógira. La molécula de tres filamentos resultante se denomina tropocolágeno. Las moléculas de tropocolágeno se autoagrupan formando fibrillas de colágeno y se empaquetan para formar fibras de colágeno. Existen trastornos metabólicos y genéticos que son resultado de anomalías del colágeno. El escorbuto, la osteogénesis imperfecta (v. cap. 19) y el síndrome de Ehlers-Danlos son resultado de defectos en la síntesis y/o el entrecruzamiento del colágeno.



Conceptos avanzados

Luxación del cristalino en la homocistinuria (incidencia: 1:200.000)

La manifestación ocular más frecuente de la homocistinuria (v. cap. 15), un defecto en el metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre, es la luxación del cristalino, que tiene lugar alrededor de los 10 años. La fibrilina, que se encuentra en las fibras que sustentan el cristalino, es rica en residuos de cisteína. Se necesitan puentes disulfuro entre estos residuos para el entrecruzamiento y estabilización de la proteína y de la estructura del cristalino. La homocisteína, un intermediario metabólico homólogo de la cisteína, puede alterar estos puentes mediante un intercambio de disulfuro que depende de la homocisteína.

Otra alteración igualmente infrecuente causada por alteraciones de aminoácidos que contienen azufre es el déficit de sulfito oxidasa, que también se asocia a luxación del cristalino por un mecanismo similar (normalmente se presenta al nacer, con convulsiones precoces resistentes al tratamiento). El síndrome de Marfan, asociado también a luxación del cristalino, guarda relación con mutaciones en el gen de la fibrilina (v. cap. 19).

Purificación y caracterización de las proteínas

La purificación proteica es un proceso de múltiples pasos basado en el tamaño, la carga, la solubilidad y la capacidad de unión de ligandos

La caracterización completa de una proteína conlleva purificarla y determinar sus estructuras primaria, secundaria y terciaria completas y, si se trata de una proteína multimérica, su estructura cuaternaria. Para caracterizar una proteína, primero es necesario purificar la proteína separándola de otros componentes en mezclas biológicas complejas. Las fuentes de las proteínas normalmente son la sangre o los tejidos, o células microbianas, como bacterias y levaduras. Primero, las células o tejidos se rompen mediante troceado u homogeneización en disoluciones isotónicas tamponadas, normalmente a pH fisiológico y a 4 °C, para minimizar la desnaturalización de la proteína durante la purificación. El «extracto crudo» que contiene orgánulos, como el núcleo, mitocondrias, lisosomas, microsomas y fracciones citosólicas, puede fraccionarse posteriormente mediante centrifugación a alta velocidad o mediante ultracentrifugación. Las proteínas fuertemente unidas a otras biomoléculas o membranas pueden solubilizarse utilizando disolventes orgánicos o detergentes.

Purificación-precipitación de proteínas

La purificación de proteínas se basa en las diferencias en su solubilidad, tamaño, carga y capacidad de unión

La solubilidad de una proteína puede incrementarse añadiendo sal a baja concentración (salinización, *salting in*) o disminuirse añadiendo una concentración elevada de sal (precipitación mediante

desalinización, *salting out*). Cuando se añade sulfato de amonio, una de las sales más solubles, a una disolución de una proteína, algunas proteínas precipitan a una concentración concreta de sal, mientras que otras no precipitan. Las inmunoglobulinas séricas humanas pueden precipitar al añadir $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ saturado al 33-40%, mientras que la albúmina permanece soluble. La concentración saturante de sulfato de amonio es de aproximadamente 4,1mol/l. La mayoría de las proteínas precipitarán en una disolución de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ saturado al 80%.

Las proteínas también pueden precipitar en una disolución ajustando el pH. Por lo general, las proteínas son menos solubles en su punto isoeléctrico (pI). A este valor de pH, la proteína carece de carga neta o de repulsión de cargas entre las subunidades. A consecuencia de ello, las interacciones hidrofóbicas entre las superficies proteicas provocan la agregación y precipitación de la proteína.



Conceptos avanzados

Modificaciones postraduccionales de las proteínas

La mayoría de las proteínas sufren alguna forma de modificación enzimática después de la síntesis de la cadena peptídica. Las modificaciones «postraduccionales» se realizan mediante enzimas procesadoras en el retículo endoplasmático, el aparato de Golgi, los gránulos secretores y el espacio extracelular. Las modificaciones consisten en fragmentación proteolítica, glucosilación, lipidación y fosforilación. La espectrometría de masas es una herramienta potente para detectar dichas modificaciones y se basa en las diferencias en la masa molecular (v. cap. 24).

Diálisis y ultrafiltración

Las moléculas pequeñas, como las sales, pueden separarse de las disoluciones de proteínas mediante diálisis o ultrafiltración

La diálisis se realiza añadiendo la disolución de proteína y sal a un tubo de membrana semipermeable (normalmente una membrana de nitrocelulosa o colodión). Cuando el tubo se sumerge en una disolución tamponada diluida, las moléculas pequeñas pasarán a través de la membrana, pero las moléculas proteicas grandes quedarán retenidas en el tubo, dependiendo del tamaño del poro de la membrana de diálisis. Este procedimiento es particularmente útil para separar el $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ u otras sales durante la purificación de la proteína, dado que las sales interferirán en la purificación de las proteínas mediante cromatografía de intercambio iónico (v. explicación más adelante). La [figura 2.11](#) ilustra la diálisis de proteínas.

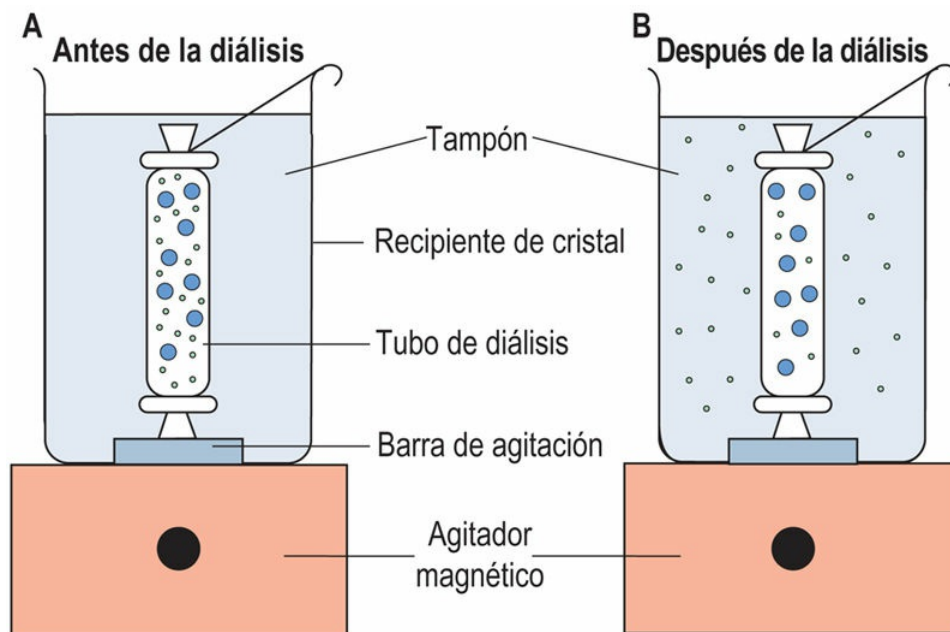


FIG. 2.11 Diálisis de proteínas.

Las proteínas y los compuestos de masa molecular baja son separados por diálisis según su tamaño. (A) Una disolución de proteínas con sales se coloca en un tubo de diálisis en un recipiente y se dializa agitándola en un tampón apropiado. (B) La proteína queda retenida en el tubo de diálisis, mientras que las sales se intercambiarán a través de la membrana. Si se utiliza un gran volumen de tampón externo y se va reemplazando ocasionalmente el tampón, la proteína también será intercambiada hacia la solución amortiguadora externa.

La ultrafiltración ha reemplazado en gran medida a la diálisis para la purificación de proteínas. Esta técnica utiliza presión para forzar el paso de una disolución a través de una membrana semipermeable con un tamaño de poros definido y homogéneo. Seleccionando el valor de corte del peso molecular (MWCO) (tamaño del poro del filtro) adecuado, las membranas permitirán que el disolvente y los solutos de menor peso molecular atraviesen la membrana, formando el filtrado, mientras que las proteínas de mayor peso molecular quedarán retenidas en la solución que no puede pasar el filtro. La ultrafiltración puede utilizarse para concentrar disoluciones de proteínas o para llevar a cabo la diálisis mediante un continuo reemplazo del tampón en el compartimento de retención.

Filtración en gel (tamizado molecular)

La cromatografía de filtración en gel separa las proteínas según el tamaño

La cromatografía de filtración en gel usa una columna de polímeros insolubles, pero altamente hidratados, como el dextrano, la agarosa o la poliacrilamida. La cromatografía de filtración en gel depende de la diferente migración de solutos disueltos a través de geles que tienen poros de tamaños definidos. Esta técnica se utiliza con frecuencia para la purificación de proteínas y para la desalinización de disoluciones de proteínas. La [figura 2.12](#) describe el principio de la filtración en gel. Existen en el mercado geles elaborados con perlas de polímeros, como dextrano (series de Sephadex), poliacrilamida (series de BioGel P) y agarosa (series de Sepharose). Los geles varían en el tamaño del poro y se pueden escoger los materiales de filtración en gel de acuerdo con el intervalo de peso molecular deseado en el fraccionamiento.

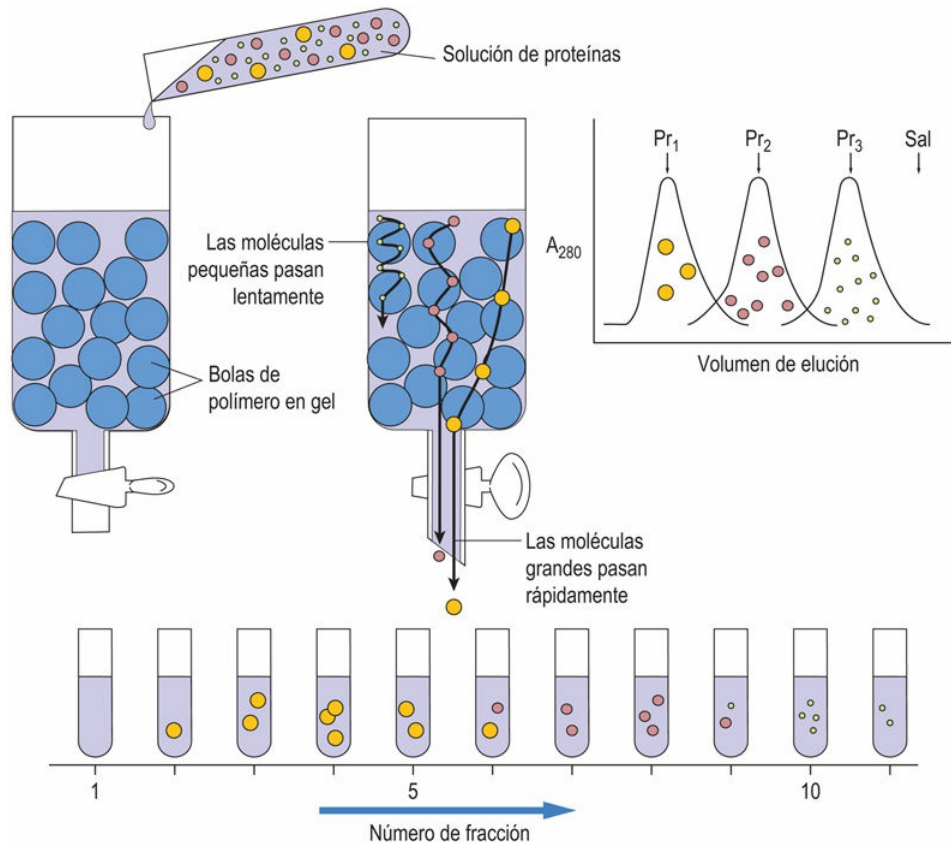


FIG. 2.12 Fraccionamiento de las proteínas por el tamaño: cromatografía de las proteínas mediante filtración en gel.

Las proteínas de diferentes tamaños moleculares son separadas mediante filtración en gel según su tamaño relativo. La proteína más pequeña entra más fácilmente en las bolas de polímeros, mientras que las proteínas más grandes pueden ser completamente excluidas. Las moléculas más grandes fluyen más rápidamente a través de esta columna, consiguiéndose un fraccionamiento según el tamaño molecular. El cromatograma de la derecha muestra un fraccionamiento teórico de tres proteínas, Pr_1 - Pr_3 , de peso molecular decreciente.

Cromatografía de intercambio iónico

Las proteínas se unen a matrices de intercambio iónico en función de las interacciones entre cargas

Cuando un ion o una molécula cargada con una o más cargas positivas se intercambia con otro compuesto cargado positivamente unido a una fase inmobilizada cargada negativamente, el proceso se

denomina intercambio catiónico. El proceso inverso se denomina intercambio aniónico. El intercambiador de cationes carboximetilcelulosa ($R-O-CH_2-COO^-$) y el intercambiador de aniones dietilaminoetil (DEAE)-celulosa [$R-O-C_2H_4-NH^+(C_2H_5)_2$] se utilizan con frecuencia para la purificación de proteínas. Considérese la purificación de una mezcla de proteínas que contiene albúmina e inmunoglobulina. A un pH de 7,5, la albúmina (con un pI de 4,8) está cargada negativamente; la inmunoglobulina con un pI de aproximadamente 8,0 está cargada positivamente. Si la mezcla se aplica a una columna de DEAE-celulosa a un pH de 7,0, la albúmina se une a la columna cargada positivamente, mientras que la inmunoglobulina pasa a través de la columna. La [figura 2.13](#) ilustra el principio de la cromatografía de intercambio iónico. Al igual que en la cromatografía de filtración en gel, las proteínas pueden separarse según las pequeñas diferencias en su pI. **Normalmente las proteínas adsorbidas son eluidas con un gradiente formado a partir de dos o más disoluciones con distinto pH y/o distintas concentraciones de sal.** De esta forma, las proteínas son eluidas gradualmente de la columna y se separan según su pI.

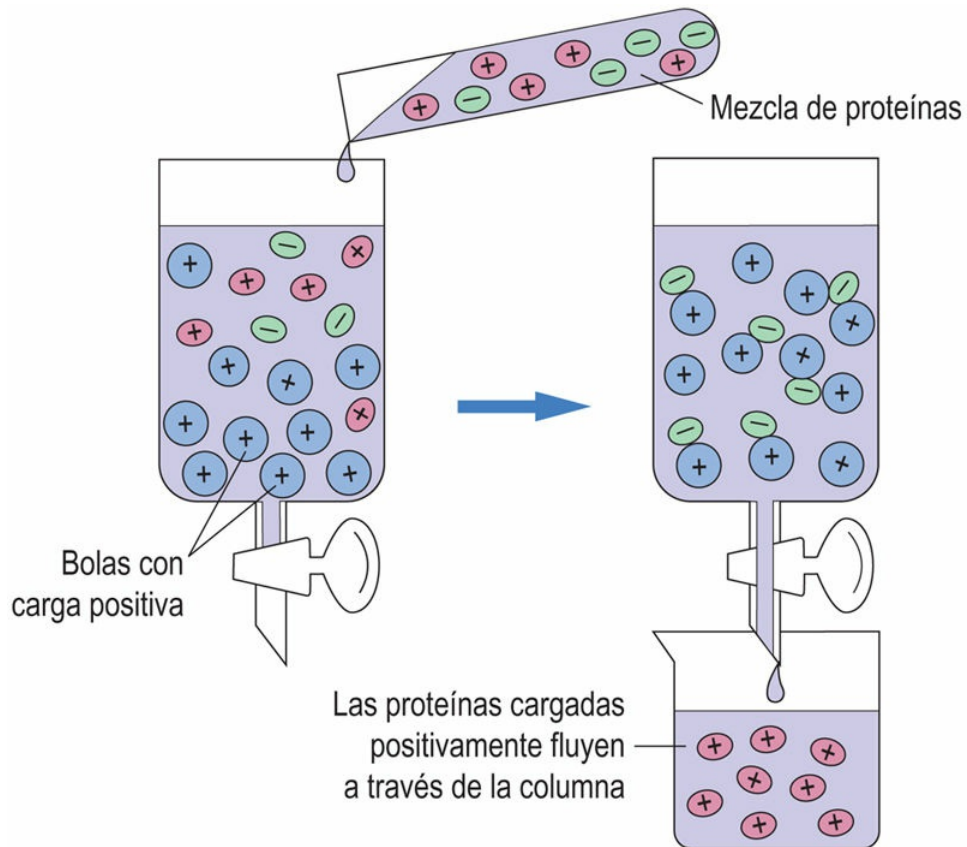


FIG. 2.13 Fraccionamiento de proteínas por la carga: cromatografía de intercambio iónico.

Las mezclas de proteínas pueden separarse mediante cromatografía de intercambio iónico según sus cargas netas. Las bolas que tienen enlazados grupos con carga positiva se denominan intercambiadores de aniones, mientras que las que tienen grupos con carga negativa son intercambiadores de cationes. Esta figura muestra una columna de intercambio de aniones. Las proteínas cargadas negativamente se unen a las bolas cargadas positivamente y las proteínas cargadas positivamente fluyen a través de la columna.

Cromatografía de afinidad

La cromatografía de afinidad purifica las proteínas basándose en las interacciones con ligandos

La cromatografía de afinidad es un método práctico y específico para la purificación de proteínas. Una columna de cromatografía con una matriz porosa es derivatizada con un ligando que se une a una

proteína específica que se encuentra en una mezcla compleja. La proteína de interés se unirá de forma selectiva y específica al ligando y las otras pasarán a través de la columna. La proteína unida se puede eluir posteriormente mediante una alta concentración de sal, mediante desnaturalización suave o mediante una forma soluble del ligando o de análogos del ligando.

Determinación de la pureza y del peso molecular de las proteínas

La electroforesis en gel de poliacrilamida en dodecilsulfato sódico puede usarse para separar proteínas basándose en la carga

La electroforesis puede utilizarse para separar una amplia variedad de moléculas cargadas, como aminoácidos, polipéptidos, proteínas y ADN. Cuando se aplica una corriente a moléculas disueltas en amortiguadores diluidos, las moléculas con una carga neta negativa al pH seleccionado migran hacia el ánodo y las que tienen una carga neta positiva migran hacia el cátodo. Para minimizar la difusión y convección se utiliza normalmente un soporte poroso, como papel, acetato de celulosa o un gel polimérico.

Al igual que la cromatografía, la electroforesis puede utilizarse para el fraccionamiento preparativo de proteínas a pH fisiológico. Las distintas proteínas de la disolución se moverán a diferentes velocidades en el campo eléctrico, dependiendo del valor del cociente carga/masa para cada molécula. El dodecilsulfato de sodio (SDS), un detergente desnaturalizante, se suele utilizar en un sistema de electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) para separar y resolver subunidades proteicas según su peso molecular. El preparado proteico suele tratarse con SDS y un reactivo tiol, como el β -mercaptoetanol, para reducir los puentes disulfuro. Debido a que la unión del SDS es proporcional a la longitud de la cadena peptídica, cada molécula proteica tiene el mismo cociente masa/carga y la movilidad relativa de la proteína en la matriz de poliacrilamida es

proporcional a la masa molecular de la cadena polipeptídica. La variación del grado de entrecruzamiento del gel de poliacrilamida proporciona selectividad para proteínas de pesos moleculares diferentes. Un preparado proteico purificado puede analizarse fácilmente para determinar su homogeneidad en SDS-PAGE mediante tinción con colorantes, como el azul de Coomassie, o mediante la técnica de tinción con plata, como se muestra en la [figura 2.14](#).

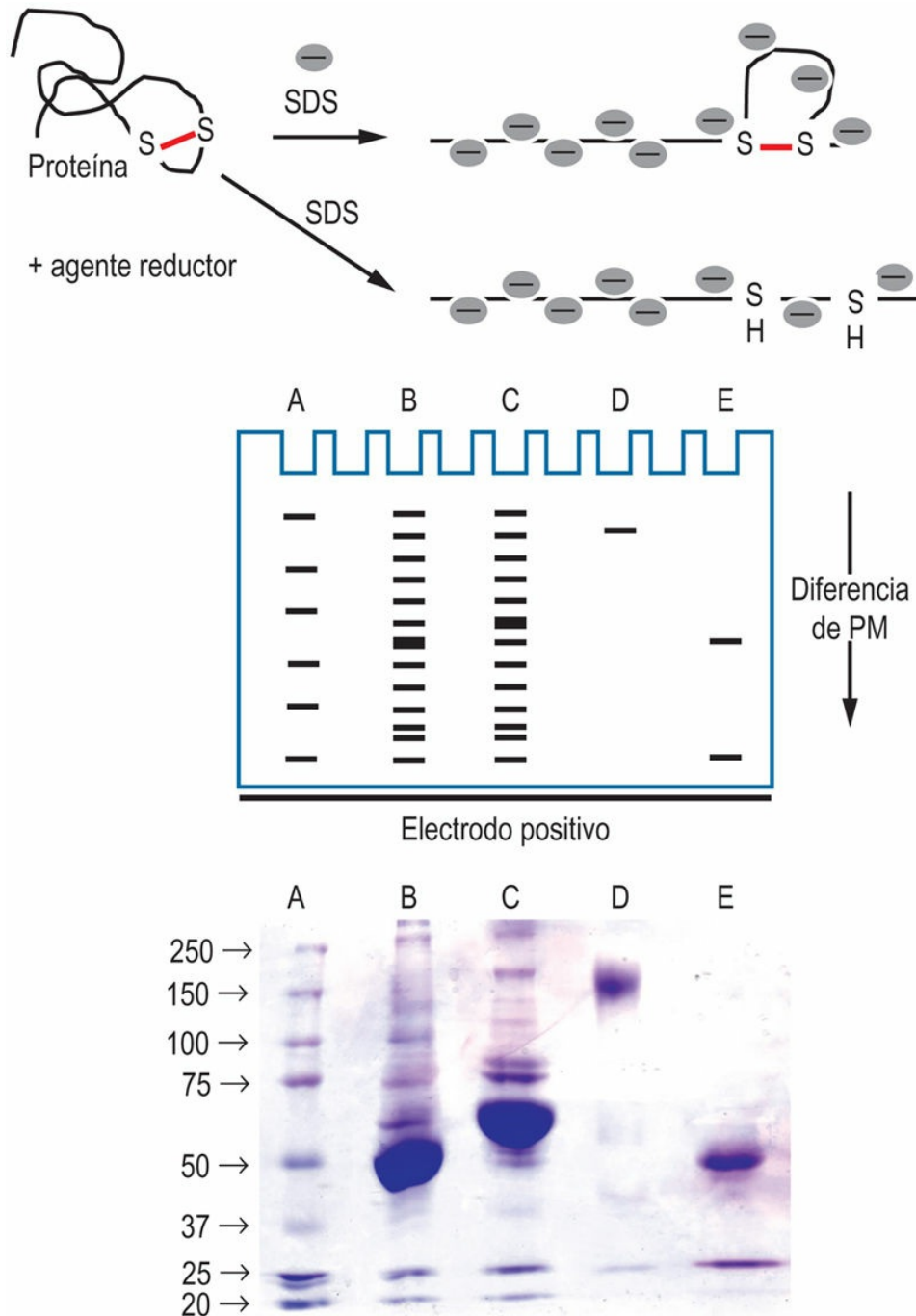


FIG. 2.14 SDS-PAGE.

La electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) en presencia de dodecilsulfato de sodio (SDS) se usa para separar proteínas según sus pesos moleculares. Las moléculas más grandes se retrasan en la matriz del gel, mientras que las más pequeñas se mueven más rápidamente. El carril A contiene proteínas estándar con masas moleculares conocidas (indicadas en kDa a la izquierda). Los carriles B, C, D y E muestran los resultados del análisis por SDS-PAGE de una proteína en varios estadios de purificación: B, proteína total aislada; C,

precipitado de sulfato de amonio; D, fracción de la cromatografía de filtración en gel, y E, proteína purificada de una cromatografía de intercambio iónico. PM, peso molecular.



Conceptos avanzados

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

La HPLC (*high-performance liquid chromatography*) es una técnica cromatográfica útil para la separación de alta resolución de proteínas, péptidos y aminoácidos. El principio de separación puede estar basado en la carga, el tamaño o la hidrofobicidad de las proteínas. Las columnas son muy estrechas y son empaquetadas con una matriz no comprimible de bolitas de sílice rodeada por una fina capa de una fase estacionaria. Se aplica una mezcla de proteínas a la columna y a continuación los componentes son eluidos mediante cromatografía isocrática o de gradiente. Los eluidos se monitorizan mediante absorción ultravioleta, índice de refracción o fluorescencia. Esta técnica utiliza bolitas muy compactas del orden de micras y requiere unas altas presiones para lograr una elución eficaz, pero a cambio proporciona separaciones de alta resolución.

Isoelectroenfoque (IEF)

El IEF se utiliza para separar proteínas según su punto isoeléctrico

El IEF se realiza en un microcanal o un gel que contiene un gradiente de pH estabilizado, compuesto por anfólitos, que son especies dipolares con una gama de puntos isoeléctricos. Al aplicar una carga a la disolución, los anfólitos se autoorganizan en un gradiente de pH estable. Una proteína aplicada al sistema se cargará positiva o negativamente, según su composición de aminoácidos y el pH del ambiente. Al aplicar una corriente, la proteína se moverá hacia el ánodo o hacia el cátodo hasta encontrar la parte del sistema que corresponde a su pI, donde la proteína no tiene carga y dejará de

migrar. El IEF se usa junto con el SDS-PAGE para la electroforesis en gel bidimensional (fig. 2.15). Esta técnica es particularmente útil para el fraccionamiento de mezclas complejas de proteínas para el análisis proteómico.

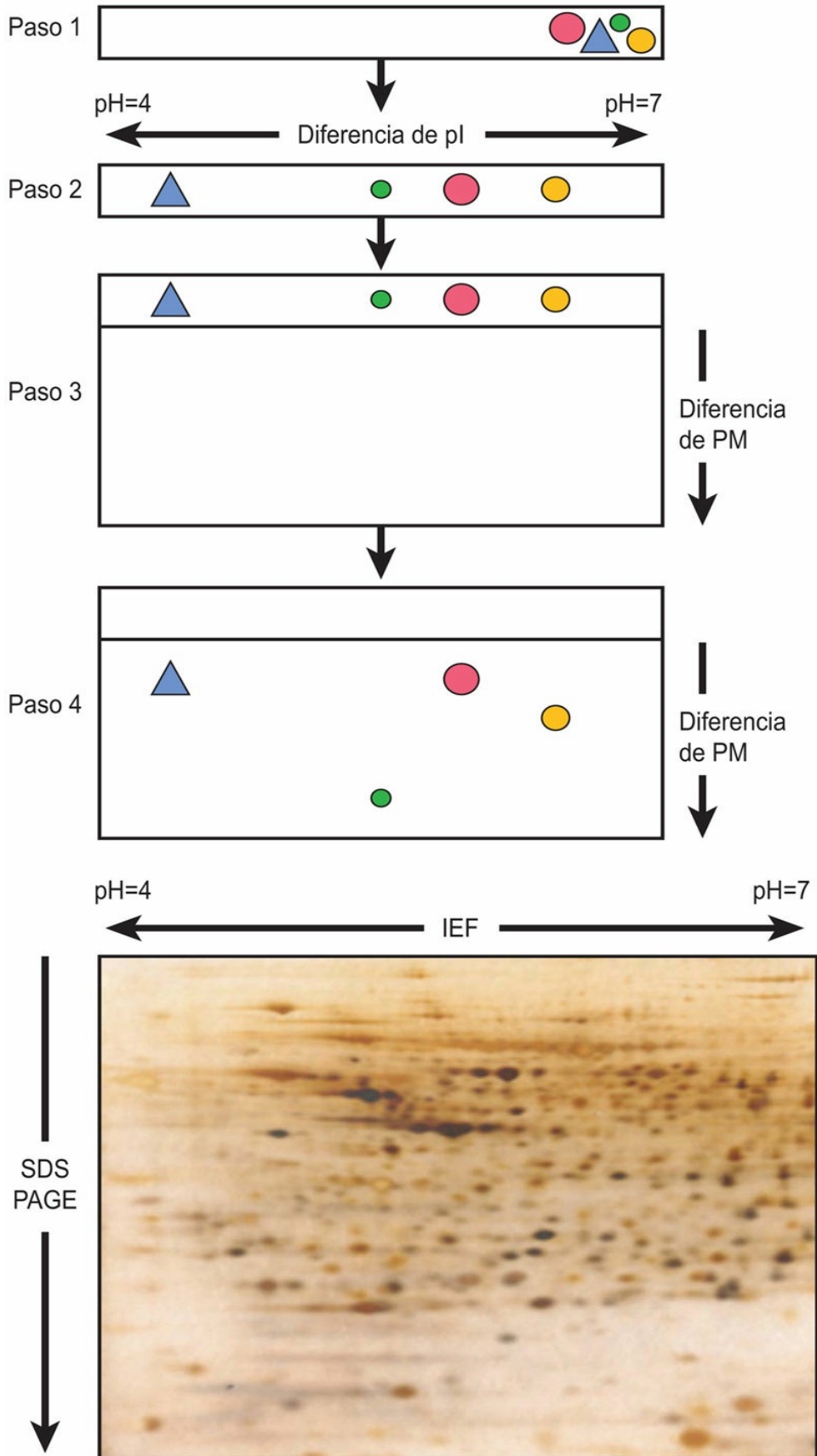


FIG. 2.15 Electroforesis en gel bidimensional.

(Parte superior) **Paso 1:** a la muestra que contiene las proteínas se le aplica un gel de isoelectroenfoque dentro del gradiente de pH. **Paso 2:** cada proteína migra hacia la posición en el gel correspondiente a su punto isoelectrónico (pI). **Paso 3:** el gel de IEF se coloca horizontalmente en lo alto de una capa de gel. **Paso 4:** las proteínas se separan mediante SDS-PAGE según su peso molecular (PM). (Parte inferior) Ejemplo típico de 2D-PAGE. Un homogenado de hígado de rata se fraccionó mediante 2D-PAGE y las proteínas se detectaron mediante tinción con plata.

Análisis de la estructura proteica

En la [figura 2.16](#) se resumen los pasos característicos en la purificación de una proteína. Una vez purificada, para la determinación de su composición de aminoácidos, la proteína es sometida a hidrólisis, normalmente en HCl 6 mol/l a 110 °C en un tubo sellado y al vacío durante 24-48 horas. En estas condiciones, el triptófano, la cisteína y la mayor parte de la cistina son destruidos, y la glutamina y la asparagina son desaminadas cuantitativamente para dar glutamato y aspartato, respectivamente. La recuperación de la serina y la treonina es incompleta y disminuye con el incremento del tiempo de hidrólisis. Para la determinación del triptófano pueden utilizarse procedimientos de hidrólisis alternativos, mientras que la cisteína y la cistina pueden convertirse en ácido cisteico estable antes de la hidrólisis.

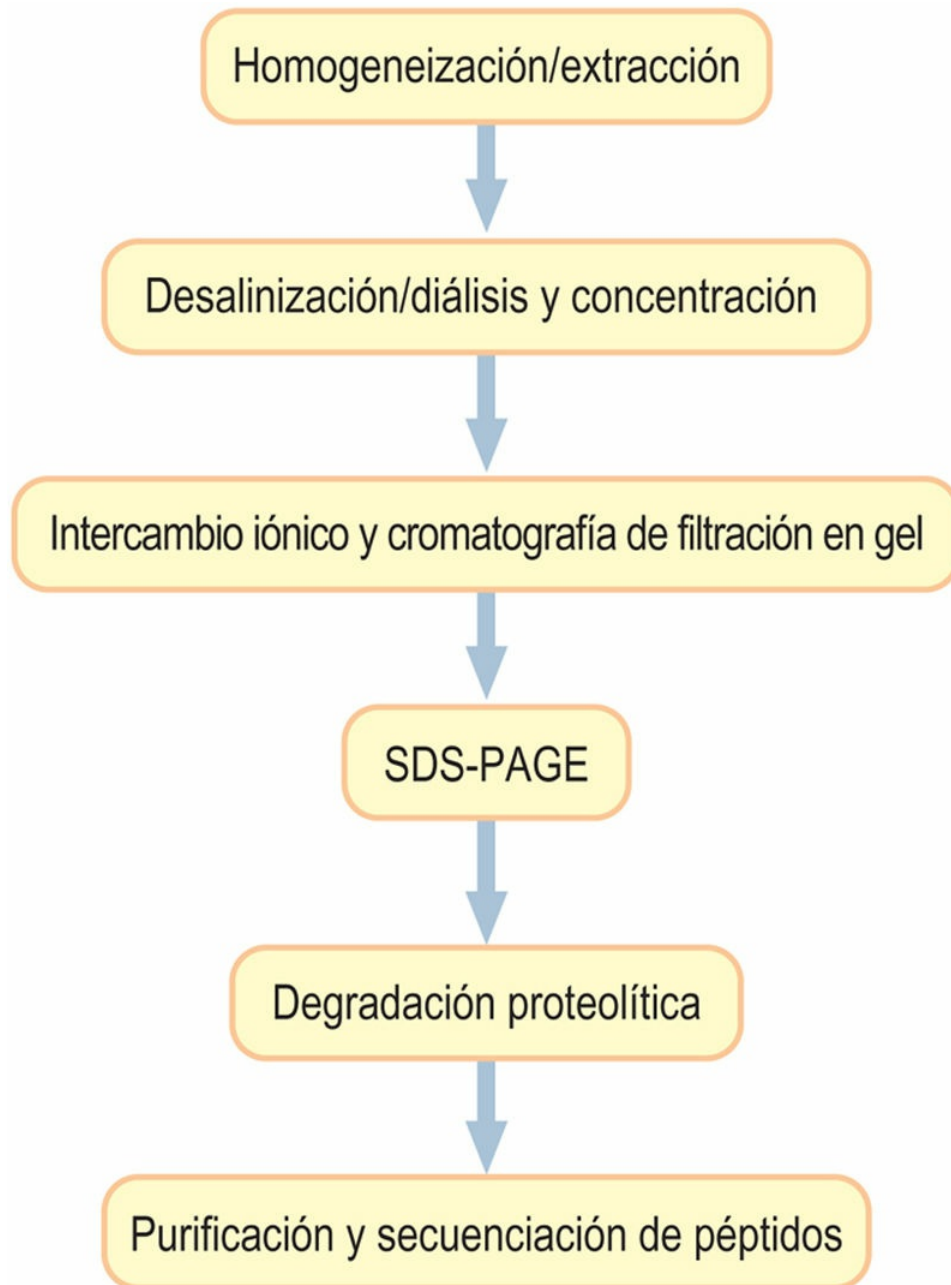


FIG. 2.16 Estrategia para la purificación de proteínas.

La purificación de una proteína supone una secuencia de pasos en los que las proteínas contaminantes se eliminan a partir de las diferencias de tamaño, carga e hidrofobicidad. La purificación se monitoriza mediante SDS-PAGE (v. [fig. 2.14](#)).

Tras la hidrólisis, los aminoácidos libres se separan en un analizador automático de aminoácidos utilizando una columna de intercambio iónico o, después de la derivatización previa a la columna con reactivos coloreados o fluorescentes, mediante cromatografía

líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) (superficie hidrofóbica). Los aminoácidos libres fraccionados mediante la cromatografía de intercambio iónico son detectados por la reacción posterior de la columna con un reactivo cromógeno o fluorógeno, como la ninhidrina o el cloruro de dansilo, el reactivo de Edman (v. explicación más adelante) o el *o*-ftalaldehído. Estas técnicas permiten medir cada aminoácido en cantidades tan pequeñas como 1 pmol. En la [figura 2.17](#) se muestra un patrón de elución típico de los aminoácidos en una proteína purificada.

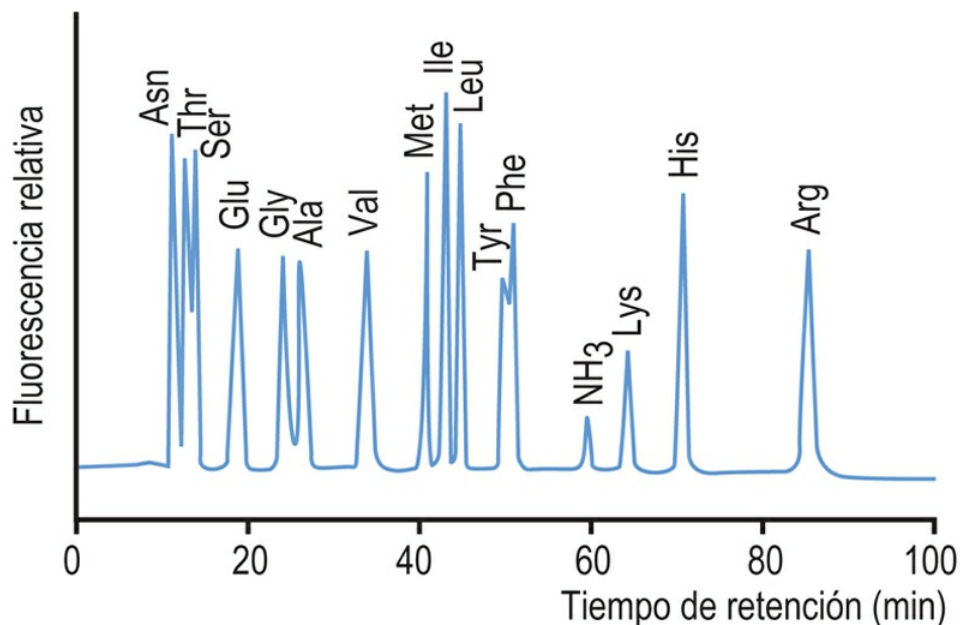


FIG. 2.17 Cromatograma característico a partir de un análisis de aminoácidos mediante cromatografía de intercambio catiónico.

Una proteína hidrolizada se aplica a la columna de intercambio de cationes en un tampón diluido a un pH ácido ($\approx 3,0$), al cual todos los aminoácidos están cargados positivamente. Los aminoácidos son eluidos mediante un gradiente de pH y de concentración de sales creciente. Los aminoácidos aniónicos (ácidos) eluyen primero, seguidos por los aminoácidos neutros y básicos. Los aminoácidos se visualizan mediante una reacción posterior de la columna con un componente fluorógeno, como el *o*-ftalaldehído.

Determinación de la estructura primaria de las

proteínas

Históricamente, el análisis de la secuencia de las proteínas se llevaba a cabo mediante métodos químicos. En la actualidad, tanto el análisis secuencial como la identificación de las proteínas se realizan mediante espectrometría de masas

La información sobre la secuencia primaria de una proteína es esencial para comprender sus propiedades funcionales, la identificación de la familia a la que pertenece y la caracterización de las proteínas mutantes que causan enfermedad. Debido al gran tamaño de las proteínas, normalmente se escinden mediante digestión por endoproteasas específicas, como la tripsina (v. [cap. 6](#)), la proteasa V8 o la lisil endopeptidasa, para obtener fragmentos peptídicos. La tripsina escinde enlaces peptídicos en que el C es aportado por arginina y lisina, y siempre que el próximo residuo no sea prolina. La lisil endopeptidasa también se utiliza con frecuencia para escindir el fragmento cuando el C es aportado por la lisina. La escisión mediante reactivos químicos, como bromuro de cianógeno, también resulta útil; el bromuro de cianógeno escinde cuando el C es aportado por metionina. Antes de la escisión, las proteínas con residuos de cisteína y cistina son reducidas con 2-mercaptoetanol y posteriormente se tratan con yodoacetato para formar residuos de carboximetilcisteína. Esto evita la formación espontánea de enlaces disulfuro intermoleculares o intramoleculares durante el análisis.



Conceptos avanzados

El proteoma

El proteoma se define como el conjunto completo de proteínas producidas por un genoma particular. La proteómica se define como la comparación cualitativa y cuantitativa de los proteomas bajo diferentes condiciones. El proteoma es específico del tejido y de la

célula, y experimenta cambios durante el desarrollo y en respuesta a señales hormonales y al estrés ambiental. Para analizar el proteoma de una célula, las proteínas son extraídas y se someten a electroforesis bidimensional (2D) en gel de poliacrilamida (2D-PAGE). Las manchas proteicas individuales se identifican mediante tinción, y posteriormente se extraen y se digieren con proteasas. Los péptidos pequeños obtenidos en el gel se secuencian mediante espectrometría de masas, lo que permite la identificación de la proteína. En la electroforesis bidimensional diferencial en gel (DIGE) pueden compararse dos proteomas marcando sus proteínas con diferentes tinciones fluorescentes (p. ej., rojo y verde). Las proteínas marcadas se mezclan y se fraccionan mediante 2D-PAGE (v. fig. 2.15). Las proteínas presentes en los dos proteomas aparecerán como manchas amarillas, mientras que las proteínas presentes en un solo proteoma serán rojas o verdes, respectivamente (v. cap. 24).

Posteriormente, los péptidos escindidos son sometidos a RP-HPLC para purificar los fragmentos peptídicos y después son secuenciados en un secuenciador automático de proteínas, utilizando la **técnica de degradación de Edman** (fig. 2.18). La secuencia de péptidos superpuestos se utiliza entonces para obtener la estructura primaria de la proteína. La técnica de degradación de Edman tiene un interés meramente histórico. Actualmente se usa más la espectrometría de masas para obtener simultáneamente la masa molecular y la secuencia de polipéptidos (v. cap. 24). Estas técnicas pueden aplicarse directamente a proteínas y péptidos recuperados de la electroforesis SDS-PAGE o de la electroforesis bidimensional (IEF más SDS-PAGE).

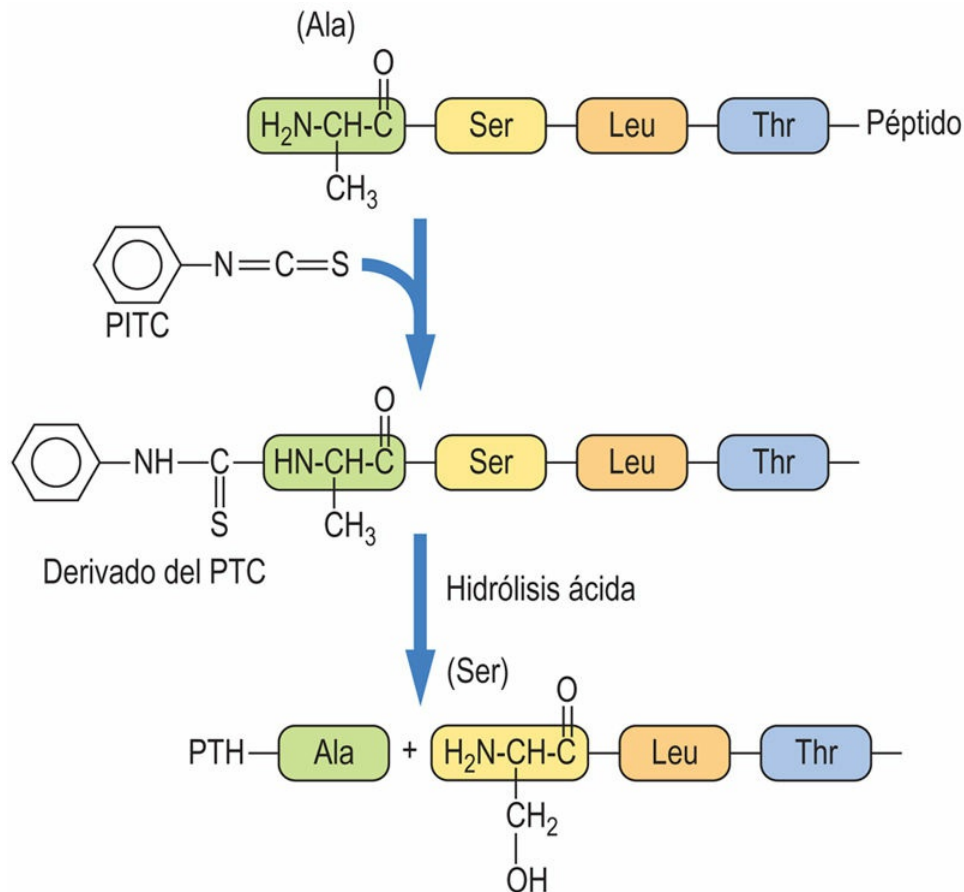


FIG. 2.18 Pasos de la degradación de Edman.

El método de degradación de Edman extrae secuencialmente un residuo cada vez desde el extremo amino de un péptido. El fenilisotiocianato (PITC) convierte el grupo amino *N*-terminal del péptido inmovilizado en un derivado del aminoácido feniltiocarbamida (PTC) en disolución alcalina. El tratamiento con un ácido suave extrae el primer aminoácido en forma de derivado de la feniltiohidantoína (PTH), que se identifica mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

La secuenciación e identificación de proteínas actualmente se realiza mediante espectrometría de masas combinada con cromatografía líquida de ionización mediante electropulverización (HPLC-ESI-MS/MS) (v. [cap. 24](#)). Esta técnica es suficientemente sensible para que las proteínas aisladas por 2D-PAGE (v. [fig. 2.15](#)) puedan recuperarse del gel para el análisis. La tripsina puede digerir *in situ* menos de 1 μg de proteína; a continuación, puede extraerse del gel e identificarse según la secuencia de aminoácidos de sus péptidos. Esta técnica, así como una técnica complementaria llamada MALDI-TOF MS/MS

(*matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight*) (v. [cap. 24](#)), puede aplicarse para determinar el peso molecular de las proteínas intactas y para el análisis de la secuencia de péptidos, permitiendo la identificación inequívoca de una proteína.

Determinación de la estructura tridimensional de las proteínas

La cristalografía de rayos X y la espectroscopia de resonancia magnética (RM) suelen usarse para determinar la estructura tridimensional de las proteínas

La cristalografía de rayos X se basa en la difracción de los rayos X por los electrones de los átomos que forman la molécula. Sin embargo, dado que la difracción de los rayos X causada por una molécula individual es débil, la proteína debe encontrarse en forma de cristal bien ordenado, en el que cada molécula tiene la misma conformación en una posición y orientación específicas en una matriz tridimensional. A partir de la difracción de un haz colimado de electrones puede calcularse la distribución de la densidad de electrones y, por tanto, la localización de los átomos en el cristal con el fin de determinar la estructura de la proteína. Para la cristalización de las proteínas, el método más usado es el de la gota colgante, para el que se necesita un aparato simple que permite a una pequeña porción de una disolución de proteína (generalmente, una gota de 10 μl con un contenido de 0,5-1,0 mg/proteína) evaporarse gradualmente para alcanzar el punto de saturación en el que la proteína empieza a cristalizar. La espectroscopia de RM se suele emplear para el análisis estructural de compuestos orgánicos pequeños, pero la RM de alto campo también es útil para determinar la estructura de una proteína en una disolución y complementa la información obtenida por cristalografía de rayos X.



Plegamiento de proteínas

Para que las proteínas funcionen correctamente deben plegarse en la forma o conformación correcta. Las proteínas han evolucionado, de manera que una conformación es más favorable que todas las demás: esta recibe la denominación de estado nativo. Numerosas proteínas ayudan a otras en el proceso de plegamiento. Estas proteínas, llamadas **chaperonas**, incluyen las proteínas de «choque térmico», como la HSP 60 y la HSP 70, y las proteínas disulfuro isomerasas. Una enfermedad del plegamiento de las proteínas es una enfermedad que se asocia con una conformación anómala de una proteína. Esto ocurre en enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson. La acumulación de agregados de proteínas mal plegadas contribuye a la patogenia de estas enfermedades.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Un ganadero de 56 años presentó crisis epilépticas y demencia, y se le diagnosticó enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una enfermedad de los seres humanos causada por priones. Las **enfermedades producidas por priones** se conocen también con el nombre de encefalopatías espongiformes transmisibles. Son enfermedades neurodegenerativas que afectan tanto a seres humanos como a animales. En las ovejas y las cabras recibe el nombre de encefalopatía espongiforme ovina y en las vacas se denomina encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas). Estas patologías se caracterizan por la acumulación en el cerebro de una isoforma anormal de una proteína codificada por el huésped, una forma celular de una proteína priónica (PrP^c).

Comentario

Los priones parecen estar compuestos solamente de moléculas de PrP^{Sc} (forma ovina), que son moléculas con una conformación

anormal de la proteína normal codificada por el huésped. La PrPC tiene un alto contenido de hélice α y está desprovista de hojas plegadas β , mientras que la PrPSc tiene un alto contenido de hoja plegada β . La conversión de PrPC en PrPSc representa un profundo cambio conformacional. La progresión de las enfermedades infecciosas por priones parece conllevar una interacción entre PrPC y PrPSc, que induce un cambio conformacional de la PrPC rica en hélice α a la forma PrPSc rica en hojas plegadas β . La enfermedad priónica derivada de PrPSc puede ser genética o infecciosa. Las secuencias de aminoácidos de PrPC de diferentes mamíferos son similares y la conformación de la proteína es virtualmente la misma en todas las especies de mamíferos.

Aprendizaje activo

1. El análisis de sangre, orina y tejidos mediante espectrometría de masas se aplica actualmente para el diagnóstico clínico. Comentar las ventajas de esta técnica con respecto a la especificidad, sensibilidad, rendimiento e intervalo de análisis, incluyendo el análisis proteómico con fines diagnósticos.
2. Revisar la importancia del plegamiento defectuoso de las proteínas y su depósito en los tejidos en las enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento.

Resumen

- Las proteínas son macromoléculas formadas por la polimerización de aminoácidos. Existen 20 α -L-aminoácidos diferentes que forman las proteínas, unidos por enlaces peptídicos. Las cadenas laterales de estos aminoácidos contribuyen a la carga, la polaridad y la hidrofobicidad de las proteínas. Las estructuras de orden superior están formadas por puentes de hidrógeno entre los grupos carbonilo y amida del esqueleto (estructura secundaria), por interacciones hidrofóbicas, por puentes salinos y enlaces covalentes entre las cadenas laterales de los aminoácidos (estructura terciaria) y por la asociación no covalente de múltiples cadenas polipeptídicas para crear proteínas poliméricas (estructura cuaternaria).
- La purificación y la caracterización de las proteínas son procesos cruciales para dilucidar su estructura y su función. Las proteínas pueden purificarse hasta la homogeneidad mediante diferentes técnicas cromatográficas y electroforéticas, aprovechando las diferencias en su solubilidad, tamaño, carga y capacidad de unión. La masa molecular y la pureza de una proteína, así como su composición de subunidades, pueden determinarse mediante SDS-PAGE.
- El descifrado de las estructuras primaria y tridimensional de una proteína mediante métodos químicos, espectrometría de masas, análisis cristalográfico de rayos X y espectroscopia de resonancia magnética permite conocer la relación estructura-función de las proteínas.

Lecturas recomendadas

- Bada JL. New insights into prebiotic chemistry from Stanley Miller's spark discharge experiments. *Chemical Society Reviews*. 2013;42:2186–2196.
- Chen C, Huang H, Wu CH. Protein bioinformatics databases and resources. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1558:3–39.
- Dill KA, MacCallum JL. The protein-folding problem, 50 years on. *Science*. 2012;338:1042–1046: Obtenido de <http://science.sciencemag.org/content/338/6110/1042.full>.
- Elsila JE, Aponte JC, Blackmond DG, et al. Meteoritic amino acids: Diversity in compositions reflects parent body histories. *ACS Central Science*. 2016;22:370–379.
- Faísca PF. Knotted proteins: A tangled tale of structural biology. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2015;13:459–468.
- Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nature Medicine*. 2015;21:1406–1415.
- Raoufinia R, Mota A, Keyhanvar N, et al. Overview of albumin and its purification methods. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2016;6:495–507.
- Rodgers KJ. Non-protein amino acids and neurodegeneration: The enemy within. *Experimental Neurology*. 2014;253:192–196.
- Watts, J. C., & Prusiner, S. B. (2017). β -Amyloid prions and the pathobiology of Alzheimer's disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. Advance online publication. doi:10.1101/cshperspect.a023507.

Páginas web de interés

Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org>

Abreviaturas

GSH Glutación (reducido)

GSSG Glutación (oxidado)

HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento (presión)

IEF Isoelectroenfoque

MWCO Valor de corte del peso molecular

PAGE Electroforesis en gel de poliacrilamida

pI Punto isoeléctrico

RP-HPLC HPLC de fase inversa

SDS Dodecilsulfato de sodio

SDS-PAGE Electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato de sodio

CAPÍTULO 3

Hidratos de carbono y lípidos

John W. Baynes

Resumen

Los hidratos de carbono (glúcidos o azúcares) y los lípidos son las principales fuentes de energía provenientes de la alimentación y se almacenan en el organismo en forma de glucógeno y grasas. La glucosa (azúcar de la sangre) es el único glúcido que existe en forma libre en el cuerpo; la lactosa y la fructosa son importantes disacáridos presentes en los alimentos. El glucógeno, el almidón y la celulosa son homopolisacáridos. Los hidratos de carbono pueden encontrarse unidos a proteínas y lípidos, formando glucoconjugados: glucoproteínas y glucolípidos. Las grasas (triacilgliceroles, triglicéridos) contienen ácidos grasos esterificados con glicerol. Los ácidos grasos son ácidos alcanoicos de cadena larga; los ácidos grasos insaturados contienen uno o varios dobles enlaces *cis*. Los fosfolípidos son glicerolípidos anfipáticos con un fosfodiéster en el C-3 que hace de unión entre un diglicérido y un compuesto amínico, habitualmente colina, etanolamina o serina. El modelo de mosaico fluido describe el papel que desempeñan los fosfolípidos, las proteínas integrales y de membrana y otros lípidos en la estructura y función de las membranas biológicas. Las membranas biológicas compartimentan las funciones celulares y median en el transporte de iones y metabolitos, en la transducción de señales y en las interacciones celulares.

Palabras clave

Almidón

Anómero

Celulosa

Enlace glucosídico

Fosfolípido

Glucógeno

Hidrato de carbono

Lactosa

Modelo de mosaico fluido

Proteína de membrana: integral, periférica, transmembrana

Sacarosa

Triglicérido

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la estructura y la nomenclatura de los hidratos de carbono.
- Identificar los hidratos de carbono más importantes de nuestro cuerpo y de nuestra dieta.

- Distinguir entre azúcares reductores y no reductores.
 - Describir los diferentes tipos de enlaces glucosídicos en los oligosacáridos y los polisacáridos.
 - Identificar las principales clases de lípidos de nuestro cuerpo y de nuestra dieta.
 - Describir los tipos de enlaces en los lípidos y su sensibilidad a la saponificación.
 - Presentar un esquema de las características generales del modelo de mosaico fluido de la estructura de las membranas biológicas.
-

Introducción

Los hidratos de carbono y los lípidos son las principales fuentes de energía y se almacenan en el organismo en forma de glucógeno y triglicéridos (grasa)

En este breve capítulo, que consiste básicamente en un repaso de la disciplina universitaria, se describe la estructura de los hidratos de carbono y de los lípidos que se encuentran en la dieta y en los tejidos. Estos dos componentes difieren notablemente en cuanto a sus propiedades físicas y químicas. Los hidratos de carbono son hidrofílicos: los más pequeños (azúcares o glúcidos) son solubles en agua, mientras que los grandes polímeros, como el almidón o la celulosa, forman dispersiones coloidales o son insolubles. El tamaño de los lípidos es variable, pero rara vez su masa molecular supera los 2 kDa. Son insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos. Tanto los hidratos de carbono como los lípidos pueden unirse mediante enlaces covalentes o no covalentes a proteínas (glucoproteínas, glucolípidos, lipoproteínas) y desempeñan importantes funciones estructurales y reguladoras, que se detallan en capítulos posteriores. Este capítulo concluye con una descripción del **modelo de mosaico fluido** de las membranas biológicas, que describe cómo se integran los hidratos de carbono y los lípidos en la estructura de las membranas biológicas que rodean a la célula y compartimentan las funciones celulares.

Hidratos de carbono

Nomenclatura y estructura de los azúcares simples

La definición clásica de un hidrato de carbono es la de un polihidroxialdehído o una polihidroxicetona

Los hidratos de carbono más simples tienen dos grupos hidroxilo y son el gliceraldehído y la dihidroxiacetona (fig. 3.1). Estos azúcares de tres carbonos se denominan triosas; el sufijo -osa designa a un azúcar. El gliceraldehído es una **aldosa** y la dihidroxiacetona es una **cetosa**. En la [tabla 3.1](#) se muestran los prefijos y algunos ejemplos de azúcares de cadenas más largas.

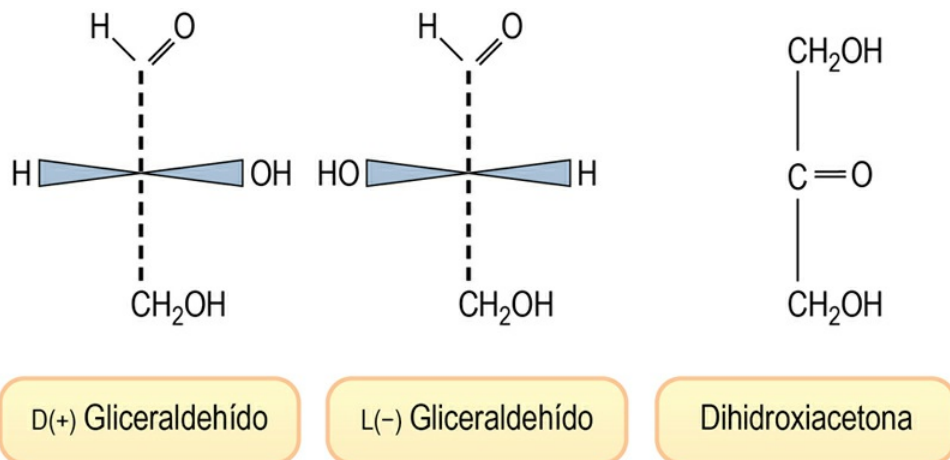


FIG. 3.1 Estructuras de las triosas: D- y L-gliceraldehído (aldosas) y dihidroxiacetona (una cetosa).

Tabla 3.1

Clasificación de los hidratos de carbono por la longitud de la cadena carbonada

Número de carbonos	Nombre	Ejemplos en biología humana
Tres	Triosa	Gliceraldehído, dihidroxiacetona

Cuatro	Tetrosa	Eritrosa
Cinco	Pentosa	Ribosa, ribulosa*, xilosa, xilulosa*, desoxirribosa
Seis	Hexosa	Glucosa, manosa, galactosa, fucosa, fructosa
Siete	Heptosa	Sedoheptulosa*
Ocho	Octosa	Ninguno
Nueve	Nonosa	Ácido neuramínico (siálico)

* La partícula «ul» indica que el azúcar es una cetosa; la denominación formal para la fructosa debería ser «gluculosa». Al igual que con la fructosa, el grupo ceto se localiza en el C-2 del azúcar, y los carbonos restantes poseen la misma geometría que el azúcar progenitor, la aldosa.

La numeración de los carbonos empieza desde el extremo que contiene el grupo funcional aldehído o cetona. Los azúcares se clasifican en dos familias, D o L, según la configuración alrededor del centro asimétrico con el número más alto (fig. 3.2). A diferencia de los L-aminoácidos, la práctica totalidad de los azúcares del organismo tiene una configuración D.

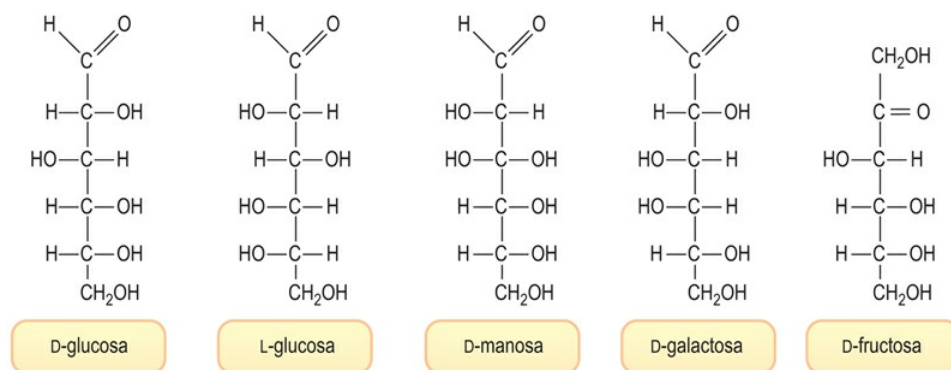


FIG. 3.2 Estructuras de las hexosas: D- y L-glucosa, D-manosa, D-galactosa y D-fructosa.

Estas proyecciones lineales de las estructuras de los hidratos de carbono reciben el nombre de proyecciones de Fischer. Las designaciones D y L se basan en la configuración del centro asimétrico con el número más elevado, como C-5 en el caso de las hexosas.

Obsérvese que la L-glucosa es la imagen especular de la D-glucosa (es decir, que la geometría en todos los centros asimétricos está invertida). La manosa es el epímero de la glucosa en el C-2 y la galactosa, el epímero de la glucosa en el C-4; los epímeros difieren en un solo centro estereogénico.

Una aldohexosa, como la glucosa, contiene cuatro centros asimétricos, de modo que hay 16 (2^4) estereoisómeros posibles,

dependiendo de si cada uno de los cuatro carbonos tiene una configuración D o L (v. [fig. 3.2](#)). Ocho de estas aldohexosas son azúcares D. Solamente tres de ellas se encuentran en cantidades significativas en el cuerpo: glucosa (azúcar de la sangre), manosa y galactosa, en forma de intermediarios metabólicos o glucoconjugados (v. [fig. 3.2](#)). Hay cuatro posibles D-cetohexosas; la fructosa (azúcar de la fruta) (v. [fig. 3.2](#)) es la única cetohexosa presente en una concentración significativa en nuestra dieta o en el cuerpo.

Debido a sus centros asimétricos, los azúcares son compuestos ópticamente activos. La rotación del plano de la luz polarizada puede ser dextrógira (+) o levógira (-). Esta designación se incluye también habitualmente en el nombre del azúcar; así pues, D(+)-glucosa o D(-)-fructosa indican que la forma D de la glucosa es dextrógira, mientras que la forma D de la fructosa es levógira.

Ciclación de los azúcares

A excepción de las triosas, los azúcares existen principalmente en conformaciones cíclicas. Las estructuras lineales de los azúcares mostradas en la [figura 3.2](#) implican que las aldosas poseen un residuo aldehído químicamente reactivo electrofílico y fácilmente oxidable. Aldehídos como el formaldehído o el glutaraldehído reaccionan rápidamente con grupos amino de proteínas para formar aductos de bases de Schiff (imina) y puentes cruzados durante la fijación de los tejidos. Sin embargo, la glucosa es relativamente resistente a la oxidación y no reacciona rápidamente con proteínas. Como se muestra en la [figura 3.3](#), la mayor parte de la glucosa se encuentra en una conformación cíclica de hemiacetal inerte y arreactiva, siendo esta forma el 99,99% del total en solución acuosa a un pH de 7,4 y 37°C. De todos los D-azúcares del mundo, la D-glucosa es la que predomina en dicha conformación cíclica, determinando que sea menos oxidable y menos reactiva con proteínas. Se ha propuesto que la relativa inactividad química de la glucosa es la razón de su selección evolutiva como azúcar de la sangre.

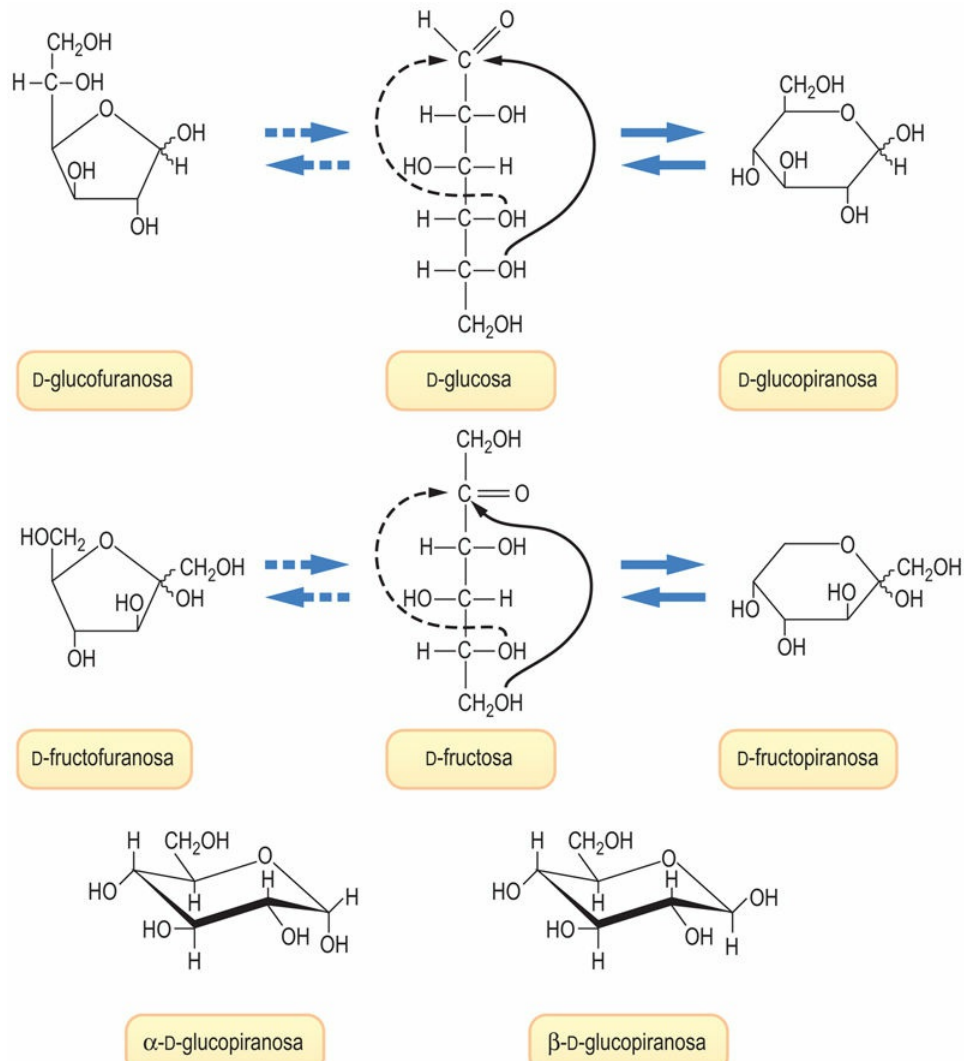


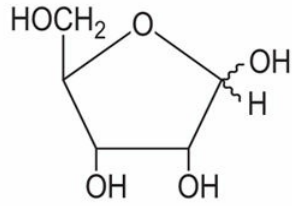
FIG. 3.3 Representaciones lineales y cíclicas de la glucosa y la fructosa.

En la parte superior se muestran las cuatro conformaciones cíclicas de la glucosa en equilibrio con la forma lineal: α - y β -glucopiranososa y α - y β -glucofuranosa. Las formas piranosas son responsables de más del 99% de la glucosa total en solución. Estas estructuras cíclicas se conocen como proyecciones de Haworth; por convención, los grupos a la derecha en las proyecciones de Fischer se muestran por debajo del anillo y los grupos a la izquierda se muestran por encima del anillo. Los enlaces marcados en el dibujo entre el H y el OH desde el C-1, el carbono anomérico, indican una geometría indeterminada y representan tanto el anómero α como el β . En la parte central se muestran las formas lineal y cíclica de la fructosa. La proporción entre las formas piranosas y furanosas de la fructosa en solución acuosa es de $\approx 3:1$. Esta proporción cambia según la temperatura, el pH, la concentración de sal y otros factores. En la parte inferior se muestran representaciones estereoquímicas de las formas en silla de la α - y β -glucopiranososa. La estructura preferida en solución, la β -glucopiranososa,

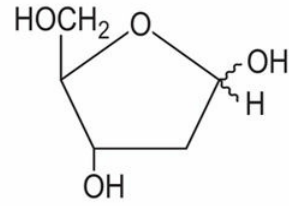
tiene todos los grupos hidroxilo, incluido el grupo hidroxilo anomérico, en las posiciones ecuatoriales alrededor del anillo, reduciendo al mínimo las interacciones estéricas.

Cuando la glucosa se cicla a un hemiacetal, puede formar una estructura en anillo de **furanosa** o **piranosa**, cuya denominación proviene de los éteres cíclicos de cinco y seis carbonos, furano y pirano (v. [fig. 3.3](#)). Merece la pena señalar que la reacción de ciclación genera un centro asimétrico nuevo en C-1, que se conoce como **carbono anomérico**. La conformación preferida para la glucosa es el β -anómero ($\sim 65\%$), en la cual el grupo hidroxilo en el C-1 está orientado ecuatorialmente en el anillo. El β -anómero es la forma más estable de la glucosa, ya que todos los grupos hidroxilo, más voluminosos que el hidrógeno, están orientados ecuatorialmente en el plano del anillo para minimizar las interacciones estéricas. Los anómeros α y β de la glucosa pueden aislarse en su forma pura mediante cristalización selectiva a partir de disolventes acuosos y orgánicos. Poseen rotaciones ópticas diferentes, pero al cabo de unas horas en disolución acuosa se equilibran entre sí para formar una mezcla en equilibrio de 65:35 entre los anómeros $\beta:\alpha$. Estas diferencias en la estructura pueden parecer irrelevantes, pero, de hecho, algunas vías metabólicas utilizan un anómero y no el otro, y viceversa. Del mismo modo, aunque las configuraciones de fructopiranosa son las formas más importantes de la fructosa en solución acuosa, la mayor parte del metabolismo de la fructosa tiene lugar en la forma furanosa.

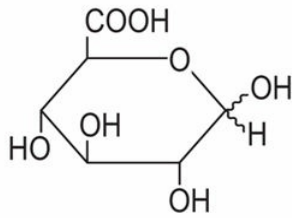
Además de las estructuras básicas de los azúcares recién descritas, en la [figura 3.4](#) se muestran otras estructuras de azúcares comunes. De ellas, los desoxiazúcares, los aminoazúcares y los azúcares ácidos se encuentran principalmente en estructuras oligoméricas o poliméricas en el organismo (p. ej., la ribosa en el ARN y la desoxirribosa en el ADN), o bien pueden encontrarse unidas a proteínas o lípidos para formar glucoconjugados (glucoproteínas o glucolípidos, respectivamente). **La glucosa es el único azúcar que se detecta en una cantidad significativa como azúcar libre (azúcar de la sangre) en el cuerpo.**



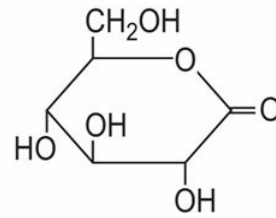
Ribosa



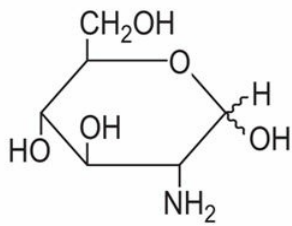
2-desoxirribosa



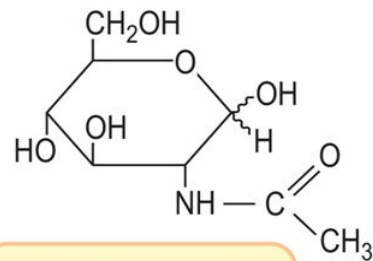
Ácido glucurónico



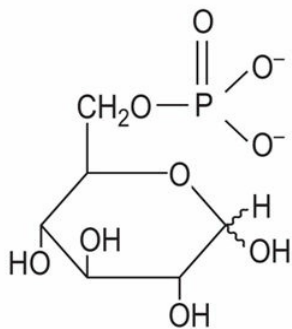
Ácido glucónico
(forma lactona)



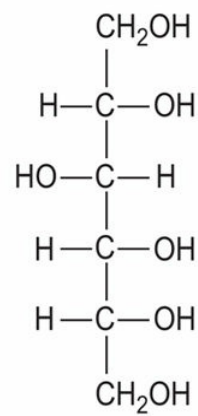
Glucosamina



N-acetilglucosamina



Glucosa-
6-fosfato



Sorbitol

FIG. 3.4 Ejemplos de diferentes tipos de azúcares presentes en los tejidos humanos.

Ribosa, la pentosa presente en el ARN; 2-desoxirribosa, la desoxipentosa presente en el ADN; ácido glucurónico, azúcar ácido formado por la oxidación del C-6 de la glucosa; ácido glucónico, azúcar ácido formado por la oxidación del C-1 de la glucosa, representado en la forma δ -lactona; glucosamina, un aminoazúcar; *N*-acetilglucosamina, un aminoazúcar acetilado; glucosa-6-fosfato, un éster fosfato de la glucosa, un producto intermediario del metabolismo de la glucosa; sorbitol, un poliol formado por la reducción de la glucosa.

Disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos

Los azúcares están unidos entre sí mediante enlaces glucosídicos para formar glucanos complejos

Los hidratos de carbono habitualmente se unen con otros hidratos de carbono mediante enlaces glucosídicos para formar disacáridos, trisacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los polisacáridos compuestos por un único azúcar se denominan homoglicanos, mientras que los que presentan composiciones complejas reciben el nombre de heteroglicanos. El nombre de las estructuras más complejas incluye no solo la denominación de los componentes azucarados, sino también la conformación del anillo de los azúcares, la configuración anomérica del enlace entre los azúcares, el punto de unión de un azúcar con otro y la naturaleza del átomo implicado en el enlace, normalmente un oxígeno o enlace *O*-glucosídico, a veces un nitrógeno o enlace *N*-glucosídico. En la [figura 3.5](#) se representa la estructura de varios disacáridos habituales de nuestra dieta: **lactosa** (azúcar de la leche), la **sacarosa** (azúcar de mesa), la **maltosa** y la **isomaltosa** (productos de la digestión del almidón), la celobiosa, que se obtiene de la hidrólisis de la **celulosa**, y el **ácido hialurónico**.

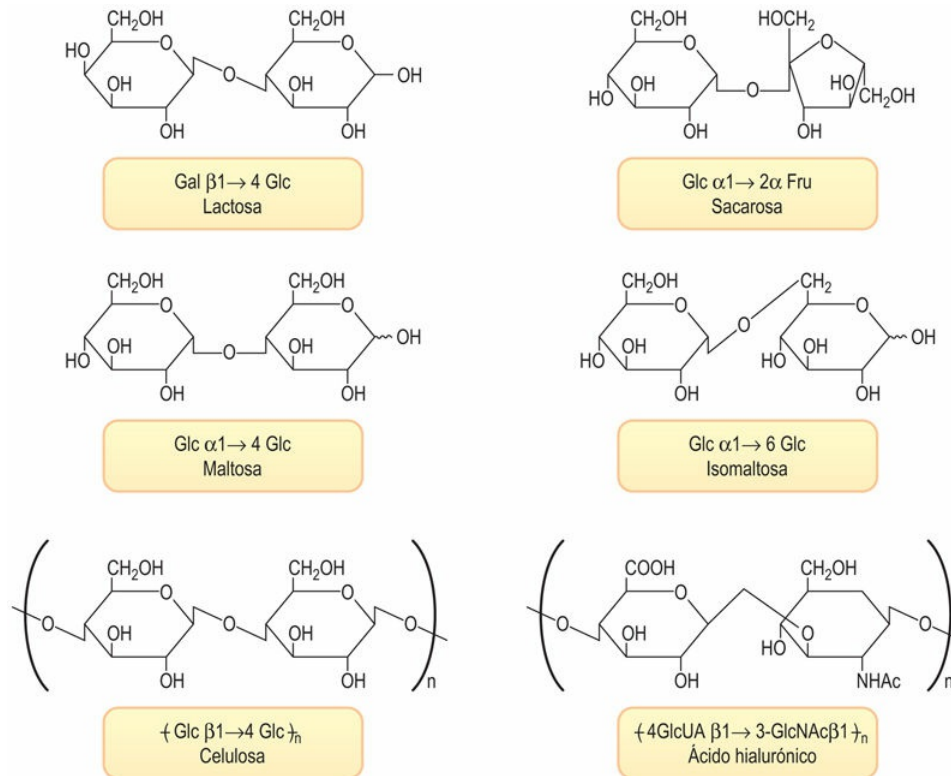


FIG. 3.5 Estructuras de disacáridos y polisacáridos comunes. Lactosa (azúcar de la leche); sacarosa (azúcar de mesa); maltosa e isomaltosa, disacáridos formados en la degradación del almidón, y unidades repetidas de disacáridos de celulosa (de la madera) y ácido hialurónico (de los discos vertebrales). Fru, fructosa; Gal, galactosa; Glc, glucosa; GlcNAc, N-acetilglucosamina; GlcUA, ácido glucurónico.

Las diferencias en los enlaces de los azúcares condicionan diferencias importantes en el metabolismo y la nutrición

La amilosa, uno de los componentes del **almidón**, es un glucano lineal con enlaces α -1 \rightarrow 4, mientras que la **celulosa** es un glucano lineal con enlaces β -1 \rightarrow 4. Estos dos polisacáridos difieren únicamente en el enlace anomérico entre las subunidades de glucosa, pero son moléculas muy distintas. El almidón forma una suspensión coloidal en agua, mientras que la celulosa es insoluble en agua; el almidón es pastoso, mientras que la celulosa es fibrosa; el almidón es digerible, mientras que los seres humanos no pueden digerir la celulosa; el almidón es rico en calorías, mientras que la celulosa es forraje.

Lípidos

Los lípidos se encuentran principalmente en tres compartimentos del cuerpo: el plasma, el tejido adiposo y las membranas biológicas

Esta introducción se centra en la estructura de los **ácidos grasos** (la forma más simple de los lípidos, localizados fundamentalmente en el plasma), los **triglicéridos** (la forma de almacenamiento de los lípidos, ubicados principalmente en el tejido adiposo) y los **fosfolípidos** (la clase principal de los lípidos de membrana en todas las células). Algunos esteroides, como el colesterol, y los glucoesfingolípidos se mencionan en el contexto de las membranas biológicas, pero estos lípidos y otros, como los plasmalógenos, los poliisoprenoides y los eicosanoides, se abordan con más detalle en capítulos posteriores.



Conceptos avanzados

Información contenida en los glucanos complejos

Los azúcares se unen entre sí mediante **enlaces glucosídicos** entre un carbono hemiacetal de un azúcar y el grupo hidroxilo de otro azúcar. Dos residuos de glucosa pueden unirse con varios enlaces diferentes (es decir, $\alpha 1,2$; $\alpha 1,3$; $\alpha 1,4$; $\alpha 1,6$; $\beta 1,2$; $\beta 1,3$; $\beta 1,4$; $\beta 1,6$; $\alpha, \alpha 1,1$; $\alpha, \beta 1,1$; $\beta, \beta 1,1$) para dar lugar a 11 disacáridos diferentes, cada uno de los cuales con propiedades químicas y biológicas distintas. Dos azúcares diferentes, como la glucosa y la galactosa, pueden unirse entre sí, como glucosa \rightarrow galactosa o galactosa \rightarrow glucosa, y estos dos disacáridos pueden tener un total de 20 isómeros diferentes.

Por el contrario, dos aminoácidos idénticos, como dos alaninas, solo pueden formar un dipéptido, alanil-alanina. Y dos aminoácidos diferentes (p. ej., alanina y glicina) solo pueden formar dos péptidos (p. ej., alanil-glicina y glicil-alanina). Como resultado de todo ello, los azúcares pueden aportar una gran cantidad de información química.

Como se expone en los capítulos 17-19, los hidratos de carbono unidos a proteínas y lípidos en la membrana celular pueden servir de señales de reconocimiento para las interacciones entre células y entre la célula y los patógenos.



Aplicaciones clínicas

Ensayo de reducción de azúcares para la glucosa sanguínea

Los ensayos originales para la determinación de la glucosa sanguínea medían la actividad reductora de la sangre. Estos ensayos funcionan porque la glucosa, a una concentración de 5mM, es la principal sustancia reductora en la sangre. Los ensayos de Fehling y Benedict utilizan soluciones alcalinas de sal cúprica. Con el calor, la glucosa se descompone oxidativamente, dando lugar a una mezcla compleja de ácidos orgánicos y aldehídos. La oxidación del azúcar reduce el ion cúprico (color azul verdoso) a ion cuproso (color rojo anaranjado) en solución. El color obtenido es directamente proporcional al contenido de glucosa de la muestra.

Los ensayos de reducción de azúcares no distinguen la glucosa de otros azúcares reductores, como la fructosa o la galactosa. En las enfermedades del metabolismo de la fructosa y la galactosa, como la intolerancia hereditaria a la fructosa o la galactosemia (v. cap. 21), estos análisis podrían arrojar resultados positivos, creando una falsa impresión de diabetes. La sacarosa y el ácido glucónico son azúcares no reductores (v. figs. 3.4 y 3.5) que carecen de grupo aldehído terminal y producen una reacción negativa en los ensayos de reducción de azúcares.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos existen en forma libre y como componentes de lípidos más complejos

Como se resume en la [tabla 3.2](#), la mayoría de los ácidos grasos son ácidos alcanóicos de cadena larga y lineal, normalmente de 16-18

carbonos. Pueden ser saturados o insaturados (estos últimos contienen entre uno y cinco enlaces dobles) y todos ellos tienen geometría *cis*. Los enlaces dobles no están conjugados, sino separados por grupos metileno.

Tabla 3.2

Estructura y punto de fusión de los ácidos grasos naturales que se encuentran en el organismo

Átomos de carbono		Fórmula química	Nombre sistemático	Nombre común	Punto de fusión (°C)
Ácidos grasos saturados					
12	12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	<i>n</i> -dodecanoico	Láurico	44
14	14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	<i>n</i> -tetradecanoico	Mirístico	54
16	16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	<i>n</i> -hexadecanoico	Palmitico	63
18	18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	<i>n</i> -octadecanoico	Esteárico	70
20	20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	<i>n</i> -eicosanoico	Araquidico	77
Ácidos grasos insaturados					
16	16:1; ω -7, Δ^0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		Palmitoleico	-0,5
18	18:1; ω -9, Δ^0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$		Oleico	13
18	18:2; ω -6, $\Delta^9,12$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		Linoleico	-5
18	18:3; ω -3, $\Delta^9,12,15$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$		Linolénico	-11
20	20:4; ω -6, $\Delta^5,8,11,14$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$		Araquidónico	-50

En los ácidos grasos insaturados, la designación « ω » indica la localización del primer enlace doble desde el extremo metil de la molécula; los superíndices de Δ indican las localizaciones de los enlaces dobles desde el extremo carboxilo de la molécula. Los ácidos grasos insaturados representan aproximadamente dos tercios de todos los ácidos grasos del cuerpo; el oleato y el palmitato representan aproximadamente la mitad y un cuarto del total de ácidos grasos, respectivamente.

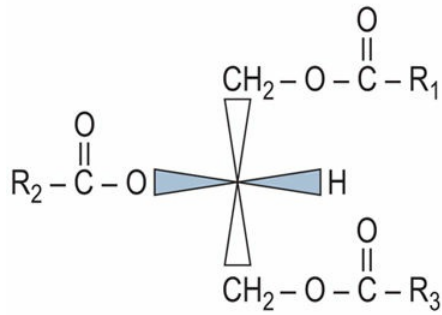
Los ácidos grasos con un único enlace doble se denominan monoinsaturados, y aquellos con dos o más enlaces dobles son ácidos grasos poliinsaturados. Estos últimos suelen clasificarse en dos grupos, **ácidos grasos ω -3** y **ácidos grasos ω -6**, en función de que el primer enlace doble aparezca a 3 o 6 carbonos desde el grupo metilo terminal. El punto de fusión de los ácidos grasos, al igual que el de

lípidos más complejos, aumenta con la longitud de la cadena del ácido graso, pero disminuye con el número de enlaces dobles. Los **enlaces dobles cis** dan lugar a un acodamiento en la estructura lineal de la cadena del ácido graso, interfiriendo en su empaquetamiento, por lo que necesitan una temperatura de congelación más baja (es decir, su punto de fusión es más bajo).

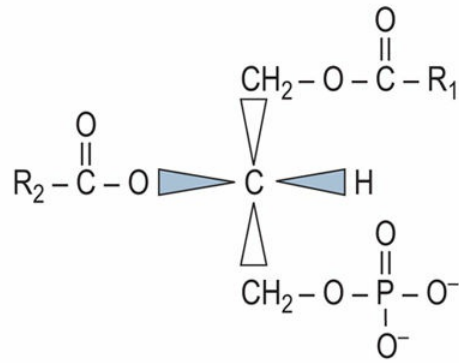
Triacilgliceroles (triglicéridos)

Los triglicéridos son la forma de almacenamiento de los lípidos en el tejido adiposo

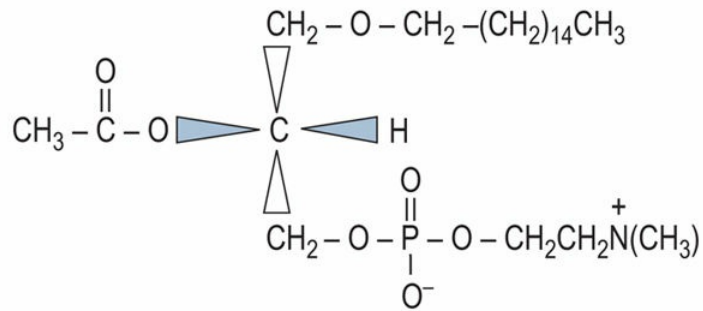
Los ácidos grasos en los tejidos vegetales y animales se encuentran normalmente en forma de ésteres de glicerol formando un triacilglicerol (triglicérido) ([fig. 3.6](#)), ya sea en forma de aceites (líquido) o grasas (sólido). En los seres humanos, los triglicéridos se almacenan en estado sólido en el tejido adiposo en forma de grasa. Son degradados a glicerol y ácidos grasos en respuesta a señales hormonales y posteriormente se liberan al plasma para ser metabolizados en otros tejidos, sobre todo en el músculo y el hígado. El enlace éster de los triglicéridos y otros glicerolípidos se hidroliza fácilmente *in vitro* mediante una base fuerte, como NaOH, dando lugar a glicerol y ácidos grasos libres. Este proceso se conoce como **saponificación**; uno de los productos de la misma, la sal sódica del ácido graso, es el jabón.



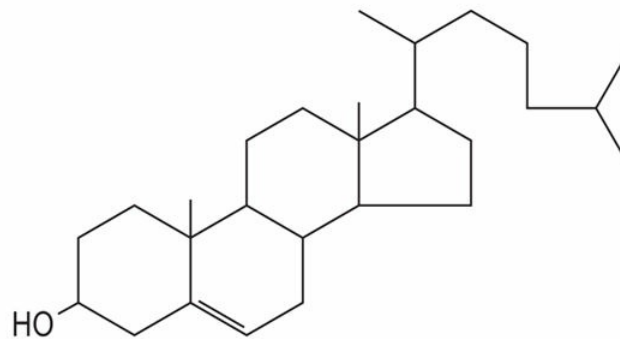
Triglicérido



Ácido fosfatídico



Factor activador
plaquetario (PAF)



Colesterol

FIG. 3.6 Estructura de 4 lípidos con funciones biológicas notablemente diferentes.

Los triglicéridos son grasas de almacenamiento. El ácido fosfatídico es

un precursor metabólico de los triglicéridos y los fosfolípidos (v. fig. 3.7). El factor activador de las plaquetas, un mediador de la inflamación, es un fosfolípido inusual, con un alcohol lipídico en lugar de un lípido esterificado en la posición *sn*-1, un grupo acetil en la posición *sn*-2 y fosforilcolina esterificada en la posición *sn*-3. El colesterol es menos polar que los fosfolípidos; el grupo hidroxilo tiende a estar sobre la superficie de la membrana, mientras que el sistema policíclico se intercala entre las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos.

El glicerol carece de un carbono asimétrico o quiral, pero la numeración está estandarizada mediante el sistema de numeración estereoquímica (*sn*), que coloca el grupo hidroxilo del C-2 a la izquierda; así, todos los glicerolípidos proceden del L-glicerol (v. fig. 3.6). Los triglicéridos aislados a partir de fuentes naturales no son compuestos puros, sino mezclas de moléculas con diferente composición de ácidos grasos (p. ej., 1-palmitoil, 2-oleoil, 3-linoleoil-L-glicerol) donde la distribución y el tipo de los ácidos grasos varía de una molécula a otra. Por ello, las grasas están formadas por una mezcla de muchos triglicéridos diferentes.



Conceptos avanzados

¿Mantequilla o margarina?

Los nutricionistas siguen debatiendo sobre los beneficios que aporta a la salud añadir mantequilla o margarina a los alimentos. La mantequilla es rica en colesterol y triglicéridos con ácidos grasos saturados; ambos constituyen factores de riesgo dietéticos para la aterosclerosis. La margarina no contiene colesterol y es más rica en ácidos grasos insaturados.

Sin embargo, los ácidos grasos insaturados de la margarina son, principalmente, ácidos grasos *trans* antinaturales formados durante la hidrogenación parcial de aceites vegetales. Al igual que los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos *trans* son aterogénicos, lo cual sugiere que el consumo de mantequilla y de margarina conlleva riesgos comparables. Este debate se complica por el hecho de que las diferentes variantes de margarinas, como las blandas para untar o las

de bloques duros, varían notablemente en su contenido de ácidos grasos *trans*. Los aceites con hidrogenación parcial son más estables al calor que los aceites naturales; necesitan cambiarse con menos frecuencia cuando se utilizan en una freidora. A pesar de que su precio es superior, las industrias alimentarias y de abastecimiento de alimentos han ido decantándose gradualmente hacia el uso de aceites naturales, ricos en ácidos grasos insaturados y sin ácidos grasos *trans*, para cocinar y hornear.

Fosfolípidos

Los fosfolípidos son los lípidos más importantes en las membranas biológicas

Los fosfolípidos son lípidos polares derivados del ácido fosfatídico (1,2-diacil-glicerol-3-fosfato) (v. [fig. 3.6](#)). Al igual que los triglicéridos, los glicerofosfolípidos contienen diferentes ácidos grasos en las posiciones *sn-1* y *sn-2*, pero la posición *sn-3* está ocupada por fosfato esterificado con un compuesto amino. El fosfato actúa formando un puente diéster, que une el diacilglicérido a un compuesto polar nitrogenado, siendo los más frecuentes la colina, la etanolamina y la serina ([fig. 3.7](#)). La fosfatidilcolina (**lecitina**), por ejemplo, suele contener ácido palmítico o ácido esteárico en su posición *sn-1* y un ácido graso insaturado de 18 carbonos (p. ej., oleico, linoleico o linolénico) en su posición *sn-2*. La fosfatidiletanolamina (cefalina) suele tener un ácido graso poliinsaturado de una cadena más larga en la posición *sn-2*, como el ácido araquidónico. Estos lípidos complejos contribuyen a cargar las membranas biológicas ([fig. 3.8](#)): la fosfatidilserina y el fosfatidilinositol son aniónicos, mientras que la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina son iones dipolares a pH fisiológico y no tienen una carga neta. En capítulos posteriores se describe una serie de estructuras fosfolípicas con funciones especiales.

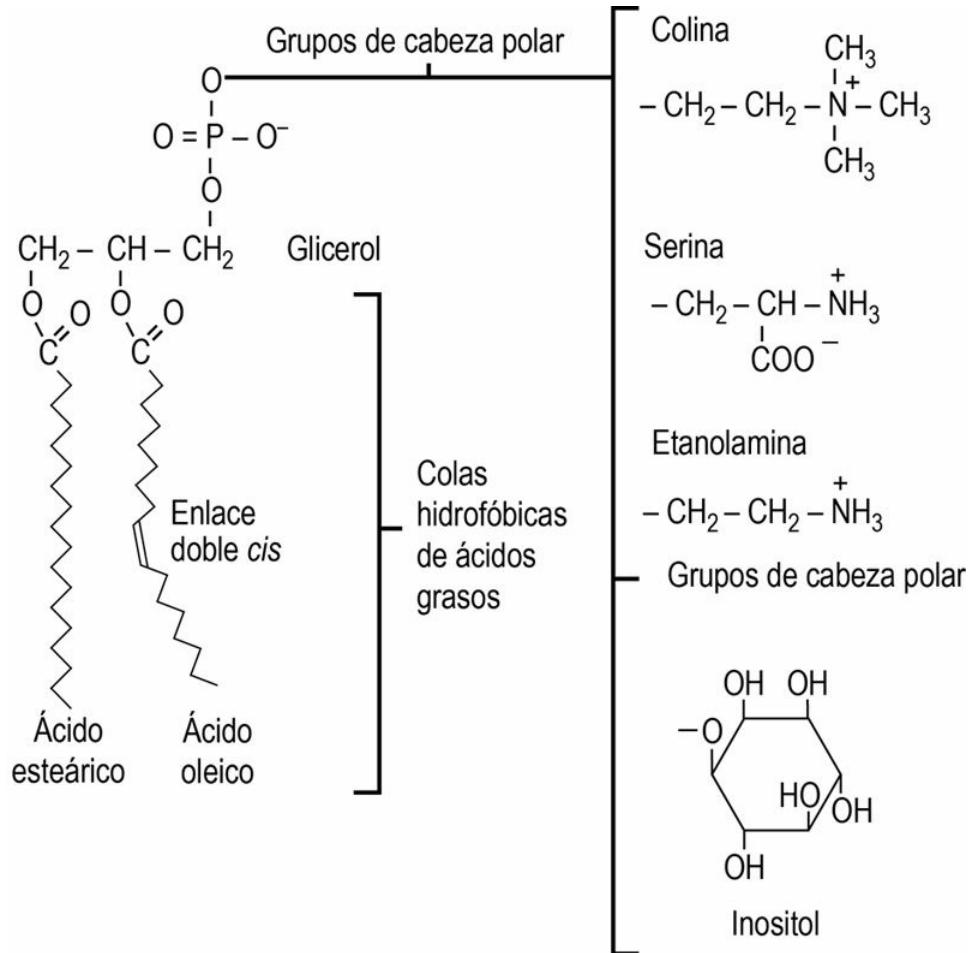


FIG. 3.7 Estructura de los principales fosfolípidos de las membranas celulares animales.

Fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol.

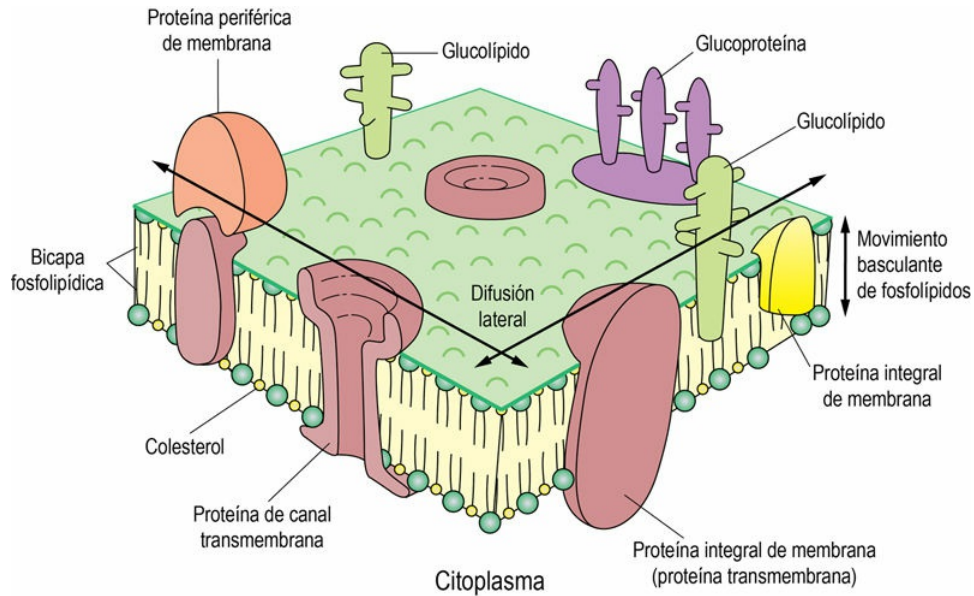


FIG. 3.8 Modelo de mosaico fluido de la membrana plasmática. En este modelo, las proteínas están incrustadas en una bicapa fluida de fosfolípidos; algunas están en una superficie (periféricas) y otras atraviesan la membrana (transmembrana). Los hidratos de carbono, unidos covalentemente a algunas proteínas y lípidos, no se encuentran en todas las membranas subcelulares (p. ej., en las membranas mitocondriales). En la membrana plasmática se localizan casi exclusivamente en la superficie externa de la célula.

Los fosfolípidos forman estructuras laminares espontáneamente cuando se dispersan en solución acuosa y, en condiciones adecuadas, se organizan en estructuras extendidas de doble capa, no solo en estructuras laminares, sino también en estructuras vesiculares denominadas **liposomas**. El liposoma es un modelo para la estructura de una membrana biológica, una bicapa de lípidos polares con sus caras polares hacia el medio acuoso y las cadenas de ácidos grasos enterradas en el interior hidrofóbico y oleoso de la membrana. La superficie membranosa del liposoma es una estructura plegable, móvil y flexible a la temperatura corporal.



Conceptos avanzados

Factor de activación plaquetario e hipersensibilidad

El factor de activación plaquetario (PAF) (v. fig. 3.6) contiene un

grupo acetilo en el carbono 2 del glicerol y un grupo éter alquilo saturado de 18 carbonos unido al grupo hidroxilo en el carbono 1, en lugar de los ácidos grasos de cadena larga habituales de la fosfatidilcolina. Es uno de los mediadores principales de las reacciones de hipersensibilidad, de las reacciones inflamatorias agudas y del shock anafiláctico, e influye sobre las propiedades de permeabilidad de las membranas aumentando la agregación plaquetaria y originando cambios cardiovasculares y pulmonares, como edema e hipotensión.

En las personas alérgicas, las células implicadas en la respuesta inmunitaria se encuentran recubiertas de moléculas de inmunoglobulina E (IgE) específicas para un antígeno o un alérgeno concretos, como el polen o el veneno de insectos. Cuando dichos individuos vuelven a exponerse a ese antígeno, se forman complejos entre el antígeno y la IgE sobre la superficie de las células inflamatorias, activando la síntesis y la liberación del PAF.

Las membranas biológicas contienen también otro lípido anfipático importante: el colesterol, una molécula hidrofóbica rígida y plana con un grupo polar hidroxilo (v. [fig. 3.6](#)). El colesterol se encuentra en todas las membranas biológicas y actúa como modulador de la fluidez de la membrana. A temperaturas más bajas interfiere en las asociaciones entre las cadenas de ácidos grasos y aumenta la fluidez, y a temperaturas más altas tiende a limitar el desorden y disminuye la fluidez. De este modo, las mezclas de colesterol y fosfolípidos tienen propiedades intermedias entre los estados de gel y de cristal líquido de los fosfolípidos puros; forman estructuras membranosas estables pero flexibles.

Estructura de las membranas biológicas

Las células eucariotas poseen una membrana plasmática y membranas intracelulares que definen compartimentos con funciones especializadas

Las membranas celulares y las de los orgánulos presentan diferencias en su composición de proteínas y lípidos ([tabla 3.3](#)). Además de los principales fosfolípidos descritos en la [figura 3.7](#), otros lípidos de membrana importantes son la cardiolipina, los esfingolípidos (esfingomielina y glucolípidos) y el colesterol, que se describen con más detalle en capítulos posteriores. La cardiolipina (difosfatidil glicerol) es un componente importante de la membrana interna mitocondrial, mientras que la esfingomielina, la fosfatidilserina y el colesterol son muy abundantes en la membrana plasmática (v. [tabla 3.3](#)). Algunos lípidos están distribuidos asimétricamente en la membrana; por ejemplo, la fosfatidilserina (PS) y la fosfatidiletanolamina (PE) son abundantes en el interior de la membrana de los eritrocitos, mientras que la fosfatidilcolina (PC) y la esfingomielina lo son en el exterior. La proporción entre proteínas y lípidos difiere también entre las distintas membranas biológicas, desde un 80% (peso seco) de lípidos en la vaina de mielina que aísla las células nerviosas hasta aproximadamente un 20% de lípidos en la membrana interna de las mitocondrias. Los lípidos influyen en la estructura de la membrana, en la actividad de las enzimas y sistemas de transporte de membrana, y en la función de la membrana en procesos como el reconocimiento celular y la transducción de señal. La exposición de la fosfatidilserina en la capa externa de la membrana plasmática de los eritrocitos incrementa la adherencia de la célula a la pared vascular y constituye una señal para el reconocimiento y la fagocitosis que realizan los macrófagos en su función mediadora del recambio de los eritrocitos en el bazo.

Tabla 3.3

Composición de fosfolípidos de las membranas de los orgánulos de hígado de rata

	Mitochondrias	Microsomias	Lisosomas	Membrana plasmática	Membrana nuclear	Membrana de Golgi
Cardiolipina	18	1	1	1	4	1
Fosfatidiletanolamina	35	22	14	23	13	20
Fosfatidilcolina	40	58	40	39	55	50
Fosfatidilinositol	5	10	5	8	10	12
Fosfatidilserina	1	2	2	9	3	6
Ácido fosfatídico	–	1	1	1	2	<1
Esfingomielina	1	1	20	16	3	8
Fosfolípidos (mg/mg proteína)	0,18	0,37	0,16	0,67	0,50	0,83
Colesterol (mg/mg proteína)	<0,01	0,01	0,04	0,13	0,04	0,08

En esta tabla se muestra la composición de fosfolípidos (%) de varias membranas de orgánulos, junto con las proporciones de peso de los fosfolípidos y el colesterol respecto a las proteínas.

Modelo de mosaico fluido

El modelo de mosaico fluido describe las membranas celulares como bicapas de lípidos flexibles con proteínas incrustadas

El modelo estructural de las membranas biológicas más aceptado es el modelo de mosaico fluido propuesto por Singer y Nicolson en 1972. En este modelo se representa la membrana como una doble capa pseudofluida de fosfolípidos donde se incrustan otros lípidos y proteínas (v. [fig. 3.8](#)). Como sucede en los liposomas, los grupos de fosfolípidos con cabezas polares están expuestos en las superficies externas de la membrana, de modo que las cadenas de ácidos grasos quedan orientadas hacia el interior de la membrana. Los lípidos y las proteínas de la membrana se mueven fácilmente sobre la superficie de

la membrana (difusión lateral), pero rara vez hay un movimiento basculante de los lípidos entre las capas interna y externa de la bicapa sin la ayuda de la flipasa, una enzima de membrana.

Las proteínas de membrana se clasifican en proteínas integrales (intrínsecas) o periféricas (extrínsecas). Las primeras están incrustadas profundamente en la bicapa lipídica y algunas de ellas atraviesan la membrana varias veces (**proteínas transmembrana**) y poseen segmentos polipeptídicos internos y externos que participan en procesos reguladores. Por el contrario, las proteínas periféricas de membrana están unidas a lípidos de la membrana y/o a proteínas integrales de membrana (v. [fig. 3.8](#)); pueden eliminarse de la membrana mediante agentes desnaturalizantes suaves, como la urea o un detergente neutro, sin destruir la integridad de la membrana. Por el contrario, las proteínas integrales y transmembrana solo pueden eliminarse de ella mediante tratamientos que disuelvan los lípidos de la membrana y que destruyan su integridad. La mayoría de los segmentos transmembrana de proteínas integrales de membrana forman hélices α . Están compuestas principalmente por residuos aminoácidos con cadenas laterales apolares; bastan aproximadamente 20 residuos aminoácidos que formen 6-7 giros α -helicoidales para atravesar una membrana de 5nm de grosor (50 Å). Los dominios transmembrana interaccionan entre sí y con las colas hidrofóbicas de moléculas de los lípidos, formando a menudo estructuras complejas como los canales implicados en los procesos de transporte iónico (v. [fig. 3.8](#) y [cap. 4](#)).

Las membranas mantienen la integridad estructural, los procesos de reconocimiento celular y las funciones de transporte de la célula

Cada vez hay más pruebas de que numerosas proteínas de membrana poseen una movilidad limitada y permanecen ancladas en su sitio al estar enlazadas a proteínas del citoesqueleto. Las subestructuras de membrana, denominadas balsas lipídicas (*lipid rafts*), delimitan regiones de las membranas con una composición y función especializadas. También hay regiones de la membrana que están

enriquecidas en determinados fosfolípidos, y que intervienen en la endocitosis y en la unión con las células adyacentes. Sin embargo, la fluidez es esencial para la función de la membrana y para la viabilidad celular. Por ejemplo, cuando las bacterias se transfieren a entornos con menor temperatura, responden aumentando el contenido de ácidos grasos insaturados en los fosfolípidos de la membrana, gracias a lo cual se reduce la temperatura de fusión/congelación y se mantiene la fluidez de la membrana a baja temperatura. La membrana actúa, además, como mediador en la transferencia de información y de moléculas entre el exterior y el interior de la célula, como el reconocimiento celular, los procesos de transducción de señales y el transporte de metabolitos e iones. La fluidez es esencial para estas funciones. En conjunto, cuando se observan al microscopio, las membranas celulares tienen un aspecto estático, pero son estructuras flexibles, reactivas y bien organizadas. De hecho, el aspecto microscópico es parecido al de una fotografía de alta velocidad de un acontecimiento deportivo; puede tener un aspecto apacible, pero en su interior tienen lugar gran cantidad de procesos.



Conceptos avanzados

Parches de membrana

Aunque el modelo de mosaico fluido es básicamente correcto, se sabe que hay regiones de la membrana con composiciones específicas de proteínas y lípidos. Las **caveolas**, que son invaginaciones de la membrana plasmática de 50 a 100nm, y las balsas lipídicas (*lipid rafts*) son parches de membrana (microdominios) de gran importancia para la transducción de las señales y la endocitosis. Estos parches cuentan con una gran cantidad de colesterol y esfingolípidos, y la interacción de las colas de los largos ácidos grasos saturados de los esfingolípidos con el colesterol consigue estabilizar el entorno fluido.

Estos parches son resistentes a la solubilización en detergente y presentan una alta densidad de flotación en la centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa. Algunos patógenos, como virus, parásitos, bacterias e incluso toxinas bacterianas, pueden acceder al

interior de las células del huésped uniéndose a componentes específicos de las caveolas. Algunos ejemplos clásicos de parches con un alto contenido de una proteína concreta son la membrana púrpura de *Halobacterium halobium*, que contiene bacteriorrodopsina, y las uniones comunicantes o en hendidura que contienen conexina. La bacteriorrodopsina es una bomba de protones impulsada por la luz que genera un gradiente de concentración de H^+ a través de la membrana bacteriana, proporcionando energía para la captación de nutrientes para el crecimiento bacteriano. Las **uniones comunicantes o en hendidura (*gap junctions*)** entre células musculares uterinas aumentan notablemente durante las últimas etapas del embarazo. Proporcionan canales de alta capacidad entre las células y permiten una contracción coordinada del útero durante el parto.



Conceptos avanzados

Proteínas de membrana de anclaje

Los movimientos laterales de ciertas proteínas de membrana están limitados por su fijación a conjuntos macromoleculares en el interior (citoesqueleto) y/o el exterior (matriz extracelular) de la célula y, en algunos casos, a las proteínas de membrana de células adyacentes (p. ej., en las uniones estrechas entre células epiteliales).

La difusión lateral de proteínas de membrana integrales eritrocitarias, la banda 3 (un transportador aniónico) y la glucoforina, está limitada por la interacción indirecta con la espectrina, una proteína del citoesqueleto, a través de la anquirina y las proteínas de la banda 4.1, respectivamente. Dichas interacciones son tan fuertes que limitan la difusión lateral de la banda 3. Los defectos genéticos de la espectrina dan lugar a la aparición de esferocitosis hereditaria y eliptocitosis, enfermedades que se caracterizan por una alteración de la morfología de los eritrocitos. La mutación de la anquirina afecta a la localización de las proteínas de la membrana plasmática en el músculo cardíaco, dando lugar a arritmias cardíacas, un factor de riesgo de muerte súbita.

Aprendizaje activo

1. Comparar el valor calórico del almidón y de la celulosa. Explicar la diferencia.
2. Explicar por qué disacáridos como la lactosa, la maltosa y la isomaltosa son azúcares reductores, pero la sacarosa no.
3. ¿Qué indica el índice de yodo de un lípido acerca de su estructura?
4. Revisar el proceso industrial de elaboración de los jabones.
5. Revisar la historia de los modelos para las membranas biológicas. ¿Cuáles son las limitaciones del modelo original de Singer-Nicolson?

Resumen

Después del capítulo anterior sobre aminoácidos y proteínas, en este capítulo se proporciona una base más amplia para estudios futuros de bioquímica, introduciendo las características estructurales básicas y las propiedades físicas y químicas de dos combustibles de origen alimenticio y componentes estructurales fundamentales, los hidratos de carbono y los lípidos.

- Los hidratos de carbono son polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas; existen fundamentalmente en formas cíclicas unidas entre sí por enlaces glucosídicos.
- La glucosa es el único monosacárido que existe en el cuerpo en forma libre.
- La lactosa y la sacarosa son disacáridos importantes de la dieta.
- El almidón, la celulosa y el glucógeno son importantes polímeros homogluicanos de la glucosa.
- Los hidratos de carbono pueden unirse a proteínas y a lípidos para formar glucoconjugados, conocidos como glucoproteínas y glucolípidos.
- Los lípidos son compuestos hidrofóbicos que normalmente contienen ácidos grasos esterificados con glicerol.
- Los ácidos grasos son ácidos alcanoicos de cadena larga; los ácidos grasos insaturados contienen uno o más enlaces dobles *cis*, que disminuyen el punto de fusión (congelación) de los lípidos.
- Los triglicéridos (triacilgliceroles) son la forma de almacenamiento de los lípidos en el tejido adiposo.
- Los fosfolípidos son lípidos anfipáticos presentes en las membranas biológicas; contienen un fosfodiéster en el C-3 del glicerol, uniendo un diglicérido a un compuesto amino, frecuentemente colina, etanolamina o serina.
- El modelo de mosaico fluido describe el papel crucial de los fosfolípidos, de las proteínas integrales y de membrana, y de

otros lípidos en la estructura y función de las membranas biológicas.

- Las membranas biológicas acotan las funciones celulares a diferentes compartimentos, además de actuar como mediadoras en el transporte de iones y metabolitos, en el reconocimiento celular, en la transducción de señales y en los procesos electroquímicos implicados en la bioenergética, la transmisión nerviosa y la contracción muscular.

Lecturas recomendadas

Brand-Miller J, Buyken AE. The glycemic index issue. *Current Opinion in Lipidology*. 2012;23:62–67.

Goñi FM. The basic structure and dynamics of cell membranes: An update of the Singer-Nicolson model. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1838:1457–1476.

Jambhekar SS, Breen P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations ii: Solubilization, binding constant, and complexation efficiency. *Drug Discovery Today*. 2016;21:363–368.

Mensink MA, Frijlink HW, Van Der Voort MK, et al. Inulin, a flexible oligosaccharide i: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydrate Polymers*. 2015;130:405–419.

Taubes G. *Good calories, bad calories: Fats, carbs, and the controversial science of diet and health*. New York, NY: Anchor Books; 2008.

Páginas web de interés

Hidratos de carbono:

<http://faculty.chemeketa.edu/lemme/CH%20123/Self-Tests/Carbohydrates.pdf>

<http://home.earthlink.net/~dayvdanls/ReviewCarbos.htm>

<http://mcat-review.org/carbohydrates.php>

<http://www.biology-pages.info/C/Carbohydrates.html>

Lípidos:

<https://themedicalbiochemistrypage.org/lipids.php>

<http://kitchendoctor.com/essays/soap.php>

Abreviaturas

Fru Fructosa

Gal Galactosa

GlcNAc N-acetilglucosamina

GlcNH₂ Glucosamina

GlcUA Ácido glucurónico

Glc Glucosa

PC Fosfatidilcolina

PE Fosfatidiletanolamina

PS Fosfatidilserina

CAPÍTULO 4

Membranas y transporte

John W. Baynes

Masatomo Maeda

Resumen

La mayor parte de la energía del metabolismo se utiliza para impulsar los procesos de transporte que mantienen los gradientes iónicos y metabólicos en los nervios y los músculos, así como en las mitocondrias de todos los tejidos. El transporte está controlado por proteínas transmembrana (transportadores, canales y poros). El transporte puede ser pasivo, que no consume energía, pero la mayoría del transporte es activo y dependiente del ATP de forma directa o indirecta, y utiliza la energía para desplazar los sustratos en contra de un gradiente de concentración. Al igual que las enzimas, los transportadores son muy específicos de los sustratos y responden a una cinética de saturación. Los transportadores activos primarios utilizan el ATP para impulsar el transporte; los transportadores activos secundarios obtienen su energía a partir de un gradiente electroquímico (potencial de membrana) generado por un proceso de transporte activo primario. El transporte puede ser unidireccional (uniporte), involucrar el cotransporte de dos sustratos (simporte) o consistir en el movimiento de sustratos en direcciones opuestas (antiporte). Los transportadores son el objetivo de muchos medicamentos habituales; por ejemplo, los antidiabéticos estimulan la secreción de insulina y los antihipertensivos, como los antagonistas de los canales de Ca^{2+} , reducen la potencia de la contracción del músculo cardíaco.

Palabras clave

Antagonistas de los canales del calcio

ATPasa

ATPasa de tipo F, V y P

Canal iónico

Conexina

Control de apertura por ligando

Control de apertura por voltaje

Difusión facilitada

Enfermedad de Menke

Enfermedad de Wilson

Fibrosis quística

Gradiente electroquímico

Ionóforo

K_t

Na^+/K^+ -ATPasa

Poros

$T_{máx}$

Translocasa

Transportador cassette de unión a ATP (*ATP-binding cassette*) (ABC)

Transportadores de glucosa

Transporte activo, primario y secundario

Transporte pasivo

Unión en hendidura

Uniporte, simporte, antiporte

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir las características básicas de los procesos de transporte, incluida la función de los transportadores, los canales de membrana y los poros.
- Diferenciar los procesos de transporte activos de los pasivos.
- Diferenciar entre los procesos de transporte activos primarios y secundarios.
- Describir los rasgos característicos de los transportadores de glucosa, los procesos de transporte dependientes de ATP y los sistemas de transporte acoplados.
- Describir los procesos de transporte de iones y metabolitos en tejidos específicos, como el transporte de hidratos de carbono en el intestino, el transporte de protones en el estómago y el transporte de Ca^{2+} en el músculo cardíaco y

esquelético.

- Reconocer las diversas enfermedades características que se desarrollan como consecuencia de defectos en el transporte de membrana.
-

Introducción

Las membranas biológicas no son rígidas o impermeables, sino que son estructuras muy móviles y dinámicas

La membrana plasmática es el guardián de la célula; se trata de una estructura fluida, pero también forma una sólida barrera hidrofóbica en la superficie celular (v. [cap. 3](#)). No solo controla el acceso y transporte de los iones inorgánicos, las vitaminas y los nutrientes, sino también la entrada de fármacos y la excreción de los productos de desecho. Las proteínas integrales transmembrana desempeñan importantes funciones en el transporte de moléculas a través de la membrana y, con frecuencia, mantienen los gradientes de concentración a través de las membranas; las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} en el citoplasma se mantienen en ~ 140 , 10 y 10^{-4} mmol/l, respectivamente, por las proteínas transportadoras, mientras que las externas (en la sangre) son de ~ 5 , 145 y $1-2$ mmol/l, respectivamente. La fuerza impulsora del transporte de iones y el mantenimiento de los gradientes de iones es proporcionada, de forma directa o indirecta, por el ATP (adenosina trifosfato) y, de hecho, la mayor parte de la energía del metabolismo se utiliza para impulsar los procesos de transporte que mantienen los gradientes de iones y metabolitos a través de las membranas neuronales y musculares, así como en las mitocondrias de todos los tejidos. Las propiedades de transporte de las membranas se ilustrarán mediante diversos ejemplos significativos.

Tipos de procesos de transporte

Difusión simple a través de la bicapa fosfolipídica

Algunas moléculas pequeñas y neutras pueden atravesar las membranas biológicas mediante difusión simple

Las moléculas pequeñas y apolares (p. ej., O₂, CO₂ y N₂) y las moléculas polares no cargadas (p. ej., urea, etanol y ácidos orgánicos de bajo peso molecular) se desplazan a través de las membranas por difusión simple y sin la ayuda de proteínas de membrana (tabla 4.1 y fig. 4.1A). La dirección del movimiento neto de estas moléculas es siempre «cuesta abajo» y a favor del gradiente de concentración, desde una concentración alta a una baja, hacia el estado de equilibrio.

Tabla 4.1

Sistemas de transporte de las membranas biológicas

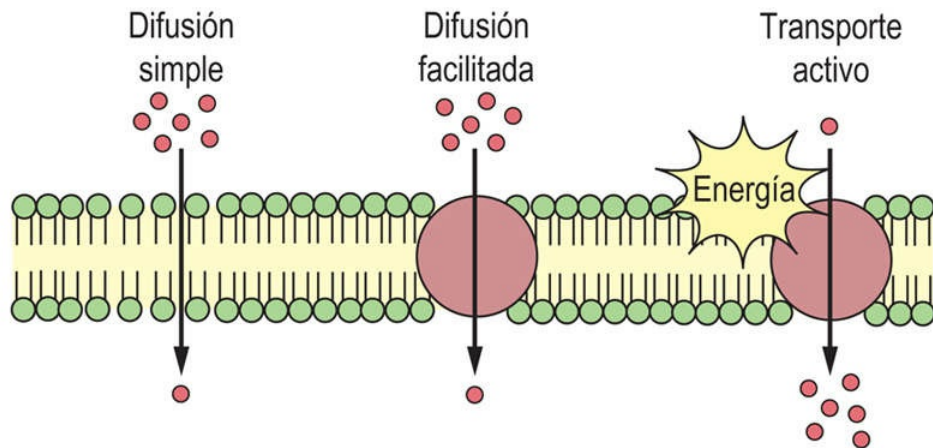
Tipo		Ejemplo	Proteína de transporte	Acoplamiento energético	Especificidad	Saturabilidad	Velocidad (moléculas/proteínas de transporte)
Difusión o transporte pasivo	Difusión simple		-	-	-	-	
	Difusión facilitada		+	-	+	+	
	Transportador	GLUT-1-5					~10 ²
	Canal	H ₂ O, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻					10 ⁷ -10 ⁹
Transporte activo	Primario	Bombas de protones	+	+	+	+	10 ² -10 ⁴
	Secundario	Transportadores ABC	+	+	+	+	10 ³ -10 ⁷
	Simportador	SGLT 1, 2, aminoácidos neutros					
	Antiportador	Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ , Na ⁺ /Ca ²⁺ , Na ⁺ /H ⁺					
	Uniportador	Glutamato					

Los sistemas de transporte se clasifican según el papel de las proteínas de transporte y el

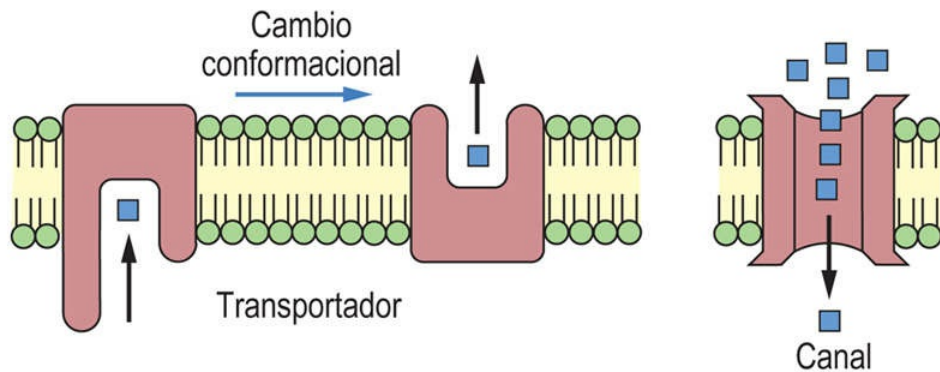
acoplamiento de energía.

* El antiportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ constituye una excepción a los sistemas de transporte activo secundarios, ya que su velocidad de transporte es elevada, a 10^5 moléculas/proteína(s) de transporte.

A Transporte y acoplamiento de energía



B Transportadores y canales



C Número de solutos y dirección

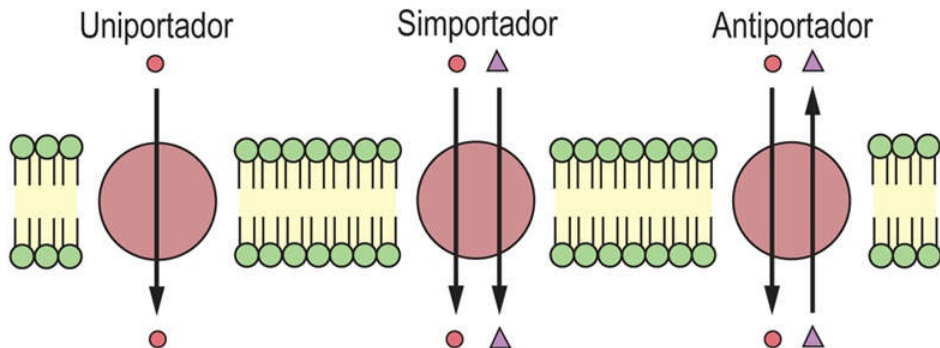


FIG. 4.1 Diversos modelos de movimiento de solutos a través de las membranas.

La hidrofobicidad de las moléculas es un requisito importante para que la difusión simple tenga lugar a través de la membrana, puesto que el interior de la doble capa de fosfolípidos también es hidrofóbico (v. [cap. 3](#)). De hecho, la velocidad de transporte de las moléculas pequeñas está estrechamente relacionada con su **coeficiente de partición** entre el aceite y el agua.

Aunque las moléculas de agua pueden ser transportadas mediante difusión simple, las proteínas de los canales (v. más adelante) controlan el movimiento del agua a través de la mayoría de membranas, especialmente en el riñón, para concentrar la orina. La mutación en un gen de la proteína del canal del agua (acuaporina-2) provoca diuresis en ciertos pacientes con **diabetes insípida nefrogénica**, una enfermedad caracterizada por una diuresis excesiva, aunque sin la hiperglucemia característica de la diabetes mellitus (v. [cap. 35](#)).

Transporte mediado por proteínas de membrana

El transporte de moléculas más grandes a través de las membranas biológicas necesita proteínas de membrana

El transporte de moléculas más grandes y polares, como los aminoácidos o los azúcares, hacia el interior de la célula requiere la implicación de proteínas de membrana conocidas como **transportadores**, denominadas también portadores, **permeasas**, **translocasas** o proteínas transportadoras. Los transportadores son tan específicos como las enzimas para sus sustratos y funcionan por uno de los dos mecanismos siguientes: **difusión facilitada** o **transporte activo**. La difusión facilitada cataliza el movimiento de un sustrato a través de la membrana a favor de un gradiente de concentración y no precisa energía. En cambio, el transporte activo es un proceso en el que los sustratos son transportados a contracorriente, en contra de su

gradiente de concentración. El transporte activo debe estar acoplado a una reacción que produzca energía (v. fig. 4.1A).



Conceptos avanzados

Antibióticos y permeabilidad de membrana

Los antibióticos actúan como **ionóforos** y aumentan la permeabilidad de las membranas a iones específicos; los efectos bactericidas de los ionóforos se atribuyen a un trastorno de los sistemas de transporte de iones de las membranas bacterianas. Los ionóforos facilitan el movimiento neto de iones a favor de sus gradientes de concentración. Existen dos clases de ionóforos: los portadores iónicos móviles (o «portadores enjaulados») y los formadores de canales (fig. 4.2).

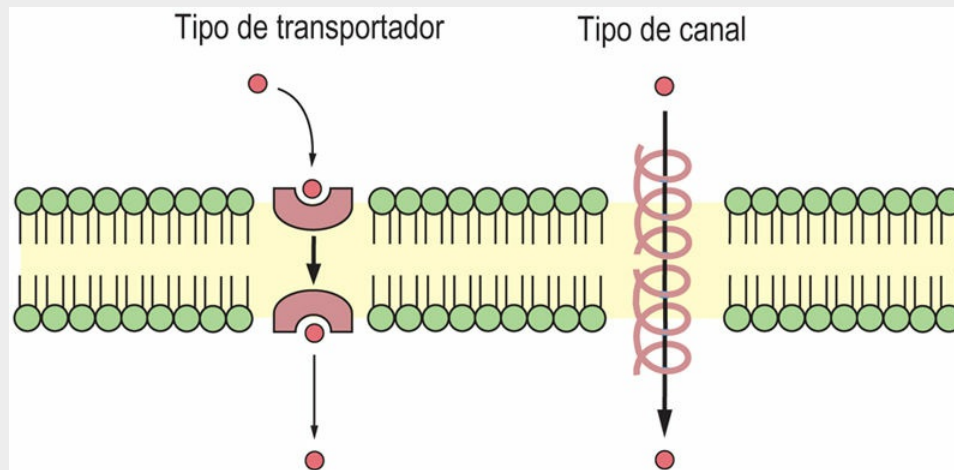


FIG. 4.2 Transportadores móviles de iones e ionóforos formadores de canales.

Los ionóforos permiten el movimiento neto de iones solo a favor de sus gradientes electroquímicos.

La valinomicina es un ejemplo típico de portador iónico móvil. Es un péptido cíclico cuyo exterior es lipofílico y su interior, iónico. Se disuelve en la membrana y difunde entre las superficies interna y externa. En la parte central de la valinomicina se fija K^+ y el complejo difunde a través de la membrana, con lo que se libera este ion y

desaparece gradualmente el gradiente de K^+ . La nigericina y la monensina son ionóforos de tipo portador que intercambian H^+ por Na^+ y K^+ , respectivamente. La ionomicina y el A23187 son ionóforos de Ca^{2+} .

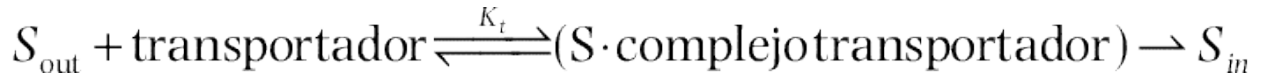
La molécula β -helicoidal de la gramicidina A, un péptido lineal de 15 residuos aminoácidos, forma un poro. El dímero de la gramicidina A formado por una orientación de cabeza a cabeza forma un canal transmembrana que permite el movimiento de cationes monovalentes (H^+ , Na^+ y K^+).

Los antibióticos poliénicos, como anfotericina B y nistatina, ejercen su acción citotóxica haciendo que la membrana de la célula diana se vuelva permeable a los iones y a las moléculas pequeñas. Para la función citotóxica de estos antibióticos es esencial la formación de un complejo esterol-polieno, ya que presentan una acción selectiva sobre microorganismos con membranas que contengan esteroides. Por tanto, son activos frente a levaduras, una amplia variedad de hongos y otras células eucariotas, pero no tienen efecto sobre las bacterias. Puesto que su afinidad por el ergosterol, un componente de la membrana de los hongos, es mayor que la afinidad por el colesterol, estos antibióticos se han utilizado en el tratamiento tópico de micosis.

La saturabilidad y la especificidad son características importantes de los sistemas de transporte de membrana

La velocidad de la difusión facilitada en general es mucho mayor que la de la difusión simple: las proteínas de transporte catalizan el proceso de transporte. A diferencia de la difusión simple, en la que la velocidad del transporte es directamente proporcional a la concentración del sustrato, la difusión facilitada es un proceso saturable que presenta una velocidad de transporte máxima, $T_{m\acute{a}x}$ (fig. 4.3). Cuando la concentración de moléculas extracelulares (sustratos de transporte) es muy elevada, se consigue la $T_{m\acute{a}x}$ por la saturación de las proteínas de transporte con el sustrato. La cinética de la difusión facilitada para los sustratos puede ser descrita por las mismas ecuaciones que se utilizan en la catálisis enzimática (p. ej.,

ecuaciones de tipo Michaelis-Menten y Lineweaver-Burk; v. [cap. 6](#)):



donde K_t es la constante de disociación del complejo sustrato-transportador y S_{out} es la concentración del sustrato a transportar. Así, la velocidad de transporte puede calcularse como:

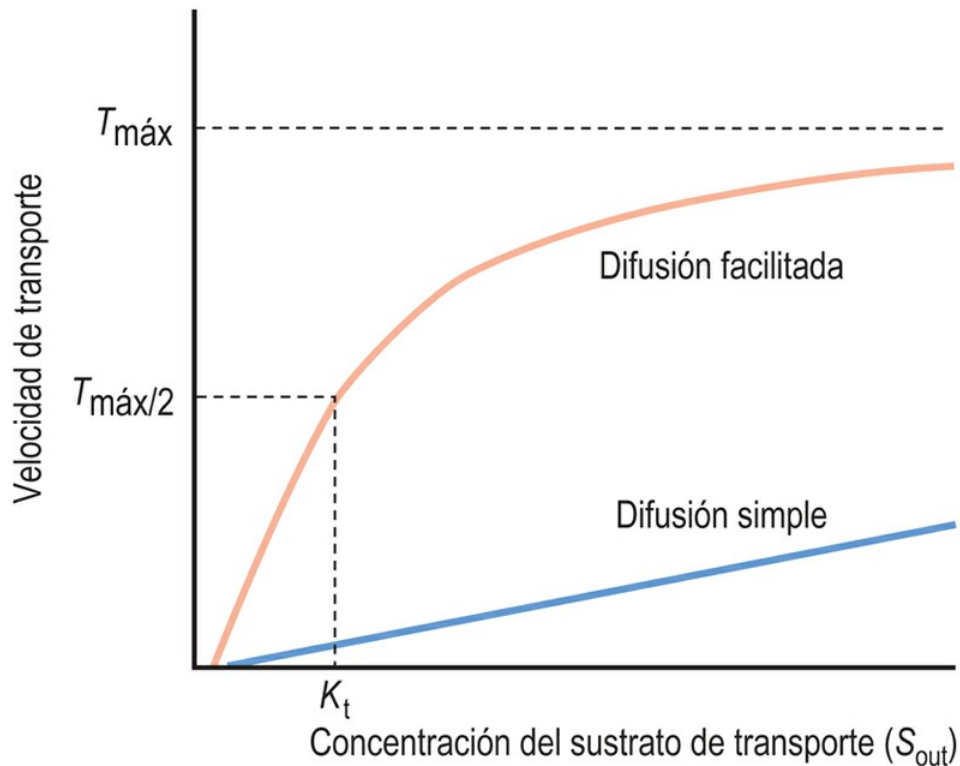


FIG. 4.3 Comparación de la cinética de transporte de la difusión facilitada y la difusión simple.

Se muestra una curva de la velocidad de transporte de sustrato frente a la concentración de sustrato en el medio extracelular. La captación catalizada por transportador tiene en común con la catálisis enzimática una velocidad de transporte máxima, $T_{\text{máx}}$ (saturable). K_t es la concentración a la que la velocidad de captación de sustrato es la mitad de la máxima. En la difusión simple, la velocidad de transporte es más lenta y directamente proporcional a la concentración de sustrato.

$$t = \frac{T_{m\acute{a}x.}}{1 + \frac{K_t}{S_{out}}}$$

donde K_t es la concentración a la que se obtiene una velocidad de transporte que es la mitad de la velocidad máxima. La K_t para un transportador es conceptualmente lo mismo que la K_m para una enzima (cap. 6).

Por lo general, el proceso de transporte es sumamente específico: cada transportador transporta una sola especie de molécula o compuestos estructuralmente relacionados. El transportador GLUT-1 de los hematíes presenta una elevada afinidad por la D-glucosa, pero una afinidad entre 10 y 20 veces inferior para los azúcares relacionados, D-manosa y D-galactosa. El enantiómero L-glucosa no es transportado; su K_t es más de 1.000 veces superior a la de la forma D.



Conceptos clínicos

Cistinosis

Un niño de 18 meses de edad acudió a consulta con poliuria, retraso en el desarrollo y un episodio de deshidratación grave. La prueba de la tira reactiva de orina mostró glucosuria y proteinuria. El resto de determinaciones bioquímicas revelaron aminoaciduria y fosfaturia generalizadas.

Comentario

Se trata de una presentación clínica clásica de cistinosis infantil causada por la acumulación de cistina en los lisosomas debido a un defecto de la cistinosisina, una proteína de transporte lisosomal. La cistina es poco soluble y se forman precipitados cristalinos en las células de todo el organismo. Algunos experimentos *in vitro* han demostrado que, en la sobrecarga de cistina, las células de los túbulos proximales del riñón presentan una depleción (agotamiento) de ATP,

lo que altera las bombas de iones dependientes del ATP, con los desequilibrios consiguientes de electrolitos y la pérdida de metabolitos.

El tratamiento con cisteamina aumenta el transporte de cistina desde los lisosomas, retrasando así el declive de la función renal. La cisteamina es una base débil; forma un disulfuro mixto con la cisteína, que se segrega a través de un transportador de aminoácidos catiónicos. Si no se trata, aparece insuficiencia renal a los 6-12 años de edad. Por desgracia, y pese al tratamiento, se acumula cistina en el sistema nervioso central y a largo plazo aparecen secuelas neurológicas.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Hartnup

A su regreso de unas vacaciones en el sur de Europa, un niño de 3 años presenta unas lesiones cutáneas pelagroides en la cara, el cuello, los antebrazos y las zonas dorsales de las manos y las piernas. Su piel está escamosa, rugosa e hiperpigmentada. El niño llegó al médico con cefalea y debilidad. El análisis de orina mostraba una intensa hiperaminoaciduria de aminoácidos neutros monoamino-monocarboxílicos (es decir, alanina, serina, treonina, asparagina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y citrulina).

Comentario

Estos aminoácidos comparten un transportador común que se expresa solo en el borde luminal de las células epiteliales de los túbulos renales y del intestino. La dermatitis pelagroide (v. cap. 7) y las manifestaciones neurológicas son semejantes a las observadas en la deficiencia nutricional de niacina. La disminución de la ingesta de triptófano causa una disminución en la producción de nicotinamida. La enfermedad se trata fácilmente mediante nicotinamida oral y aplicación de protectores solares en las zonas expuestas.

Características de los transportadores de glucosa (uniportadores)

Los transportadores de glucosa catalizan el transporte a favor de corriente de la glucosa hacia el interior y hacia el exterior de las células

Los transportadores de glucosa son esenciales para la difusión facilitada de la glucosa al interior de las células. La familia GLUT de los transportadores de glucosa abarca desde GLUT-1 a GLUT-5 (tabla 4.2) y otros. Son proteínas transmembrana similares en tamaño y todas ellas tienen aproximadamente unos 500 residuos aminoacídicos y 12 hélices transmembrana. En los hematíes, el GLUT-1 tiene una K_m de ~ 2 mmol/l; opera aproximadamente al 70% de la $T_{m\acute{a}x}$ bajo condiciones de ayuno (concentración de glucosa de 5 mmol/l; 90 mg/dl). Este grado de actividad es suficiente para cubrir las necesidades del hematíe (v. cap. 9). Sin embargo, las células β de los islotes pancreáticos expresan GLUT-2, con una $K_m > 10$ mmol/l (180 mg/dl), lo que equivale a un rendimiento de aproximadamente el 30% en presencia de una concentración plasmática de glucosa de 5 mM. Ante la ingesta de alimentos y al aumento resultante de la concentración de glucosa en sangre, las moléculas de GLUT-2 responden aumentando el ritmo de captación de glucosa en las células β , estimulando la secreción de insulina (v. cap. 31). Las células de los tejidos sensibles a la insulina, como el tejido muscular y el adiposo, tienen GLUT-4. La insulina estimula la translocación del GLUT-4 desde las vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática, acelerando la captación posprandial de glucosa.

Tabla 4.2

Clasificación de los transportadores de glucosa

Transportador	K_m para el transporte de D-glucosa (mmol)	Sustrato	Principales lugares de expresión
Difusión facilitada (uniportador) (transporte pasivo)			
GLUT-1	1-2	Glucosa, galactosa, manosa	Eritrocito, barreras sangre-tejido
GLUT-2	15-20	Glucosa, fructosa	Hígado, intestino, riñón, células β pancreáticas, cerebro
GLUT-3	1,8*	Glucosa	Ubicuo
GLUT-4	5	Glucosa	Músculos esquelético y cardíaco, tejidos adiposos
GLUT-5	6-11**	Fructosa	Intestino
Simportador acoplado al Na⁺ (transporte activo)			
SGLT1	0,35	Glucosa (2Na ⁺ /1 glucosa), galactosa	Intestino, riñón
SGLT2	1,6	Glucosa (1Na ⁺ /1 glucosa)	Riñón

Los valores de K_m se encuentran determinados a partir de la captación de 2-desoxi-D-glucosa (*), un análogo no metabolizable de la glucosa y la fructosa (**).

Transporte por canales y poros

Los canales de membrana, o poros, son conductos menos selectivos para el transporte de iones, metabolitos e incluso proteínas a través de las membranas biológicas

Con frecuencia, los canales se describen como túneles que atraviesan la membrana, en los cuales los lugares de unión para los sustratos (iones) son accesibles desde cualquier lado de la membrana al mismo tiempo (v. [fig. 4.1B](#)). En la translocación de los sustratos que penetran desde un lado de la membrana para salir por el otro no interviene ningún cambio conformacional. Sin embargo, los cambios de voltaje transmembrana y la unión al ligando inducen cambios conformacionales en la estructura del canal que tienen el efecto de abrir o cerrar los canales; estos procesos se conocen como **control de apertura (*gating*) por voltaje o ligando**. El movimiento de las moléculas a través de los canales es rápido en comparación con las

velocidades conseguidas por los transportadores (v. [tabla 4.1](#)).

En ocasiones, los términos *canal* y *poro* se utilizan de forma intercambiable. Sin embargo, *poro* se utiliza con más frecuencia para describir estructuras más abiertas y no tan selectivas que discriminan entre los sustratos (p. ej., péptidos o proteínas) según su tamaño. El término *canal* se aplica habitualmente a canales iónicos más específicos.



Conceptos clínicos

Transporte defectuoso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica como causa de crisis epilépticas y retraso del desarrollo

Un lactante de 3 meses de edad presentaba convulsiones recurrentes. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se apreciaba una concentración de glucosa baja (0,9-1,9 mmol/l; 16-34 mg/dl) y una relación glucosa en LCR/glucosa en sangre de 0,19-0,33 (valor normal, 0,65).

El paciente no presentaba posibles causas de disminución de las concentraciones de glucosa en LCR, como meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea e hipoglucemia; a excepción de la hipoglucemia, en todos estos procesos se observan concentraciones elevadas de lactato en LCR. En cambio, las concentraciones de lactato en LCR fueron siempre bajas en el paciente (0,3-0,4 mmol/l; 3-4 mg/dl) comparadas con los valores normales ($\sim 2,2$ mmol/l; 20 mg/dl). Estos datos sugerían la presencia de un defecto en el transporte de glucosa desde la sangre al cerebro.

Comentario

Suponiendo que la actividad en el hematíe del transportador de glucosa GLUT-1 refleja la actividad existente en los microvasos cerebrales, se realizó un análisis del transporte utilizando los hematíes del paciente. La $T_{m\acute{a}x}$ para la captación de glucosa por parte de sus hematíes fue del 60% de su valor medio normal, lo que sugería un defecto heterocigoto. Puesto que el cerebro puede utilizar los

cuerpos cetónicos como fuentes de combustible oxidable y como la entrada de estos al cerebro no depende del sistema transportador de la glucosa, se inició una dieta cetogénica, rica en grasas y pobre en proteínas e hidratos de carbono. El paciente dejó de presentar convulsiones a los 4 días de iniciar la dieta.

Ejemplos de poros importantes para la fisiología celular

Las **uniones en hendidura** (*gap junctions*) entre las células endoteliales, musculares y neuronas constituyen un grupo de pequeños poros en los que dos cilindros de 6 subunidades de **conexina** en la membrana plasmática se unen entre sí para formar un poro de aproximadamente 1,2-2,0 nm (12-20 Å) de diámetro. Las moléculas de menos de 1 kDa pueden atravesar las células a través de estas uniones en hendidura. Este intercambio de una célula a otra es importante para la comunicación o el acoplamiento fisiológicos, como en la contracción coordinada del músculo uterino durante la dilatación y el parto. Las mutaciones de los genes que codifican la conexina 26 y la conexina 32 provocan sordera y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, respectivamente.

Las proteínas mitocondriales codificadas por los genes nucleares son transportadas a este orgánulo a través de los poros en la membrana mitocondrial externa. Las cadenas polipeptídicas nascentes de proteínas de secreción y de proteínas de la membrana plasmática también atraviesan los poros de la membrana del retículo endoplásmico durante la biosíntesis de la cadena peptídica. Los poros nucleares presentan un radio de alrededor de 9,0 nm (90 Å); a través de ellos las proteínas grandes y los ácidos nucleicos entran y salen del núcleo. Habitualmente, el transporte de macromoléculas a través de los canales y poros está mediado por proteínas chaperonas o acompañantes.

Transporte activo

Los sistemas de transporte activo primarios utilizan

directamente el ATP para impulsar el transporte; el transporte activo secundario utiliza un gradiente electroquímico de iones de Na⁺ o H⁺, o un potencial de membrana con origen en los procesos de transporte activo primario

El ATP es un producto de alta energía procedente del metabolismo y se describe con frecuencia como la «moneda de energía» de la célula (v. [cap. 8](#)). El enlace fosfoanhídrido del ATP libera energía libre cuando se hidroliza para producir adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico. Esta energía se utiliza para la biosíntesis, para el movimiento celular y para el transporte contracorriente de las moléculas en contra de los gradientes de concentración. Los sistemas de transporte activo primarios utilizan directamente el ATP para dirigir el transporte; el transporte activo secundario utiliza un gradiente electroquímico de iones de Na⁺ o H⁺, o un potencial de membrana producido por los procesos de transporte activo primario. Los azúcares y los aminoácidos generalmente son transportados hacia las células mediante transporte pasivo (p. ej., transportadores GLUT [v. [tabla 8.2](#)]) o mediante sistemas de transporte activo secundario.

Los sistemas de transporte activo primario usan ATP para impulsar las bombas de iones (ATPasas transportadoras de iones o ATPasas de bomba)

Las ATPasas de bomba se clasifican en cuatro grupos ([tabla 4.3](#)). Los factores de acoplamiento de las ATPasas (F-ATPasas) en las membranas mitocondriales, los cloroplastos y las membranas bacterianas hidrolizan el ATP y transportan iones de hidrógeno (H⁺). Como se expone en detalle en el [capítulo 8](#), la **F-ATPasa** mitocondrial trabaja en dirección opuesta, sintetizando ATP a partir de ADP y fosfato a medida que los protones se mueven a favor del gradiente electroquímico (concentración y carga) generado a través de la membrana interna mitocondrial durante el metabolismo oxidativo. El producto, ATP, se libera en la matriz de la mitocondria, aunque es

necesario para las reacciones biosintéticas en el citoplasma. El ATP es transportado al citoplasma mediante una **ADP-ATP translocasa** en la membrana interna mitocondrial. Esta translocasa es un ejemplo de un sistema **antiportador** (v. [fig. 4.1C](#)); esto permite que entre a la mitocondria una molécula de ADP únicamente si sale una molécula de ATP de forma simultánea.

Tabla 4.3

Transportadores activos primarios en las células eucariotas

Grupo	Miembro	Localización	Sustrato(s)	Funciones
F-ATPasa (factor de acoplamiento)	H ⁺ -ATPasa	Membrana mitocondrial interna	H ⁺	Síntesis de ATP impulsada por el gradiente electroquímico de H ⁺
V-ATPasa (vacuolar)	H ⁺ -ATPasa	Vesículas citoplasmáticas (lisosomas, gránulos secretorios), membranas plasmáticas (borde rizado de los osteoclastos, célula epitelial renal)	H ⁺	Activación de enzimas lisosómicas, acumulación de neurotransmisores, recambio óseo, acidificación de la orina
P-ATPasa (fosforilación)	Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa	Membranas plasmáticas (ubicuidad, aunque abundante en el riñón y el corazón)	Na ⁺ y K ⁺	Generación del gradiente electroquímico del Na ⁺ y K ⁺
	H ⁺ /K ⁺ -ATPasa	Estómago (célula parietal en la glándula gástrica)	H ⁺ y K ⁺	Acidificación de la luz estomacal
	Ca ²⁺ -ATPasa	Retículo sarcoplásmico y endoplásmico	Ca ²⁺	Secuestro de Ca ²⁺ en el retículo sarcoplásmico (endoplásmico)
	Ca ²⁺ -ATPasa	Membrana plasmática	Ca ²⁺	Excreción de Ca ²⁺ al exterior de la célula
	Cu ²⁺ -ATPasa	Membrana plasmática y vesículas citoplasmáticas	Cu ²⁺	Absorción de Cu ²⁺ desde el intestino y excreción desde el hígado
Transportador ABC (<i>ATP-binding cassette</i>)	P-glicoproteína	Membrana plasmática	Diversos fármacos	Excreción de sustancias dañinas, resistencia múltiple a fármacos antineoplásicos
	MRP	Membrana	Glutatión	Desintoxicación,

		plasmática	conjugado	resistencia múltiple a fármacos
	CFTR [*]	Membrana plasmática	Cl ⁻	Canal de cloro dependiente del AMPc; regulación de otros canales
	TAP	Reticulo endoplásmico	Péptido	Presentación de péptidos para la respuesta inmunitaria

Figuran diversos ejemplos de transportadores activos primarios (ATPasas), junto con sus localizaciones.

AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; MRP, proteína asociada a la resistencia múltiple a fármacos; TAP, transportador asociado con el procesado de antígeno.

* Ciertos transportadores ABC funcionan como canales o reguladores de canales.

Las vesículas citoplasmáticas, como lisosomas, endosomas y gránulos de secreción, se acidifican por la acción de la **H⁺-ATPasa tipo V (vacuolar)** en sus membranas. La acidificación por esta ATPasa tipo V es importante para la actividad de las enzimas lisosomales que presentan pH óptimos ácidos y para la acumulación de neurotransmisores en los gránulos de secreción. La ATPasa tipo V acidifica también los entornos extracelulares de los osteoclastos y de las células epiteliales renales. Los defectos en la ATPasa tipo V de la membrana plasmática de los osteoclastos provocan osteopetrosis (aumento de la densidad ósea), mientras que la mutación de la ATPasa en los conductos colectores del riñón produce acidosis tubular renal. Las F-ATPasas y las V-ATPasas son estructuralmente similares y parecen derivar de un ancestro común. La subunidad catalítica de unión al ATP y la subunidad que forma la vía de paso de los H⁺ se hallan conservadas entre estas ATPasas.

Las **P-ATPasas** forman compuestos intermedios fosforilados que favorecen la translocación iónica: la P hace referencia a fosforilación. Estos transportadores poseen un residuo aspartato activo que durante el proceso de transporte es fosforilado de forma reversible por el ATP. La Na⁺/K⁺-ATPasa tipo P de los diversos tejidos y la Ca²⁺-ATPasa del retículo sarcoplásmico del músculo desempeñan funciones

importantes en el mantenimiento de los gradientes iónicos celulares. Las Na^+/K^+ -ATPasas también crean un **gradiente electroquímico** de Na^+ que produce la fuerza impulsora para la captación de los nutrientes procedentes del intestino (v. explicación más adelante). La descarga de este gradiente electroquímico también es fundamental en el proceso de la transmisión nerviosa. Las mutaciones de genes de P-ATPasa causan la miocardiopatía de Brody (Ca^{2+} -ATPasa), la migraña hemipléjica familiar tipo 2 (Na^+/K^+ -ATPasa) y las enfermedades de Menkes y Wilson (Cu^{2+} -ATPasas).

La cuarta familia de transportadores **activos es la denominada ABC**. ABC es la abreviatura de *ATP-binding cassette*, que se refiere a una estructura de fijación del ATP en el transportador (v. [tabla 4.3](#)). Se cree que la P-glucoproteína (P = permeabilidad) y la proteína asociada a la multirresistencia a fármacos (**MRP**) desempeñan una función fisiológica en la excreción de metabolitos tóxicos y compuestos xenobióticos de las células, y contribuyen a la aparición de resistencia de las células neoplásicas frente a la quimioterapia. Los transportadores TAP (*transporter associated with antigen processing*) son una clase de transportadores ABC asociados a la presentación del antígeno, necesarios para iniciar la respuesta inmunitaria frente a proteínas extrañas; asimismo, median en el transporte de péptidos desde el citosol al retículo endoplásmico para inducir la respuesta inmunitaria. Algunos transportadores ABC están presentes en la membrana de los peroxisomas, donde al parecer participan en el transporte de las enzimas peroxisomales necesarias para la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga. Los defectos de los transportadores ABC se asocian a diversas enfermedades, como la fibrosis quística (v. Conceptos avanzados).

Uniporte, simporte y antiporte son ejemplos de transporte activo secundario

Los procesos de transporte pueden clasificarse en tres tipos generales: **uniporte** (monoporte), **simporte** (cotransporte) y **antiporte** (contratransporte) (v. [fig. 4.1](#)). Los sustratos transportados se mueven

en la misma dirección durante el simporte y en direcciones opuestas durante el antiporte. Las proteínas que intervienen en estos sistemas de transporte se denominan uniportadoras, simportadoras y antiportadoras, respectivamente (v. [tabla 4.1](#)). El transporte activo de iones a través de una membrana por medio de un sistema uniporte está facilitado por un transportador o canal y es impulsado por un **gradiente electroquímico**, una combinación del gradiente de concentración (potencial químico) y el gradiente de voltaje (potencial eléctrico) a través de la membrana. Estas fuerzas pueden actuar en el mismo sentido o en sentidos opuestos. En los sistemas simporte, el movimiento de un sustrato, como un ion Na^+ , a favor de su gradiente electroquímico hacia el interior de la célula arrastra otro sustrato al interior de la célula en contra de su gradiente de concentración; en los sistemas antiporte, el desplazamiento de un sustrato «cuesta arriba», en contra de su gradiente de concentración, está dirigido por el contratransporte de un segundo sustrato (normalmente un catión como Na^+ o H^+) a favor de su gradiente electroquímico.

En el caso de los iones de Na^+ , la diferencia de concentración entre el exterior (145 mmol/l) y el interior (12 mmol/l) de la célula es aproximadamente de un factor de 10, manteniéndose por la Na^+/K^+ -ATPasa. La **Na^+/K^+ -ATPasa** es una bomba electrogénica que bombea 3 Na^+ hacia fuera y 2 K^+ hacia dentro, generando un potencial de membrana negativo en el interior. El K^+ sale al exterior a través de los canales de K^+ , a favor de su gradiente de concentración (de 140 mmol/l a 5 mmol/l), aumentando todavía más el potencial eléctrico. El gradiente de concentración de los iones de Na^+ y el potencial eléctrico (negativo en el interior) dan la energía necesaria para la importación y exportación de otras moléculas contra sus gradientes de concentración, siendo estas transportadas junto con el Na^+ mediante los simportadores y los antiportadores, respectivamente.



Conceptos clínicos

Enfermedades de Menkes y Wilson

La **enfermedad de Menkes** ligada al cromosoma X es un trastorno mortal que se observa en 1 de cada 100.000 recién nacidos. Se caracteriza por pelo anormal e hipopigmentado, una facies característica, degeneración cerebral, defectos vasculares y del tejido conjuntivo, y muerte hacia los 3 años de edad. En esta enfermedad hay un defecto de una P-ATPasa transportadora de cobre que se expresa en todos los tejidos, excepto el hígado (v. tabla 4.3). En los pacientes con enfermedad de Menkes, el cobre entra en las células intestinales, pero no es transportado más allá, lo que causa la aparición de déficit grave de cobre. Si se inicia precozmente, un tratamiento eficaz es la administración subcutánea de un complejo de cobre-histidina.

El gen de la **enfermedad de Wilson** también codifica una P-ATPasa transportadora de cobre y es idéntico en un 60% al gen de la enfermedad de Menkes. Se expresa en el hígado, el riñón y la placenta. La enfermedad de Wilson aparece en 1 de cada 35.000-100.000 recién nacidos. Se caracteriza por la falta de incorporación de cobre en la ceruloplasmina hepática y la no eliminación del cobre desde el hígado a la bilis, lo que causa una acumulación tóxica en el hígado, el riñón, el cerebro y la córnea. Desde la infancia al inicio de la vida adulta, estos pacientes presentan cirrosis hepática, lesión neurológica progresiva o ambas. Los pacientes afectados se tratan con quelantes (p. ej., penicilamina y tetramina de trietilamina). El tratamiento oral con zinc también puede resultar útil para disminuir la absorción de cobre de la dieta. El cobre es un oligoelemento esencial y un componente integral de numerosas enzimas. Sin embargo, en exceso resulta tóxico, puesto que se fija a las proteínas y a los ácidos nucleicos, favoreciendo la generación de radicales libres, y cataliza la oxidación de los lípidos y las proteínas de las membranas (v. cap. 42).



Enfermedades de los transportadores ABC

Los datos del genoma humano sugieren que existen al menos 50 genes para los transportadores ABC. Los defectos de estos transportadores pueden originar una asombrosa variedad de enfermedades y trastornos, como la enfermedad de Tangier, la enfermedad de Stargardt, la colestasis intrahepática progresiva, el síndrome de Dubin-Johnson, el seudoxantoma elástico, la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente familiar de la infancia, la adrenoleucodistrofia, el síndrome de Zellweger, la sitosterolemia y la fibrosis quística.

La **fibrosis quística (FQ)** es la enfermedad potencialmente letal y de herencia autosómica recesiva observada más a menudo en las poblaciones caucásicas, y afecta a 1 de cada 2.500 recién nacidos. Se manifiesta en forma de insuficiencia del páncreas exocrino, aumento de la concentración de iones de cloro (Cl^-) en el sudor, esterilidad masculina y enfermedad de las vías respiratorias, que es la causa principal de morbilidad y mortalidad. La patología pancreática y pulmonar se origina a partir del aumento de la viscosidad de los fluidos secretados (mucoviscidosis). La fibrosis quística está causada por mutaciones del gen denominado regulador de conductancia transmembrana en la fibrosis quística (CFTR) que contiene una unidad ABC y codifica un canal de Cl^- . Se requiere fijación de ATP al CFTR para la apertura del canal. Se cree que la ausencia de actividad de este canal en el epitelio de los pacientes con fibrosis quística afecta tanto a la secreción iónica como a la de agua.

Ejemplos de sistemas de transporte y su acoplamiento

Transporte y movilización del Ca^{2+} en el músculo

La despolarización de la membrana abre los canales iónicos dependientes de voltaje en la unión neuromuscular

El músculo estriado (esquelético y cardíaco) se compone de haces de células musculares (v. [cap. 37](#)). Cada célula se encuentra llena de haces de filamentos de actina y miosina (miofibrillas) que originan la contracción. Durante la contracción muscular, los nervios de la unión neuromuscular estimulan la despolarización local de la membrana mediante la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje. La despolarización se expande rápidamente hacia las invaginaciones de la membrana plasmática denominadas túbulos transversos (T), que se extienden alrededor de las miofibrillas (v. [fig. 37.5](#)).

Los **canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (VDCC)** localizados en los túbulos T del músculo esquelético cambian su conformación en respuesta a la despolarización de la membrana, tras lo que activan directamente un canal de liberación de Ca^{2+} localizado en la membrana del retículo sarcoplásmico, una red de túbulos aplanados que rodea cada miofibrilla en el citoplasma de la célula muscular (v. [fig. 36.5](#)). La salida de Ca^{2+} desde la luz (compartimento interior) del retículo sarcoplásmico aumenta unas 100 veces la concentración citoplasmática de Ca^{2+} (liberación de Ca^{2+} inducida por la despolarización), desde 10^{-4} mmol/l (0,0007 mg/l) hasta aproximadamente 10^{-2} mmol/l (0,07 mg/dl), desencadenando una hidrólisis de ATP por la miosina, lo que inicia la contracción muscular. A continuación, una Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico hidroliza el ATP para el transporte retrógrado de Ca^{2+} desde el citoplasma hacia el interior del retículo endoplásmico, con lo que disminuye la concentración citoplasmática de Ca^{2+} y el músculo se relaja ([fig. 4.4, izquierda](#)).

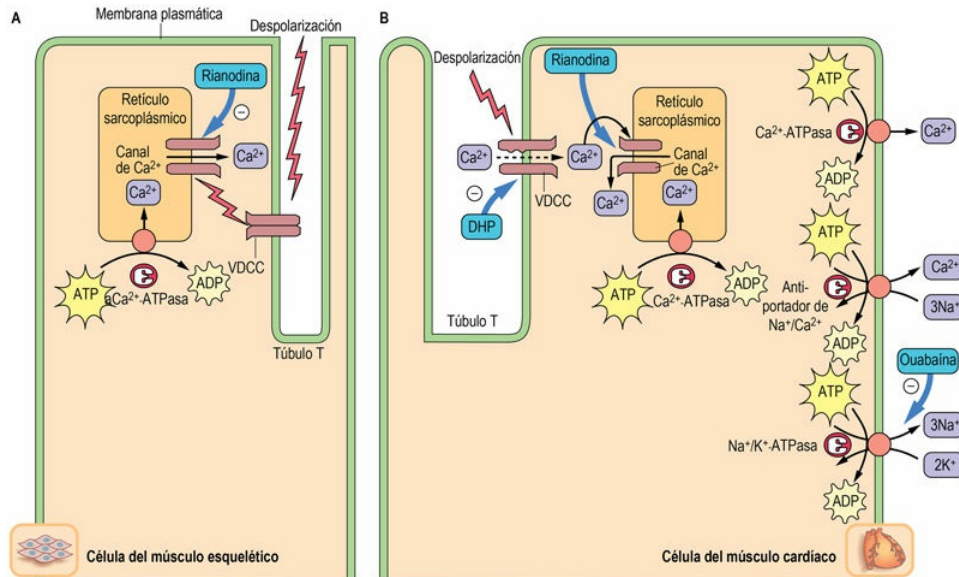


FIG. 4.4 Movimiento del Ca^{2+} en el ciclo de contracción muscular.

Roles de los transportadores en los movimientos del Ca^{2+} durante la contracción de las células musculares esqueléticas (A) y cardíacas (B). Las flechas gruesas indican los lugares de fijación de los inhibidores.

En el **músculo esquelético**, los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (VDCC) activan directamente la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. El incremento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} desencadena la contracción muscular. Una Ca^{2+} -ATPasa presente en el retículo sarcoplásmico transporta el Ca^{2+} otra vez hacia la luz del retículo sarcoplásmico, con lo que disminuye así la concentración citoplasmática de Ca^{2+} y el músculo se relaja. En el

músculo cardíaco, los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje permiten la entrada de una pequeña cantidad de Ca^{2+} , que induce la liberación de este ion desde la luz del retículo sarcoplásmico. Dos tipos de Ca^{2+} -ATPasas y un antiportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ también bombean el Ca^{2+} citoplasmático hacia el exterior de la célula muscular. El antiportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ utiliza el gradiente de sodio (Na^+) producido por la Na^+/K^+ -ATPasa para antiportar el Ca^{2+} . Las dihidropiridinas (DHP; p. ej., nifedipino) son antagonistas del calcio empleados en el tratamiento de la hipertensión. La rianodina es un potente inhibidor de los canales de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico. La ouabaína es un glucósido cardíaco que inhibe la Na^+/K^+ -ATPasa de la membrana plasmática. El aumento resultante del Na^+ intracelular reduce la actividad del antiportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, lo que conlleva un incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+} .

En el músculo cardíaco, los VDCC permiten la entrada de una

pequeña cantidad de Ca^{2+} que estimula su liberación a través del canal de Ca^{2+} de la luz del retículo sarcoplásmico (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}). En el bombeo del Ca^{2+} hacia fuera del compartimento citoplasmático del músculo cardíaco no solo participa una Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico, sino también un antiportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y una Ca^{2+} -ATPasa de la membrana plasmática (fig. 4.4, derecha). La rápida restauración de los gradientes iónicos permite la contracción rítmica del corazón.

Transporte activo de glucosa al interior de las células epiteliales

Una Na^+/K^+ -ATPasa impulsa la captación de glucosa hacia el interior de las células epiteliales intestinales y renales

Por regla general, el transporte de glucosa sanguínea hacia el interior de las células ocurre por difusión facilitada, porque habitualmente la concentración intracelular de glucosa es inferior a la concentración sanguínea (v. tabla 4.2). En cambio, el transporte de glucosa desde el intestino a la sangre tiene lugar tanto por difusión facilitada como por transporte activo (fig. 4.5). Cuando la concentración de glucosa en el intestino es inferior a la concentración en sangre, el proceso de transporte activo es especialmente importante para conseguir una recuperación máxima de azúcares en el intestino. Un simportador de glucosa acoplado a Na^+ SGLT1, impulsado por un gradiente de Na^+ formado por acción de la Na^+/K^+ -ATPasa, transporta glucosa en contra de gradiente hacia el interior de la célula epitelial del intestino; en cambio, el GLUT-2 facilita el movimiento a favor de gradiente de la glucosa desde la célula epitelial hacia la circulación portal (v. fig. 4.5).

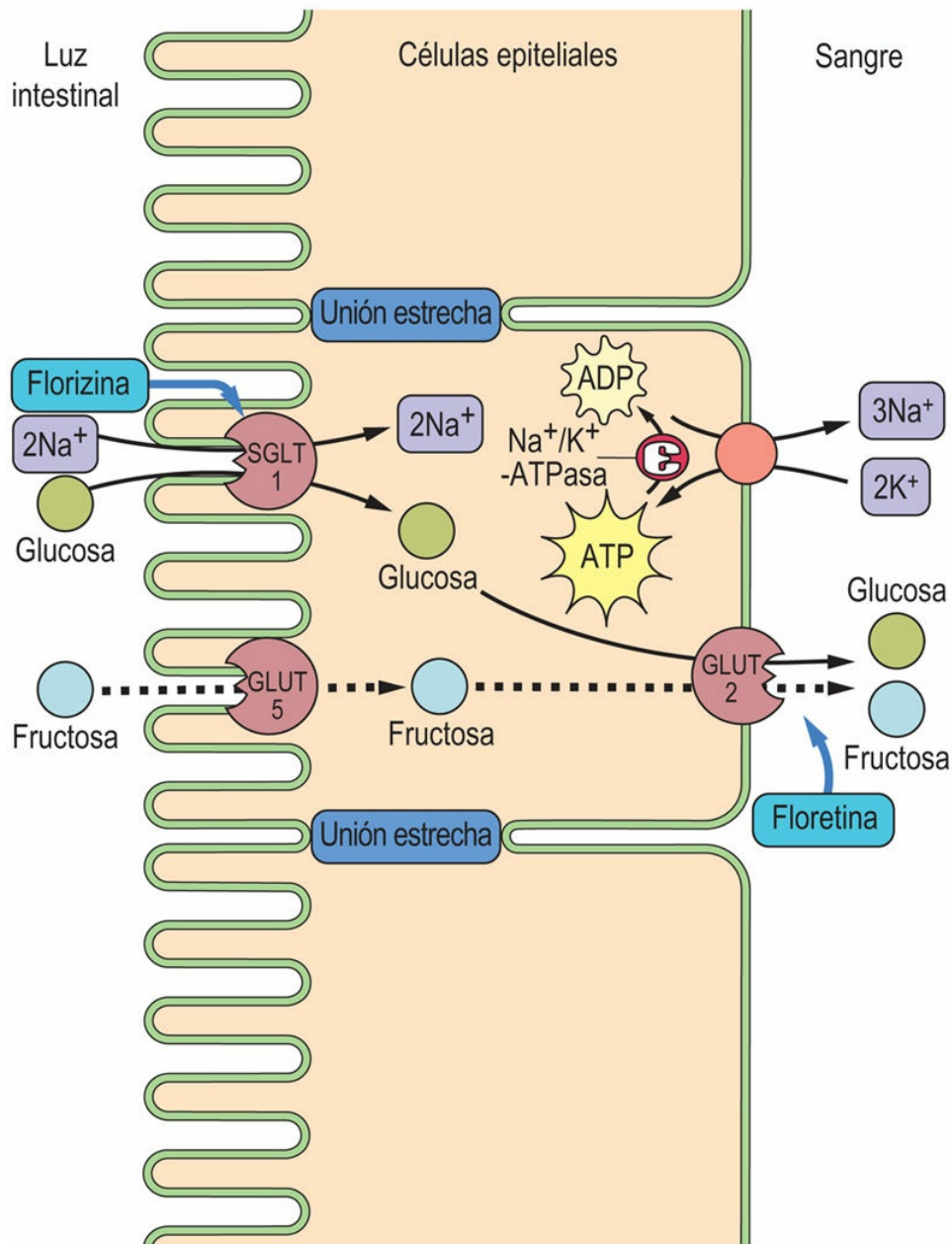


FIG. 4.5 Transporte de glucosa desde la luz intestinal a la sangre.

La glucosa se bombea al interior de la célula a través del simportador de glucosa acoplado a Na⁺ (SGLT1), y sale al exterior mediante un proceso de difusión facilitada mediado por el uniportador GLUT-2. El gradiente de Na⁺ para el simportador de glucosa es mantenido por la Na⁺/K⁺-ATPasa, que mantiene baja la concentración intracelular de Na⁺. El SGLT1 es inhibido por la florizina y el GLUT-2, por la floretina. Un GLUT-5 insensible a la floretina también cataliza la captación de fructosa por un proceso de difusión facilitada. A continuación, la fructosa es exportada mediante GLUT-2. Un defecto de SGLT1 causa

malabsorción de glucosa/galactosa. Las células adyacentes están unidas mediante unas uniones estrechas impermeables que impiden que los solutos atraviesen el epitelio.

Una vía similar interviene en el riñón. Los glomérulos renales constituyen un sistema de ultrafiltración que filtra moléculas pequeñas procedentes de la sangre. Sin embargo, la glucosa, los aminoácidos, numerosos iones y otros nutrientes del ultrafiltrado son reabsorbidos casi por completo en los túbulos proximales por procesos de simporte. La glucosa es reabsorbida principalmente por el transportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2) (estoiquiometría $\text{Na}^+:\text{Glc}$ 1:1) hacia el interior de las células epiteliales de los túbulos renales proximales. En un segmento posterior del túbulo renal el transportador SGLT1 recupera cantidades mucho menores de glucosa (acoplado el transporte de una molécula de glucosa con dos iones de sodio). Mientras que la concentración de Na^+ en el filtrado es de 140 mmol/l (322 mg/dl), en el interior de la célula epitelial es de 30 mmol/l (69 mg/dl), con lo que el Na^+ fluye «cuesta abajo» a favor de su gradiente, arrastrando la glucosa «cuesta arriba» en contra de su gradiente de concentración. Al igual que en las células del epitelio intestinal, la baja concentración intracelular de Na^+ es mantenida por una Na^+/K^+ -ATPasa localizada en el lado opuesto de la célula epitelial tubular, lo cual antiporta tres iones de sodio citoplasmáticos y dos iones de potasio extracelulares, junto con la hidrólisis de una molécula de ATP.



Conceptos clínicos

Modulación de la actividad transportadora en la diabetes

Un canal de K^+ sensible al ATP (K_{ATP}) participa en la regulación de la secreción de insulina en las células β de los islotes pancreáticos. Cuando la concentración sanguínea de glucosa aumenta, la glucosa es transportada hacia la célula β mediante un transportador de la glucosa (GLUT-2) y es metabolizada, provocando un incremento en la concentración de ATP citoplasmático. El ATP se une a la estructura

ABC de la subunidad reguladora del canal del K^+ , $K_{ATP-\beta}$, del receptor de la sulfonilurea, SUR1, provocando cambios estructurales de la subunidad $K_{ATP-\alpha}$, que cierra el canal K_{ATP} . Este hecho induce la despolarización de la membrana plasmática (gradiente de voltaje disminuido a través de la membrana) y activa los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes del voltaje (VDCC). La entrada del Ca^{2+} estimula la exocitosis de las vesículas que contienen insulina.

Las sulfonilureas como tolbutamida y glibenclamida se unen a la $K_{ATP-\beta}$, estimulando la secreción de insulina, lo que disminuye la concentración sanguínea de glucosa en la diabetes. Los canales K_{ATP} defectuosos, que son incapaces de transportar K^+ , inducen una concentración de glucosa reducida, una situación denominada hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI), que se presenta en 1 de cada 50.000 personas como resultado de la pérdida de la función del canal de K^+ y la secreción continua de insulina.



Conceptos avanzados

Diversos fármacos inhiben los transportadores en el músculo cardíaco

Las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (DHP; nifedipino) son **antagonistas de los canales de calcio** que inhiben los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (VDCC) (v. fig. 4.4). Estos fármacos se utilizan como **antihipertensivos** para inhibir el aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} y, de este modo, la fuerza de contracción muscular. En cambio, los glucósidos cardíacos, como la ouabaína y la digoxina, aumentan la contracción del músculo cardíaco y se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Actúan inhibiendo la Na^+/K^+ -ATPasa que genera el gradiente de concentración de Na^+ empleado para impulsar la salida de Ca^{2+} por el antiportador Na^+/Ca^{2+} . Los venenos de serpiente, como

la α -bungarotoxina, y la tetrodotoxina del pez globo inhiben los canales de Na^+ dependientes del voltaje. La lidocaína, un antagonista del canal del Na^+ , se utiliza como anestésico local y como antiarrítmico. La inhibición de los canales del Na^+ reprime la transmisión de la señal de despolarización.

Acidificación del jugo gástrico mediante una bomba de protones en el estómago

La P-ATPasa en las células parietales gástricas mantiene bajo el pH del estómago

La luz del estómago es muy ácida ($\text{pH} \approx 1$) debido a la presencia de una bomba de protones (H^+/K^+ -ATPasa; P-ATPasa en la [tabla 4.3](#)) que se expresa, de forma específica, en las células parietales gástricas. La bomba de protones gástrica se localiza en vesículas intracelulares en el estado de reposo. Estímulos como la histamina y la gastrina inducen la fusión de las vesículas con la membrana plasmática ([fig. 4.6A](#)). La bomba H^+/K^+ -ATPasa causa el antitransporte de dos protones citoplasmáticos y dos iones de potasio extracelulares, junto con la hidrólisis de una molécula de ATP. El contraión Cl^- se segrega a través del canal de Cl^- , produciendo ácido clorhídrico (HCl ; ácido gástrico) en la luz ([fig. 4.6B](#)).

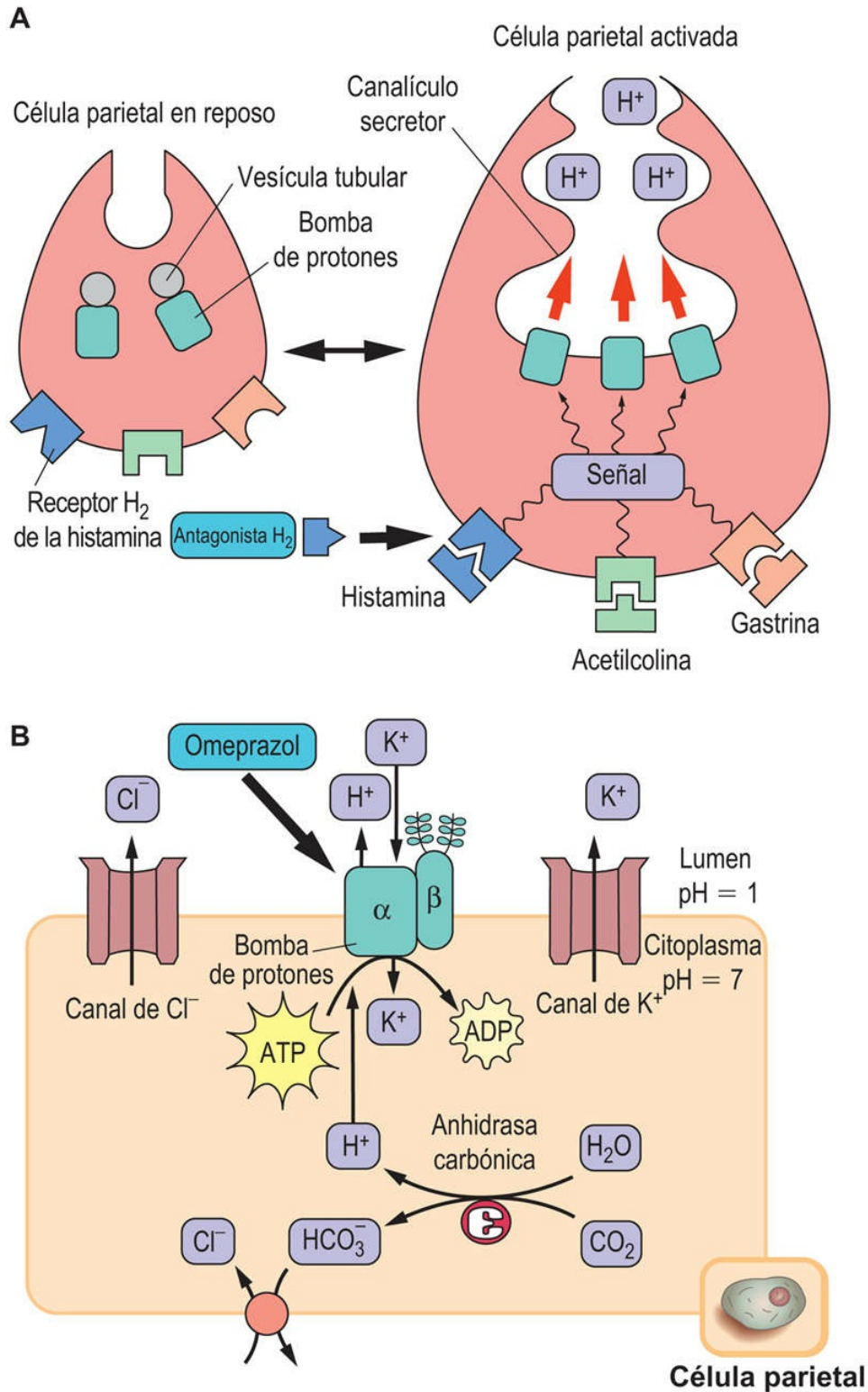


FIG. 4.6 Secreción ácida de las células parietales del estómago. (A) La secreción ácida es estimulada por señales extracelulares y se asocia a cambios morfológicos en las células parietales, desde el reposo (*izquierda*) a la activación (*derecha*). La bomba de protones

(H^+/K^+ -ATPasa) se desplaza al canalículo secretor (membrana plasmática) de las tubulovesículas citoplasmáticas. Los bloqueantes H_2 compiten con la histamina en sus receptores de tipo H_2 . (B)

Equilibrio iónico en la célula parietal. Los H^+ transportados por la bomba de protones son suministrados por la anhidrasa carbónica. El bicarbonato (el otro producto de esta enzima) es antitransportado con Cl^- (que se segrega a través de un canal de Cl^-). Los iones de potasio (K^+) importados por la bomba de protones son excretados asimismo por un canal de K^+ . La bomba de protones posee unas subunidades α catalítica y β glucosilada. El fármaco omeprazol modifica de forma covalente los residuos de cisteína localizados en el dominio extracitoplasmático de la subunidad α , con lo que inhibe la bomba de protones.



Conceptos clínicos

Inhibición de la bomba de protones gástrica y erradicación de *Helicobacter pylori*

Una secreción ácida crónica e intensa por parte de la bomba de protones gástrica lesiona el estómago y el duodeno, con aparición de úlceras gástricas y duodenales. Tras su administración por vía oral, los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, alcanzan las células parietales desde la circulación. El omeprazol es un profármaco: se acumula en el compartimento ácido, puesto que es una base débil, y, bajo las condiciones ácidas de la luz gástrica, se convierte en el compuesto activo. La forma activa modifica de modo covalente los residuos de cisteína localizados en el dominio extracitoplasmático de la bomba de protones. Los bloqueantes o antagonistas de los receptores H_2 , como la cimetidina y la ranitidina, compiten con la histamina por su receptor e inhiben así indirectamente la secreción ácida (v. fig. 4.6).

Comentario

La infección del estómago por *H. pylori* también produce úlceras y está asociada con un riesgo elevado de adenocarcinoma gástrico. Recientemente se ha introducido el tratamiento antibiótico para erradicar *H. pylori*. Hay que señalar que el tratamiento antibiótico

asociado a omeprazol es mucho más eficaz, debido posiblemente a un aumento de la estabilidad del antibiótico en la situación débilmente ácida causada por la inhibición de la bomba de protones.

Aprendizaje activo

1. Describir las similitudes existentes entre la cinética de la acción enzimática y los procesos de transporte. Comparar las propiedades de los distintos transportadores de la glucosa con las de la hexocinasa y la glucocinasa, tanto cinéticamente como en términos de función fisiológica.
2. Identificar algunos inhibidores del transporte utilizados en la medicina clínica (p. ej., los laxantes y los inhibidores de la secreción ácida gástrica).
3. Investigar el proceso de transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica y explicar la patogenia del coma hipoglucémico.
4. Estudiar el cometido y la especificidad de los transportadores ABC en la resistencia a múltiples fármacos quimioterapéuticos.

Resumen

- Numerosos sustratos, como iones, nutrientes, pequeñas moléculas orgánicas, que incluyen fármacos y péptidos, y las proteínas, son transportados por diversos transportadores. Estas proteínas de membrana integrales controlan las propiedades de permeabilidad de las membranas biológicas.
- El transporte mediado por proteínas es un proceso saturable con una elevada especificidad de sustrato.
- La difusión facilitada está catalizada por unos transportadores que permiten el movimiento de iones y moléculas a favor de sus gradientes de concentración; en cambio, el transporte en contra de gradiente o activo requiere energía.
- El transporte activo primario está catalizado por bombas ATPasas que utilizan la energía producida por la hidrólisis del ATP.
- El transporte activo secundario utiliza los gradientes electroquímicos de Na^+ y H^+ , o bien el potencial de membrana producido por los procesos de transporte activo primario. Los uniportadores, simportadores y antiportadores son ejemplos de transporte activo secundario.
- La expresión de grupos de transportadores únicos es importante para funciones celulares específicas como la contracción muscular, la absorción de nutrientes e iones por parte de las células epiteliales intestinales y renales y la secreción de ácido por parte de las células parietales gástricas.

Lecturas recomendadas

- Chen LQ, Cheung LS, Feng L, et al. Transport of sugars. *Annual Review of Biochemistry*. 2015;84:865–894.
- Dlugosz A, Janecka A. ABC transporters in the development of multidrug resistance in cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22:4705–4716.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519–2531.
- Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of intestinal absorption and secretion. Best Practice and Research. *Clinical Gastroenterology*. 2016;30:145–159.
- Meinecke M, Bartsch P, Wagner R. Peroxisomal protein import pores. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1863:821–827.
- Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:19–24.
- Staudt C, Puissant E, Boonen M. Subcellular trafficking of mammalian lysosomal proteins: An extended view. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;18:1–25.
- Watson H. Biological membranes. *Essays in Biochemistry*. 2015;59:43–69.
- Zhu C, Chen Z, Jiang Z. Expression, distribution and role of aquaporin water channels in human and animal stomach and intestines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17:1–18.

Páginas web de interés

Revisiones generales:

Transportadores ABC humanos:

<https://www.youtube.com/watch?v=AYGnZHzXsLs>

Animaciones:

<http://www.stolaf.edu/people/giannini/biological%20ana>

<https://www.youtube.com/watch?v=ovHYKIHypYA>

Abreviaturas

ABC Transportador cassette de unión a ATP (*ATP-binding cassette*)

FQ Fibrosis quística

GLUT Transportador de glucosa

K_t Concentración a la que la velocidad de transporte equivale a la mitad de la velocidad máxima

MRP Proteína asociada a la multirresistencia a fármacos

SGLT Transportador de glucosa acoplado a Na⁺

T_{máx} Velocidad de transporte máxima

VDCC Canal de Ca²⁺ dependiente del voltaje

SECCIÓN 3

Metabolismo

Capítulo 5: Transporte de oxígeno

Capítulo 6: Proteínas catalíticas: enzimas

Capítulo 7: Vitaminas y minerales

Capítulo 8: Bioenergética y metabolismo oxidativo

Capítulo 9: Metabolismo anaerobio de los hidratos de carbono en el eritrocito

Capítulo 10: Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Capítulo 11: Metabolismo oxidativo de los lípidos en el hígado y el músculo

Capítulo 12: Biosíntesis y almacenamiento de hidratos de carbono en el hígado y el músculo

Capítulo 13: Biosíntesis y almacenamiento de ácidos grasos

Capítulo 14: Biosíntesis del colesterol y de los esteroides

Capítulo 15: Biosíntesis y degradación de los aminoácidos

Capítulo 16: Biosíntesis y degradación de nucleótidos

Capítulo 17: Hidratos de carbono complejos: glucoproteínas

Capítulo 18: Lípidos complejos

Capítulo 19: Matriz extracelular

CAPÍTULO 5

Transporte de oxígeno

John W. Baynes

Norma Frizzell

George M. Helmkamp, Jr.

Resumen

Las globinas son proteínas muy conservadas que contienen un grupo prostético hemo (protoporfirina) que fija oxígeno. La mioglobina monomérica mantiene una reserva de oxígeno en el músculo para el metabolismo mitocondrial; la hemoglobina tetramérica se une al oxígeno para transportarlo por la sangre. La hemoglobina es una proteína alostérica que consta de dos subunidades α y dos subunidades β , cuya estructura y forma de interactuar varía en respuesta al oxígeno y a los efectores alostéricos. El oxígeno ejerce un efecto positivo homotrópico sobre la unión al oxígeno; con un coeficiente de Hill de 2,7, la hemoglobina prácticamente se satura de oxígeno en los pulmones. Los efectores alostéricos negativos heterotrópicos, como los protones (efecto Bohr) y el CO_2 , favorecen la liberación de oxígeno en los tejidos periféricos. El 2,3-bisfosfoglicerato también disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno; se trata de una importante adaptación a grandes altitudes, que también se observa en las enfermedades pulmonares. Las mutaciones en los genes de la globina dan lugar a una serie de variantes estructurales y funcionales, algunas de las cuales son patogénicas, como la HbS, que provoca la drepanocitosis.

Palabras clave

Anemia

Anemia hemolítica

2,3-bisfosfoglicerato

Coeficiente de Hill

Cooperatividad

Drepanocitosis (anemia falciforme)

Efecto Bohr

Estado relajado (R)

Estado tenso (T)

Globina

Hemo

Hemoglobina

Hemólisis

Hemoproteína

Metahemoglobina

Mioglobina

Óxido nítrico

Protoporfirina

Regulación alostérica

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz

de:

- Describir el mecanismo de fijación del oxígeno a la mioglobina y la hemoglobina.
 - Describir las diferencias de conformación entre las hemoglobinas oxigenada y desoxigenada.
 - Definir el concepto de cooperatividad en la fijación del oxígeno a la hemoglobina.
 - Describir el efecto Bohr y su función en la modulación de la fijación del oxígeno a la hemoglobina.
 - Explicar cómo interacciona el 2,3-bisfosfoglicerato con la hemoglobina y cómo influye sobre la fijación de oxígeno.
 - Resumir los procesos mediante los cuales el dióxido de carbono es transportado desde los tejidos periféricos a los pulmones.
 - Describir las principales clasificaciones de las hemoglobinopatías.
 - Explicar la base molecular de la anemia falciforme (drepanocitosis).
-

Introducción

Los vertebrados son organismos aerobios

Los vertebrados cuentan con un sistema circulatorio cerrado y un mecanismo para extraer O_2 del aire (o del agua) y liberar dióxido de carbono (CO_2) en los productos de desecho. El O_2 inspirado permite un uso eficaz de los combustibles metabólicos, como la glucosa y los ácidos grasos; por su parte, el CO_2 espirado es un producto importante del metabolismo celular. Esta utilización de O_2 como sustrato metabólico se acompaña de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), capaces de dañar prácticamente a todas las macromoléculas biológicas (v. [cap. 42](#)). Los organismos se autoprotegen frente al daño por radicales de varias maneras: secuestrando O_2 , limitando la producción de ROS y degradándolas. Las **hemoproteínas** participan en estos mecanismos protectores secuestrando y transportando oxígeno. Las principales hemoproteínas en los mamíferos son la mioglobina (Mb) y la hemoglobina (Hb). La mioglobina se encuentra principalmente en el músculo esquelético y en el músculo estriado, y sirve para almacenar O_2 en el citoplasma y suministrarlo a la mitocondria en función de la demanda. La hemoglobina solo se halla en los eritrocitos, donde facilita el transporte de O_2 y CO_2 entre los pulmones y los tejidos periféricos. En este capítulo se estudian las características moleculares de la mioglobina y la hemoglobina, las relaciones bioquímicas y fisiológicas entre las estructuras de la Mb y la Hb, y su interacción con el O_2 y otras moléculas pequeñas, además de los aspectos patológicos de algunas mutaciones de la Hb.

Propiedades del oxígeno

La mayor parte del oxígeno del cuerpo está unido a una

proteína transportadora que contiene un grupo hemo

Los organismos fotosintéticos liberan oxígeno biatómico a la atmósfera terrestre durante la producción de energía, contribuyendo al porcentaje del 21% de oxígeno en el aire. En las mezclas de gases, cada componente aporta su contribución específica, que se denomina presión parcial (ley de Dalton) y es directamente proporcional a su concentración. También es habitual utilizar la presión parcial de un gas como medida de su concentración en los fluidos fisiológicos. Para el O_2 atmosférico a una presión barométrica (nivel del mar) de 760 mmHg o torr (101,3 kPascal o kPa; 1 atmósfera absoluta o ATA), la presión parcial del oxígeno, pO_2 , es de 160 mmHg (el 21% de 760). A su vez, la cantidad de O_2 presente en una disolución es directamente proporcional a su presión parcial. Así, en la sangre arterial (37 °C; pH, 7,4) la pO_2 es de 100 mmHg, lo que origina una concentración de O_2 disuelto de 0,13 mmol/l. No obstante, esta concentración de oxígeno disuelto no es adecuada para mantener un metabolismo aerobio eficaz.

Más bien, la mayor parte del O_2 es transportado en la sangre y almacenado en el músculo en forma de un complejo con el hierro (ferroso, Fe^{2+}) en las proteínas Hb y Mb, respectivamente. La Hb es una proteína tetramérica que tiene 4 lugares de fijación para el O_2 (grupos hemo). En la sangre arterial, con una concentración de Hb de 150 g/l (2,3 mmol/l) y una saturación de oxígeno del 97,4%, la contribución del oxígeno fijado a la proteína es de aproximadamente 8,7 mmol/l. Esta concentración representa un aumento espectacular, de 67 veces, sobre el O_2 disuelto físicamente. La capacidad total de transportar oxígeno de la sangre arterial, en forma disuelta y fijada a proteínas, es de 8,8 mmol/l, casi 200 ml de oxígeno disuelto por litro de sangre, lo que equivale al oxígeno contenido en un litro de aire.

Características de las proteínas globinas de los mamíferos

Las globinas constituyen una antigua familia de metaloproteínas solubles

Las globinas son una familia ubicua de proteínas, presentes en microorganismos, plantas, invertebrados y vertebrados. Las globinas actuales, con su espectacular diversidad de funciones, probablemente evolucionaron a partir de una única globina ancestral. Aunque el porcentaje de identidad de aminoácidos entre las globinas de invertebrados y vertebrados varía ampliamente y puede parecer a menudo fruto del azar, hay que destacar dos características: los residuos invariables PheCD1 e HisF8 y los patrones característicos de residuos hidrofóbicos en segmentos helicoidales (fig. 5.1). La mioglobina humana está formada por un solo polipéptido de globina (153 residuos aminoácidos, 17.053 Da). La hemoglobina humana es un ensamblaje tetramérico de 2 polipéptidos de α -globina (141 residuos, 15.868 Da) y 2 polipéptidos de β -globina (146 residuos, 15.126 Da). Un grupo prostético hemo se asocia de modo no covalente con cada **apoproteína** globina.

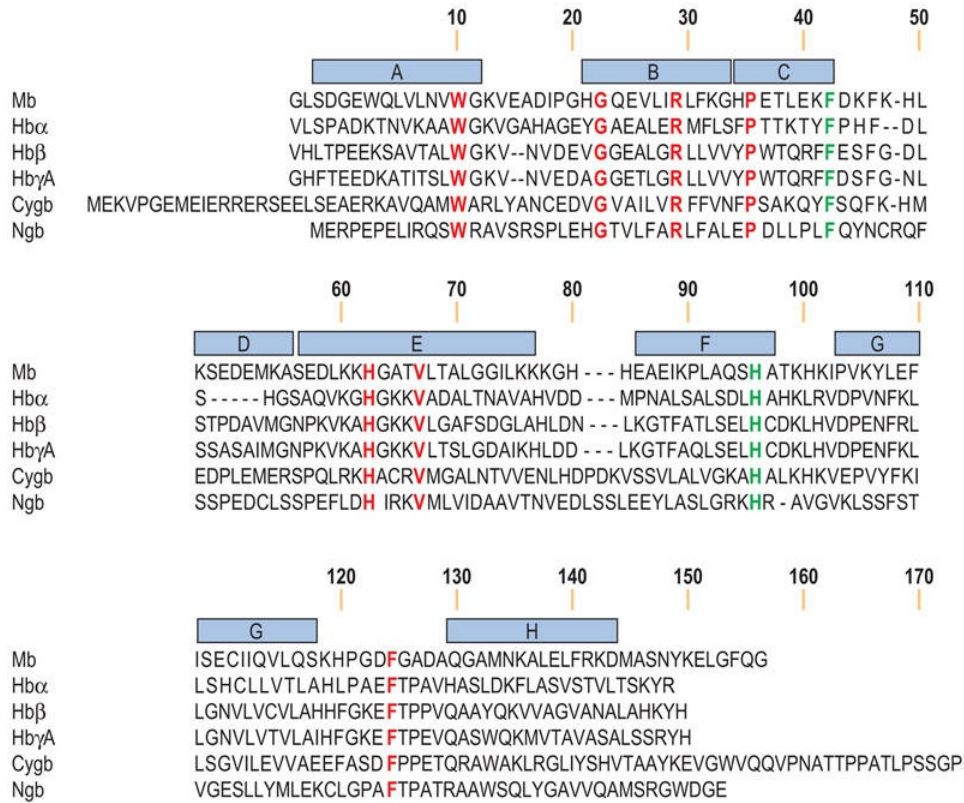


FIG. 5.1 Las secuencias de aminoácidos en las globinas humanas están muy conservadas.

Se muestra una alineación de globinas humanas, con los residuos aminoácidos idénticos en naranja. Los dos residuos en verde, PheCD1 (F) y HisF8 (H), se conservan de forma absoluta en las globinas de todos los metazoos. Los segmentos helicoidales en la mioglobina se identifican mediante barras azules. Mb, mioglobina; Hb α , α -globina; Hb β , β -globina; Hb γ A, γ A-globina; Cygb, citoglobina; Ngb, neuroglobina.

La estructura secundaria de las globinas de mamíferos presenta una elevada proporción de hélices α , con más del 75% de los aminoácidos asociados con 8 segmentos helicoidales. Estas hélices α están estrechamente empaquetadas y dispuestas en una estructura terciaria casi esférica, denominada plegamiento de globina (fig. 5.2). Esta estructura terciaria es tan universal entre todas las globinas que la nomenclatura convencional para los residuos de globinas sigue la definida inicialmente para la Mb de esperma de cachalote, en concreto las hélices A, B, C y así sucesivamente, empezando por el extremo N-terminal, separadas por los codos AB, BC y así sucesivamente, con residuos numerados en cada hélice y codo. Por ejemplo, el residuo

A14, un aminoácido que participa en la estabilización electrostática entre la hélice A y el codo GH, corresponde a la Lys¹⁵ en la Hb de insecto, a la Lys¹⁶ en la Mb y la α -globina, y a la Lys¹⁷ en la β -globina.

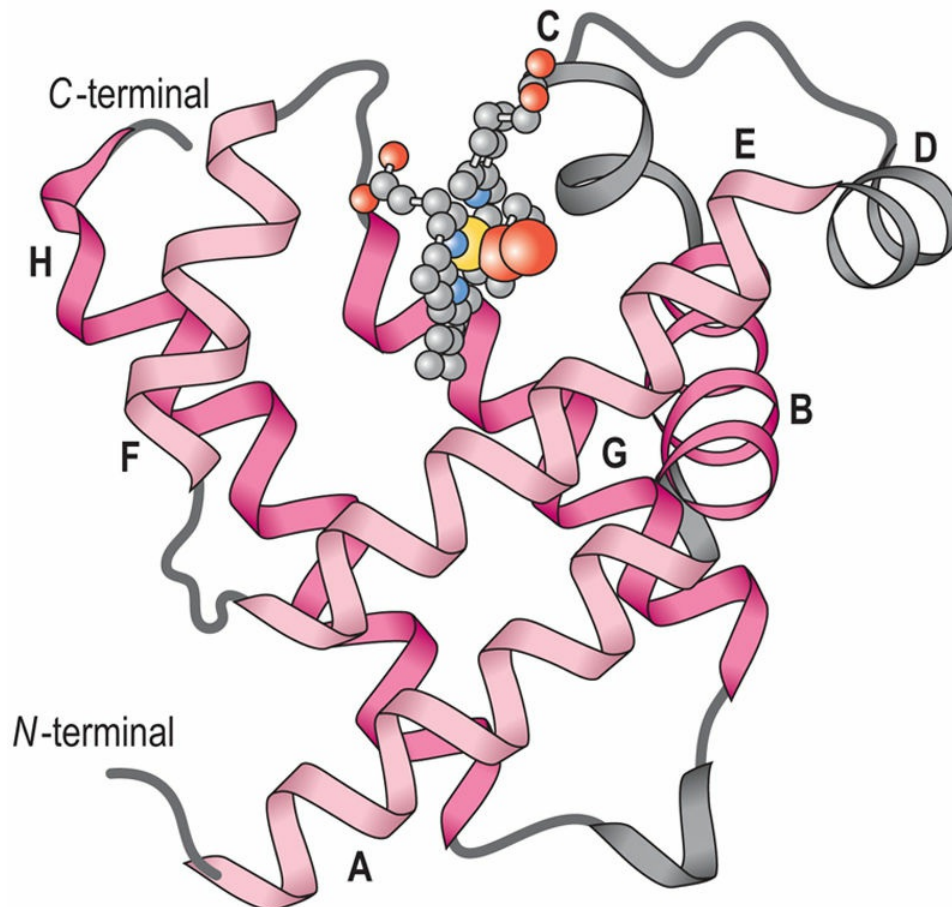


FIG. 5.2 La mioglobina es una proteína globular compacta.

En este esquema de la mioglobina de los mamíferos se muestra solo el esqueleto polipeptídico de la globina, destacando la alta proporción de estructura secundaria (exclusivamente hélice α). La disposición en dos capas, en superposición de tres sobre tres de las hélices α , se destaca mediante distintas intensidades de color magenta. El grupo hemo se muestra como una estructura de bolas y varillas de color gris, con hierro (*amarillo*) y una molécula de oxígeno (*rojo*) unida.

Los aminoácidos polares se hallan casi exclusivamente en la superficie exterior de los polipéptidos de globina y contribuyen al elevado grado de solubilidad de estas proteínas (p. ej., 370 g/l [disolución de proteína al 37%; 5,7 mmol/l] de Hb en el eritrocito). Los

aminoácidos que tienen características polares e hidrofóbicas, como treonina, tirosina y triptófano, tienen orientadas sus funciones polares hacia el exterior de la proteína. Los residuos hidrofóbicos están enterrados en el interior, donde estabilizan el plegamiento del polipéptido y forman un bolsillo que acomoda el grupo prostético hemo hidrofóbico. Son notables excepciones a esta distribución general de los residuos aminoácidos de las globinas las 2 histidinas de las hélices E y F, que desempeñan un papel clave en la función de la proteína y que se disponen en la profundidad del bolsillo del grupo hemo (fig. 5.3). Las cadenas laterales de estas histidinas están orientadas perpendicularmente a cada lado del grupo prostético hemo. Uno de los nitrógenos imidazólicos de la cadena lateral del residuo invariable de histidina proximal (HisF8) se encuentra lo bastante cerca para unirse directamente al átomo pentacoordinado de Fe^{2+} . En el lado opuesto del plano del grupo hemo se encuentra la histidina distal (HisE7), que se halla demasiado lejos del hierro del grupo hemo para establecer un enlace directo; su función es indispensable para estabilizar el O_2 mediante puentes de hidrógeno.

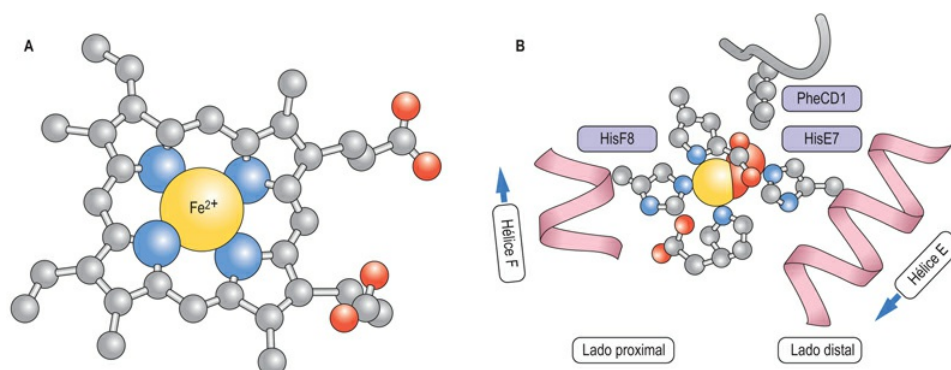


FIG. 5.3 El grupo hemo es un complejo de porfirina y hierro. (A) En esta imagen, el esqueleto carbonado de la protoporfirina IX, un anillo tetrapirrólico conjugado, se muestra en gris; las moléculas de O_2 son de color rojo. El hierro (*esfera amarilla*) tiene preferencia por seis ligandos, que conforman una geometría octaédrica; cuatro de estos ligandos corresponden a átomos de nitrógeno pirrólicos (*esferas azules*). La PheCD1 ejerce interacciones críticas hidrofóbicas y electrostáticas de apilamiento con el anillo de porfirina. (B) En la estructura de la globina oxigenada, el grupo hemo plano está colocado entre las histidinas (His) proximal y distal (HisF8 y HisE7,

respectivamente); solo la HisF8 posee un nitrógeno imidazólico (*esfera azul*) lo bastante cercano para unirse con el hierro. Las hélices α de estas histidinas se muestran en color magenta. En las globinas desoxigenadas, la sexta posición permanece libre, lo que deja un hierro pentacoordinado. En estado oxigenado, el O_2 ocupa la sexta posición. Los dos residuos de propionato de la porfirina intervienen en las interacciones por puentes de hidrógeno y en las interacciones electrostáticas con las cadenas laterales de las globinas y el disolvente.

Estructura del grupo prostético hemo

El grupo hemo, la parte fijadora de O_2 común a la Mb y la Hb, es una molécula de porfirina que tiene coordinado un átomo de hierro (Fe^{2+})

El grupo prostético Fe-porfirina es plano e hidrofóbico, con la excepción de 2 grupos propionato expuestos al disolvente. El grupo hemo constituye un componente integral de las **holoproteínas** de globina durante la síntesis de los polipéptidos; es el grupo hemo el que confiere a las globinas su color rojo-púrpura característico, púrpura en el estado desoxigenado en la sangre venosa y rojo en el estado oxigenado en la sangre arterial.

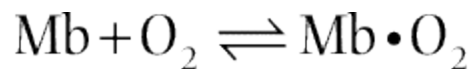
Las globinas aumentan la solubilidad en agua del grupo prostético hemo, que de otro modo sería poco soluble e hidrofóbico. Una vez secuestrado en el interior de un bolsillo hidrofóbico creado por el polipéptido de globina plegado, el grupo hemo se encuentra en un ambiente protector que minimiza la oxidación espontánea de Fe^{2+} (ferroso) a Fe^{3+} (férrico: oxidación) en presencia de O_2 . También es esencial un entorno semejante para que las globinas fijen y liberen O_2 . Si el átomo de hierro se oxida a Fe^{3+} , el grupo hemo ya no puede interaccionar de modo reversible con el O_2 , lo que altera finalmente su función de almacenamiento y de transporte de O_2 .

Mioglobina: una proteína de almacenamiento

de O₂

La Mb fija el O₂ que la Hb ha liberado en los capilares de los tejidos y que posteriormente difunde a los tejidos

Localizada en el citosol del músculo esquelético, cardíaco y algunas células musculares lisas, la Mb almacena una reserva de O₂ de la que pueden disponer fácilmente los distintos orgánulos, especialmente la mitocondria, que realiza el metabolismo oxidativo. La Mb es una hemoproteína monomérica; con un único lugar de fijación al ligando, la reacción reversible de la Mb y el O₂:



puede describirse mediante las siguientes ecuaciones:

$$K_a = [\text{Mb} \cdot \text{O}_2] / [\text{Mb}][\text{O}_2]$$

$$Y = [\text{Mb} \cdot \text{O}_2] / \{ [\text{Mb} \cdot \text{O}_2] + [\text{Mb}] \}$$

donde K_a es una constante de afinidad o de equilibrio e Y es la fracción de saturación de O₂. Combinando estas dos ecuaciones, expresando la concentración de O₂ en términos de su presión parcial ($p\text{O}_2$) y sustituyendo el término P_{50} por $1/K_a$, se obtiene la ecuación de la curva de saturación de O₂ para la Mb:

$$Y = p\text{O}_2 / \{ p\text{O}_2 + P_{50} \}$$

Por definición, la constante P_{50} es el valor de la pO_2 en que $Y = 0,5$ o en que están ocupados (saturados con O_2) la mitad de los lugares de fijación. En un gráfico Y frente a pO_2 , la ecuación de la fijación del ligando por la Mb genera una hipérbola (fig. 5.4) con una P_{50} de 4 mmHg. El bajo valor de P_{50} refleja una elevada afinidad por el O_2 . En los lechos capilares de los tejidos musculares, los valores de la pO_2 se encuentran en el intervalo de 20-40 mmHg. Previsiblemente, los músculos en acción presentan unos valores de pO_2 más bajos que los músculos en reposo. Con su elevada afinidad por el O_2 , la Mb del miocito se satura fácilmente con el O_2 que ha entrado desde la sangre. A medida que durante el metabolismo aerobio se consume O_2 , este se disocia de la Mb siguiendo la ley de acción de masas y difunde hacia las mitocondrias, las plantas de energía de la célula muscular. Las ballenas y otros mamíferos acuáticos tienen concentraciones de Mb en su tejido muscular inusualmente altas; parece que la Mb actúa como un gran reservorio de oxígeno para los largos períodos que pasan estos mamíferos bajo el agua.

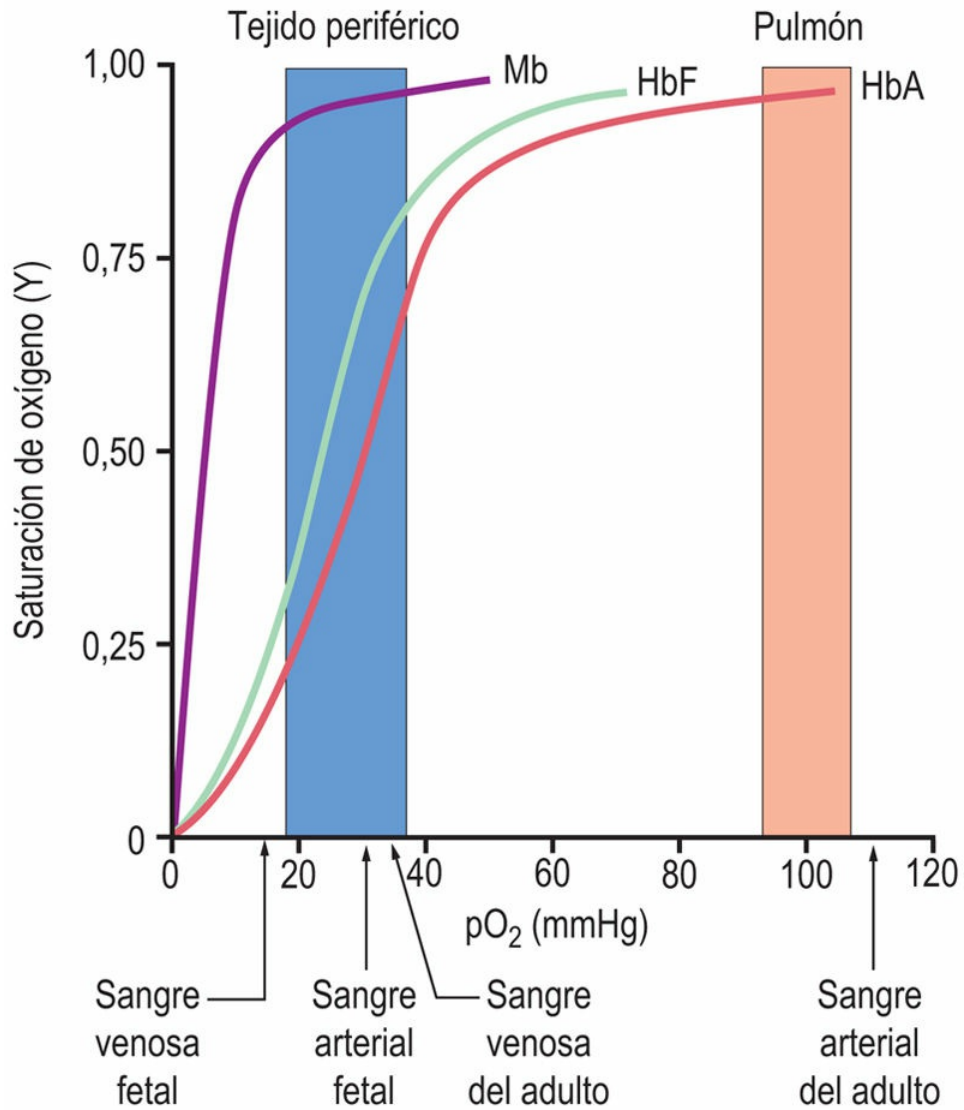


FIG. 5.4 Curvas de saturación de oxígeno de la mioglobina y la hemoglobina.

La mioglobina (Mb) y la hemoglobina (Hb) tienen diferentes curvas de saturación de O₂. En el gráfico se representa la fracción de saturación (Y) de los lugares de fijación del O₂ en función de la concentración de O₂ (pO₂ [mmHg]). Se muestran las curvas de la Mb, la Hb fetal (HbF) y la Hb del adulto (HbA). Mediante flechas y el sombreado también se indican las concentraciones normales de O₂ en diversas muestras de sangre fetal y del adulto.



Terapia hiperbárica con O₂ en la intoxicación aguda por monóxido de carbono

Una mujer de 22 años en la semana 31 de gestación llega a la clínica de maternidad de un hospital; se sospecha intoxicación con monóxido de carbono.

La paciente sufría dolores de cabeza, náuseas y trastornos visuales. Comentó que en su lugar de trabajo se habían realizado obras de reparación de los sistemas de calefacción y ventilación durante las últimas 2 semanas y que, el día de su visita al hospital, los bomberos habían evacuado el edificio tras detectar unas concentraciones elevadas de CO, de 200 ppm, en comparación con las habituales de 10 ppm en un entorno urbano. Sus constantes vitales eran: presión arterial de 116/68 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 y frecuencia respiratoria de 24. Lo que llamó la atención en la evaluación de la paciente fue el componente de carboxihemoglobina (COHb) del 15% de la Hb total en el momento de su ingreso (normalmente es de un 3%, pero puede sobrepasar el 10% en fumadores crónicos). La monitorización fetal indicó una frecuencia cardíaca fetal de 135, con irregularidades moderadas ocasionales. Presentaba contracciones uterinas cada 3-5 minutos.

La paciente fue tratada en la cámara hiperbárica de O₂ del hospital: 30 minutos a 2,5 ATA; luego 60 minutos a 2,0 ATA. También se le administró sulfato de magnesio intravenoso para detener las contracciones prematuras. La paciente fue dada de alta 2 días después. Dio a luz a una niña sana a las 38 semanas de gestación que, al ser examinada al nacer y a las 6 semanas de edad, no mostraba secuelas aparentes de la exposición materna al CO o a O₂ al 100%.

Comentario

El monóxido de carbono es un producto normal del catabolismo del grupo hemo y tiene diversas actividades fisiológicas en los sistemas vasculares, neuronales e inmunitarios. Al igual que el O₂, el CO también se une a los grupos prostéticos hemo. Debido a que la afinidad por el CO del grupo hemo de la globina es

aproximadamente 250 veces la del O_2 , una exposición prolongada de la hemoglobina al CO exógeno sería prácticamente irreversible ($t_{1/2}$ para la reversión en sangre, 4-8 horas) y conduciría a concentraciones de COHb altamente tóxicas. El O_2 hiperbárico es el tratamiento de elección para intoxicaciones graves o complicadas de CO.

La administración de O_2 al 100% a 2-3 ATA crea valores de pO_2 arteriales e hísticos de 2.000 mmHg y 400 mmHg, respectivamente (20 veces lo normal). El resultado inmediato es la reducción en el $t_{1/2}$ de la COHb a menos de 30 minutos. El O_2 hiperbárico también se usa en el tratamiento de la enfermedad por descompresión, la embolia gaseosa arterial, el daño a los tejidos causado por radiación o isquemia y la hemorragia grave.

Hemoglobina: una proteína de transporte de oxígeno

La Hb es la principal proteína transportadora de O_2 de la sangre humana; se encuentra exclusivamente en los hematíes

La Hb adulta (HbA) tiene una disposición tetraédrica de 2 subunidades idénticas de α -globina y 2 subunidades idénticas de β -globina, una geometría que predice los diversos tipos de interacciones que pueden existir entre ellas en la estructura cuaternaria (fig. 5.5). Es importante señalar que, en la estructura tetraédrica de la Hb, cada subunidad está en contacto con las otras tres. El análisis experimental de la estructura cuaternaria indica que entre cada par de subunidades distintas, es decir, en las interfases α - β , existen múltiples interacciones no covalentes (enlaces de hidrógeno y enlaces electrostáticos). En cambio, entre las subunidades idénticas en las interfases α_1 - α_2 o β_1 - β_2 , hay un menor número de interacciones y además son predominantemente hidrofóbicas. El número real y la naturaleza de los contactos difieren en presencia o ausencia de O_2 . Actualmente se sabe que las asociaciones fuertes en cada heterodímero $\alpha\beta$ y en la

interfase entre los dos heterodímeros (v. [fig. 5.5](#)) constituyen factores determinantes en la fijación y la liberación de O_2 . Así, la Hb se considera más un dímero de heterodímeros, $(\alpha\beta)_2$, que un tetrámero $\alpha_2\beta_2$. Aunque una disolución de HbA teóricamente es una mezcla dinámica de heterodímeros y tetrámeros, en condiciones fisiológicas (Hb alta y pH neutro) el equilibrio favorece al tetrámero: 99,0% para la Hb oxigenada y 99,9% para la Hb desoxigenada.

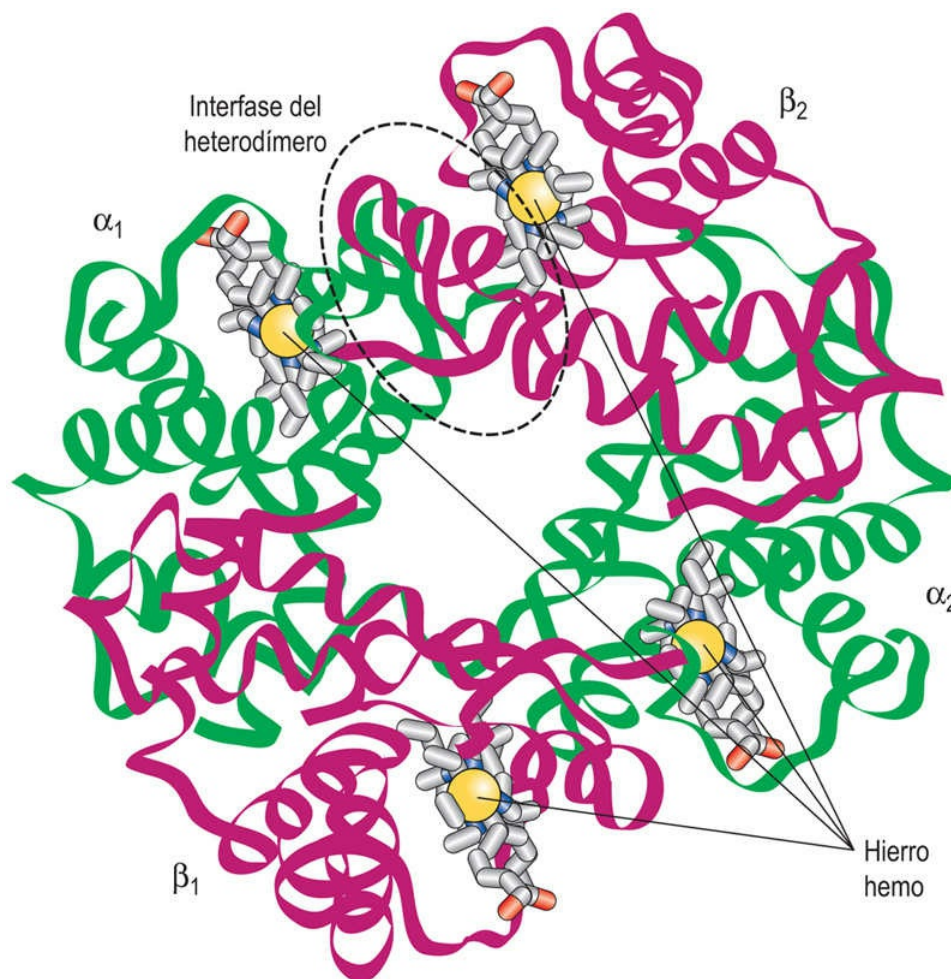


FIG. 5.5 La hemoglobina es un tetrámero formado por cuatro subunidades de globina.

La Hb es un complejo tetraédrico de dos α -globinas idénticas (α_1 y α_2 ; en *verde*) y dos β -globinas asimismo idénticas (β_1 y β_2 ; en *granate*).

Con esta geometría, cada subunidad de globina está en contacto con las otras tres, dando lugar así a las interfases y a las interacciones que definen la cooperatividad. Una de las interfases del heterodímero se ha

rodeado con un óvalo discontinuo.

Interacciones de la hemoglobina con el oxígeno

La Hb fija el oxígeno cooperativamente, con un coeficiente de Hill de ~2,7

Como vehículo de distribución de gases, la Hb tiene que ser capaz de captar el O₂ de forma eficaz al entrar en los alvéolos pulmonares durante la respiración y de liberarlo al entorno extracelular con una eficacia similar a medida que los eritrocitos circulan a través de los capilares tisulares. Esta dualidad destacable de su función se consigue mediante interacciones cooperativas entre las subunidades de globina. Cuando la hemoglobina desoxigenada se oxigena, se producen cambios estructurales importantes en toda la molécula proteica. A consecuencia de la coordinación del O₂ con el hierro y de una nueva orientación de los átomos en la estructura del grupo hemo, en el bolsillo del grupo hemo cambian las posiciones de la histidina proximal y de la hélice F a la que pertenece (v. [fig. 5.3](#)). Este ligero cambio de conformación ocasiona importantes reestructuraciones en esta subunidad de globina. A su vez, estas variaciones de la estructura terciaria se transmiten, e incluso se amplifican, a la estructura cuaternaria global, que rota 12-15°, y tiene lugar un desplazamiento de 0,10 nm del dímero $\alpha_1\beta_1$ en relación con el dímero $\alpha_2\beta_2$. A causa de la asimetría inherente del tetrámero de Hb $\alpha_2\beta_2$, estos movimientos combinados provocan cambios muy significativos en los heterodímeros $\alpha\beta$. Debido a cambios estructurales en la hemoglobina, como resultado de la fijación de oxígeno y de otros efectores, la afinidad para fijar las siguientes moléculas de oxígeno puede incrementarse (**cooperación** positiva) o disminuir (cooperación negativa).

La Hb puede captar hasta 4 moléculas de O₂ mediante un proceso cooperativo

Debido a sus múltiples lugares de fijación de ligandos y a los cambios estructurales como respuesta a la unión de oxígeno, la afinidad de este y la fracción de saturación de la Hb son funciones más complejas que las de la Mb. Por tanto, la ecuación de la curva de la fracción de saturación de la Hb por el O₂ debe modificarse de la siguiente manera:

$$Y = pO_2^n / \{pO_2^n + P_{50}^n\}$$

donde el exponente n es el **coeficiente de Hill**. En un gráfico Y frente a pO_2 , cuando $n > 1$, la ecuación de la fijación del ligando describe una curva de forma sigmoidea (en S) (v. [fig. 5.4](#)). El coeficiente de Hill se determina experimentalmente y es una medida de la cooperatividad entre los lugares de fijación del ligando, es decir, del grado en que la fijación del O₂ a una subunidad influye sobre la afinidad del O₂ por otras subunidades. En los casos de fijación con cooperatividad completa, n es igual al número de lugares de fijación (cuatro en la Hb), y esto indica que la fijación en un lugar favorece al máximo la fijación en otros lugares de la misma molécula. El valor normal del coeficiente de Hill para la Hb del adulto ($n = 2,7$) refleja una alta cooperatividad en la fijación del ligando. La Hb tiene una afinidad considerablemente inferior por el O₂, que se refleja en una P_{50} de 27 ± 2 mmHg, en comparación con la de la mioglobina ($P_{50} = 4$ mmHg). En ausencia de cooperatividad, y aunque existan múltiples lugares de fijación, el coeficiente de Hill sería de 1, es decir, la fijación de una molécula de O₂ no influiría sobre la fijación de otras moléculas. Se observa una disminución o ausencia de cooperatividad en Hb mutantes que han perdido los contactos funcionales entre subunidades ([tabla 5.1](#)). La pendiente más abrupta de la curva de saturación de la Hb se sitúa en el intervalo de la pO_2 que se encuentra en la mayor parte de los tejidos (v. [fig. 5.4](#)). Por tanto, variaciones relativamente pequeñas de la pO_2 provocan variaciones considerablemente mayores en la interacción de la Hb con el O₂. En

consecuencia, los desplazamientos de la curva en uno o en otro sentido influyen considerablemente sobre la afinidad por el O₂.

Tabla 5.1

Clasificación y ejemplos de hemoglobinopatías

Clasificación	Nombre común	Mutación	Frecuencia	Cambios bioquímicos	Consecuencias clínicas
Solubilidad anormal	HbC	Glu ^{60β} →Lys	Frecuente	Cristalización intracelular de la proteína oxigenada; aumento de la fragilidad eritrocitaria	Anemia hemolítica leve; esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo)
Disminución de la afinidad por el O ₂	Hb Titusville	Asp ^{94α} →Asn	Muy infrecuente	Interfase de heterodímero alterada para estabilizar el estado T; cooperatividad disminuida	Ganosis leve (color azulado púrpura de la piel debido a la sangre desoxigenada)
Aumento de la afinidad por el O ₂	Hb Helsinki	Lys ^{82β} →Met	Muy infrecuente	Reducción de la fijación de 2,3-BPG en el estado T	Policitemia leve (aumento del recuento de hematies)
Grupo hemo con hierro férrico (metahemoglobina)	HbM Boston	His ^{58α} →Tyr	Ocasional	Alteración del bolsillo del grupo hemo (mutación de la His distal)	Ganosis de la piel y las mucosas; reducción del efecto Bohr
Proteína inestable	Hb Gun Hill	Δβ91-95	Muy infrecuente	Plegado anormal debido a una pérdida de Leu en el bolsillo del grupo hemo y a una hélice más corta	Formación de cuerpos de Heinz (inclusiones de Hb desnaturalizada); ictericia (coloración amarilla de la piel y la esclerótica); orina pigmentada
Síntesis anormal	Hb Constant Spring	Tyr ^{142(α)} →Gln	Muy infrecuente	Pérdida del codón de terminación; disminución de la estabilidad del ARN mensajero	α-talasemia (anemia hemolítica, esplenomegalia e ictericia)

En general, las hemoglobinopatías se clasifican según la alteración más destacada de la estructura, la función o la regulación de la proteína. La identificación inicial de una mutación a menudo implica realizar una electroforesis o cromatografía, como se aprecia en la [figura 5.9](#) para la HbSC, un genotipo de heterocigoto doble asociado a un fenotipo similar al de la anemia falciforme. Δ , mutante por delección.

Las subunidades de la hemoglobina pueden asumir dos conformaciones distintas con diferente afinidad por el O_2

El mecanismo en el que se basa la cooperatividad en la fijación de oxígeno por la hemoglobina implica un desplazamiento entre dos estados conformacionales de la molécula de la hemoglobina que difieren en su afinidad por el oxígeno. Estas dos conformaciones cuaternarias se conocen como **estados T (tenso)** y **R (relajado)**. En el estado T, las interacciones entre los heterodímeros son más fuertes; en el estado R, estos enlaces no covalentes son, en conjunto, más débiles. La afinidad por el O_2 es más baja en el estado T y más alta en el estado R. La transición entre estos estados se acompaña de la desaparición de los enlaces no covalentes existentes y de la formación de nuevos enlaces en las interfases del heterodímero ([fig. 5.6](#)). El contacto entre los dos heterodímeros $\alpha\beta$ (v. [fig. 5.5](#)) se encuentra estabilizado por una combinación de enlaces de hidrógeno y electrostáticos. En las interacciones no covalentes que caracterizan las conformaciones desoxigenada y oxigenada de la Hb participan aproximadamente 30 aminoácidos.

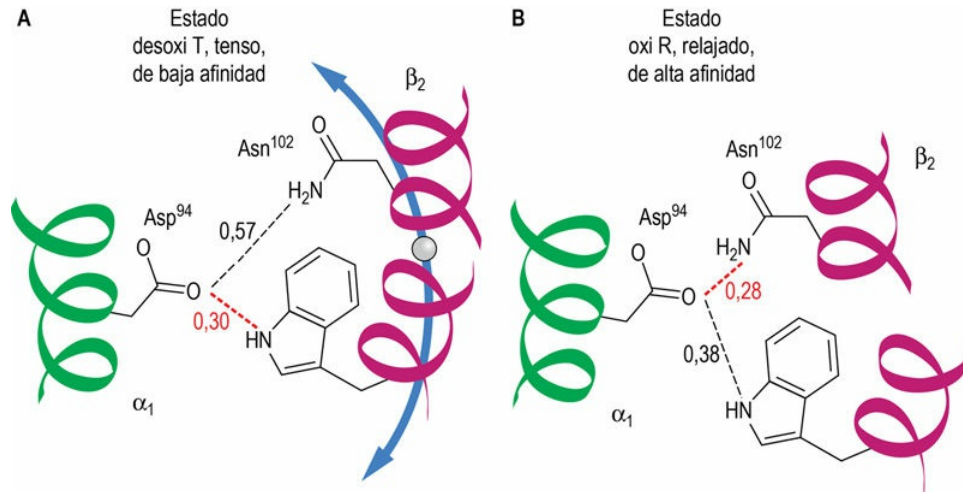


FIG. 5.6 La hemoglobina desoxigenada y la hemoglobina oxigenada presentan distintos tipos de enlaces no covalentes. En la interfase existente entre los dos heterodímeros $\alpha\beta$ se encuentran los residuos Asp⁹⁴(α) de la α_1 -globina de un heterodímero y el Trp³⁷(β) y la Asn¹⁰²(β) de la β_2 -globina del otro heterodímero (v. óvalo discontinuo en la fig. 5.5). Cada uno de ellos tiene en su cadena lateral átomos capaces de formar interacciones no covalentes. (A) En el estado desoxigenado T (izquierda), la distancia entre los residuos Asp y Trp favorece un enlace de hidrógeno; en cambio, existe demasiada distancia entre Asp y Asn. (B) A consecuencia de los cambios de conformación asociados a la transición al estado oxigenado R (derecha), la distancia entre Asp y Trp se vuelve demasiado grande, pero la distancia entre Asp y Asn es compatible con la formación de un nuevo enlace de hidrógeno. En otros lugares de esta interfase se forman y se destruyen otros enlaces. Entre los monómeros α_2 y β_1 de globina hay un alineamiento idéntico de los residuos, así como de interacciones no covalentes. Las distancias se muestran en nanómetros (nm). Los enlaces de hidrógeno suelen tener 0,27-0,31 nm de longitud.

Se han desarrollado varios modelos para describir la transición entre los estados T y R de la Hb. En un extremo se encuentra un modelo en el que cada subunidad de Hb responde de modo secuencial a la fijación de O₂ con un cambio conformacional, permitiendo así la aparición de intermediarios híbridos de los estados T y R. En el otro extremo se encuentra un modelo en el que las cuatro subunidades cambian de manera concertada; no se permiten los estados híbridos, y la fijación de O₂ a una subunidad desplaza el equilibrio de todas las subunidades desde el estado T al estado R simultáneamente. Se han estudiado extensamente las estructuras moleculares de la Hb

desoxigenada y de la Hb parcial y completamente ligada mediante una amplia gama de técnicas termodinámicas y cinéticas, aunque los progresos realizados para reconciliar las incongruencias entre los modelos clásicos y los más recientes han sido lentos. Estos puntos de vista diferentes sobre los cambios conformacionales en las proteínas con múltiples subunidades se comentan con más detalle en el apartado de enzimas alostéricas del [capítulo 6](#).



Aplicaciones clínicas

Pulsioximetría

La pulsioximetría es un método no invasivo de estimación de la saturación de O₂ de la Hb arterial. Este método se basa en dos principios físicos: en primer lugar, las características en el espectro visible y de infrarrojos de la oxi-Hb y de la desoxi-Hb son distintas; en segundo lugar, el flujo de sangre arterial tiene un componente pulsátil que es resultado de los cambios de volumen que ocurren con cada latido cardíaco. Las determinaciones de la transmisión o reflectancia se hacen en una zona de tejido translúcido que tenga un flujo sanguíneo razonablemente bueno, con frecuencia un dedo de la mano, un dedo del pie o la oreja en adultos y niños, o el pie o la mano en los lactantes. El fotodetector y el microprocesador del pulsioxímetro permiten calcular la saturación de oxígeno (**SpO₂** = saturación de oxígeno en los capilares periféricos), que generalmente muestra un valor del 4-6% del hallado en la gasometría de sangre arterial.

La pulsioximetría se utiliza para monitorizar el estado cardiopulmonar durante la anestesia general y local, en las unidades de cuidados intensivos y neonatales, y durante el transporte de los pacientes. Los movimientos corporales, la luz ambiental irradiada, el aumento de la bilirrubina y las uñas artificiales o pintadas pueden interferir en la lectura de la pulsioximetría.

Los instrumentos convencionales de dos longitudes de ondas presuponen que las mediciones ópticas están asociadas con las

hemoglobinas oxigenada y desoxigenada; no pueden discriminar entre oxi-Hb, carboxi-Hb y met-Hb. Sin embargo, tecnologías más recientes usan 6 u 8 longitudes de onda y permiten distinguir entre múltiples especies de Hb, con una exactitud de $\pm 2\%$ y una precisión de $\pm 1\%$.

Modulación alostérica de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

Proteínas y efectores alostéricos

La Hb es una proteína alostérica; su afinidad por el O₂ está regulada por moléculas pequeñas

La Hb es uno de los ejemplos mejor estudiados de proteína alostérica. Los efectores alostéricos son pequeñas moléculas que se fijan a las proteínas en lugares espacialmente distintos de los lugares de fijación de los ligandos, de ahí su denominación de **efectores alostéricos** (significa «**otros sitios o lugares**»). A través de efectos conformacionales de largo alcance, alteran la afinidad de fijación del ligando o sustrato a la proteína. Las proteínas alostéricas suelen estar formadas por varias subunidades. La afinidad de fijación de O₂ por la Hb está influida positivamente por el O₂, así como por diversos efectores alostéricos químicamente diversos, como H⁺, CO₂ y **2,3-bisfosfoglicerato** (2,3-BPG; [fig. 5.7](#)). Cuando un efector alostérico afecta a su propia fijación a la proteína (en otros lugares), el proceso se denomina **homotrópico** (p. ej., el efecto de la fijación de O₂ en un lugar de la Hb aumenta, asimismo, la afinidad de fijación de O₂ a otros lugares de la Hb). Cuando el efector alostérico es diferente del ligando cuya fijación se altera, el proceso se denomina entonces **heterotrópico** (p. ej., el efecto de los H⁺ [pH] sobre la P₅₀ para la fijación del oxígeno a la Hb). Estas interacciones ocasionan desplazamientos horizontales de las curvas de fijación del O₂ (v. [fig. 5.7](#)).

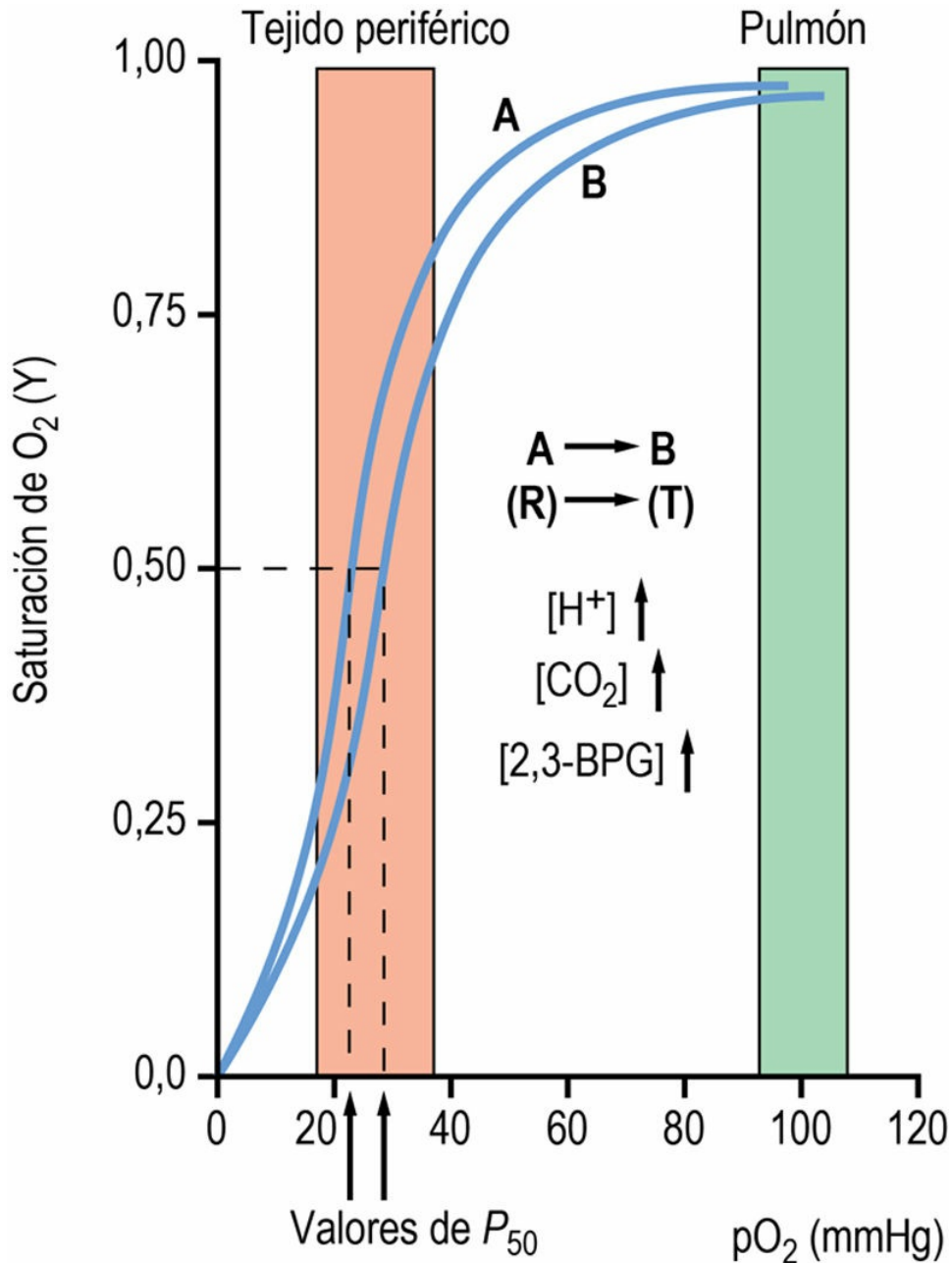


FIG. 5.7 Los efectores alostéricos disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

La interacción del O₂ con la hemoglobina (Hb) está regulada por efectores alostéricos. Bajo condiciones fisiológicas, la HbA del adulto presenta una curva de saturación de O₂ con un alto grado de cooperatividad. Al aumentar la concentración intraeritrocitaria de alguno de los tres efectores alostéricos, H⁺, CO₂ o 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), la curva se desplaza hacia la derecha (**posición B**), lo que indica una disminución de la afinidad por el O₂ (aumento del valor de P₅₀). Las acciones de los efectores que modulan la afinidad por el O₂ parecen ser aditivas. Por el contrario, la disminución de cualquiera de

los efectores alostéricos desplaza la curva a la izquierda (**posición A**). El aumento de la temperatura también desplaza la curva a la derecha. La sensibilidad de la saturación de O_2 a la concentración de H^+ se conoce como efecto Bohr. Las áreas sombreadas indican los intervalos normales del O_2 medido en los capilares de los tejidos pulmonar y periférico.

Efecto Bohr

El pH ácido (protones) disminuye la afinidad de la Hb por el O_2

La afinidad de la Hb por el O_2 es muy sensible al pH, un fenómeno conocido como **efecto Bohr**. La forma más fácil de describirlo es como un desplazamiento a la derecha de la curva de saturación del O_2 cuando disminuye el pH. Por tanto, un aumento de la concentración de H^+ (disminución del pH) favorece el aumento de P_{50} (menor afinidad) para la fijación del O_2 a la Hb, **lo que equivale a un desplazamiento dependiente de H^+ de la Hb del estado R al estado T**.

Para entender el efecto Bohr a nivel de la estructura proteica y valorar el papel de los H^+ como efectores alostéricos heterotrópicos, es importante recordar que la Hb es una molécula sumamente cargada. Los residuos que participan en el efecto Bohr son el grupo amino de la Val N-terminal de las cadenas α -globina y la cadena lateral de la His C-terminal de la β -globina. Los valores de pK_a de estos ácidos débiles difieren lo suficiente entre las formas desoxigenada y oxigenada de la Hb para hacer que la desoxigenada capte 1,2-2,4 protones, en comparación con el tetrámero oxigenado.

La identificación de residuos aminoácidos específicos de las α y β -globinas que participan en el efecto Bohr se complica por las interacciones diferenciales de otros solutos cargados con la desoxi-Hb y la oxi-Hb. Así, una fijación preferencial de un anión concreto (es decir, Cl^- y/o fosfatos orgánicos) a la Hb desoxigenada implica la

alteración de los pK_a de algunos grupos catiónicos, contribuyendo así al efecto Bohr observado en su conjunto. Por ejemplo, existen suficientes datos que demuestran que la Val^{1(α)} solo es relevante para el efecto Bohr en presencia de Cl⁻. El pK_a de este grupo se desplaza de 8,0 en la Hb desoxigenada a 7,25 en la Hb oxigenada en presencia de Cl⁻ a una concentración fisiológica (≈ 100 mmol/l). Además, la participación de los grupos Val^{1(α)} en el efecto Bohr dependiente de cloruro está muy modulada por el CO₂, debido a la formación de aductos de CO₂ (carbamino) de la Hb (se describe más adelante en este mismo capítulo).

Cuando la Hb fija O₂, se disocian protones de algunos grupos ácidos débiles; en cambio, en un medio ácido, la protonación de las bases conjugadas inhibe la fijación de O₂

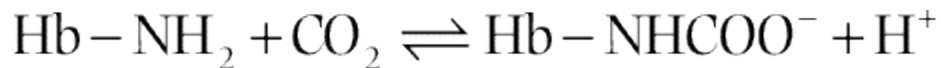
Durante su circulación entre los alvéolos pulmonares y los capilares de los tejidos periféricos, los hematíes se encuentran con unas condiciones muy distintas de pO₂ y de pH. La elevada pO₂ presente en el pulmón favorece la saturación del ligando y fuerza a los protones de la molécula de Hb a estabilizar el estado R. En el lecho capilar, especialmente en los tejidos metabólicamente activos, el pH es ligeramente menor debido a la producción de metabolitos ácidos, como lactato. Al entrar en este ambiente, la Hb oxigenada adquiere algunos protones «en exceso» y pasa al estado T, favoreciendo así la liberación de O₂ para que sea captado para el metabolismo aerobio de los tejidos.

Efectos del CO₂ y la temperatura

Al igual que los H⁺, el CO₂ se encuentra a altas concentraciones en los capilares venosos y es un efector alostérico negativo de la afinidad de la Hb por el

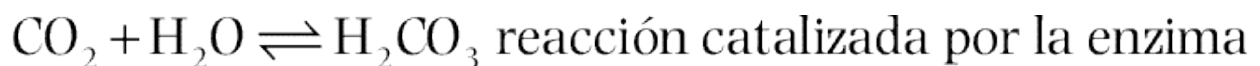
O₂

Muy similar al efecto Bohr es la capacidad del CO₂ para alterar la afinidad de la Hb por el O₂. El aumento de pCO₂ en los capilares venosos disminuye la afinidad de la Hb por el O₂. Por tanto, al aumentar la pCO₂, la curva de saturación del ligando se desplaza hacia la derecha. Debe destacarse que el efector alostérico es el CO₂, no el HCO₃⁻. El CO₂ forma un enlace covalente reversible con los grupos amino *N*-terminales no protonados de los polipéptidos de globina para formar **carbamino-adyuctos**:



Esta modificación química covalente transitoria de la Hb no solo constituye un ejemplo especializado de control alostérico, dando como resultado la estabilización de la Hb desoxigenada, sino que también representa una forma de transporte del CO₂ al pulmón para ser eliminado del organismo. Entre el 5% y el 10% del contenido total de CO₂ de la sangre se encuentra en forma de carbamino-adyuctos.

Existe una estrecha correlación fisiológica entre la pCO₂ y la afinidad de la Hb por el O₂. El CO₂ es un producto importante de la oxidación mitocondrial y, al igual que los H⁺, es especialmente abundante en los tejidos metabólicamente activos. Al difundir a la sangre, el CO₂ puede reaccionar con la Hb oxigenada, desplazando el equilibrio hacia el estado T y, por tanto, favoreciendo la disociación del O₂ fijado (v. [fig. 5.7](#)). Sin embargo, la inmensa mayoría del CO₂ de los tejidos periféricos se hidrata mediante la **anhidrasa carbónica** eritrocitaria y forma ácido carbónico (H₂CO₃), un ácido débil que se disocia parcialmente en H⁺ y HCO₃⁻:





Cabe destacar que tanto en la formación de carbamino-aductos como en las reacciones de hidratación/disociación relacionadas con el CO_2 se generan protones adicionales. Estos protones pueden participar en el efecto Bohr y facilitar el intercambio $\text{O}_2\text{-CO}_2$. Durante su retorno a los pulmones, la sangre transporta dos formas de CO_2 : carbamino-hemoglobina y la pareja ácido-base conjugada $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$. En esta situación, la sangre y la Hb se hallan expuestas a una pCO_2 baja y, por la ley de acción de masas, se revierte la formación de carbamino-aductos y se favorece de nuevo la fijación de O_2 . De modo similar, la anhidrasa carbónica de los hematíes en los capilares del pulmón convierte el H_2CO_3 en CO_2 y H_2O , que son espirados hacia la atmósfera (v. [cap. 36](#)).

El trabajo muscular no solo da lugar a los efectores alostéricos H^+ y CO_2 como subproductos del metabolismo aerobio, sino que también libera calor. Puesto que la fijación del O_2 al grupo hemo es un proceso exotérmico, **la afinidad de la Hb por el O_2 disminuye al aumentar la temperatura**. Por tanto, el microambiente correspondiente a un músculo en ejercicio favorece profundamente una liberación más eficaz a los tejidos adyacentes del O_2 fijado a la Hb.

Efecto del 2,3-bisfosfoglicerato

El 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), un intermediario en el metabolismo de los hidratos de carbono, es un importante efector alostérico de la Hb

El 2,3-BPG es sintetizado en los hematíes humanos en una derivación de un solo paso de la vía glucolítica ([cap. 9](#)). Al igual que los H^+ y el CO_2 , el 2,3-BPG es un efector alostérico negativo indispensable que, cuando está fijado a la Hb, provoca un acusado aumento de la P_{50} (v. [fig. 5.7](#)). Si no fuese por la elevada concentración de 2,3-BPG

($\sim 4,1$ mmol/l), la curva de saturación de O_2 de la Hb se parecería mucho a la curva de la Mb.



Conceptos avanzados

Hemoglobinas artificiales

Las curvas de suministro y demanda para la sangre total y la disponibilidad y utilización de los concentrados de hematíes apuntan a una crisis inminente y a la necesidad de desarrollar alternativas. Los sustitutos de hematíes son alternativas a las transfusiones, potencialmente útiles durante intervenciones quirúrgicas importantes y en urgencias de shock hemorrágico.

Se han investigado 3 tipos de transportadores artificiales de O_2 : los transportadores de oxígeno basados en Hb (HBOC), la Hb encapsulada en liposomas o en nanopartículas, y las emulsiones en perfluorocarbono. Los HBOC son hemoglobinas obtenidas de fuentes alogénicas, xenogénicas o recombinantes que han sido modificadas por polimerización, entrecruzamiento o conjugación. Estas modificaciones facilitan la purificación y la esterilización, a la vez que minimizan la toxicidad y la inmunogenicidad. También son necesarias para estabilizar los tetrámeros de Hb extracelulares, ya que, si no, la hemoglobina se disocia en dímeros y monómeros en el plasma y se excreta en la orina. Las formas artificiales tienen una afinidad por el O_2 (P_{50}) en el intervalo de 16-38 mmHg, en comparación con alrededor de 27 mM para la Hb, aunque suelen tener un menor grado de cooperatividad ($n = 1,3-2,1$) y de efecto Bohr.

Varios HBOC han ido avanzando a través de una evaluación clínica y algunos se usan en procedimientos médicos en algunos países. Su uso no está exento de efectos adversos, como un aumento de la vasoconstricción con la subsiguiente hipertensión, como resultado de la unión de óxido nítrico (NO), un regulador endógeno de la vasodilatación, a la Hb extracelular. Otros problemas son el aumento de la oxidación del hemo a met-Hb, una elevación de los depósitos de hierro en los tejidos, alteraciones gastrointestinales, neurotoxicidad e

interferencia en las determinaciones de valor diagnóstico. La ingeniería molecular de la Hb humana, actualmente en desarrollo en algunos laboratorios, intenta mejorar la captación de O_2 , las propiedades alostéricas de los HBOC y minimizar sus efectos secundarios. El empaquetamiento de la Hb en liposomas y nanocápsulas generando hematíes artificiales también es una tecnología prometedora, ya que con este método se limita el escape de Hb hacia los espacios extravasculares.

En un extremo del doble eje de simetría del interior de la estructura cuaternaria de la Hb se encuentra una hendidura poco profunda que está definida por los aminoácidos catiónicos de las subunidades de β -globina yuxtapuestas (fig. 5.8). Una molécula de 2,3-BPG se fija en esta localización. **Una consecuencia importante de las diferencias conformacionales existentes entre los estados T y R es que la Hb desoxigenada interacciona preferentemente con el 2,3-BPG cargado negativamente.** Hay múltiples interacciones electrostáticas que estabilizan el complejo formado por el efector polianiónico y la Hb desoxigenada. En la Hb totalmente oxigenada, la hendidura es demasiado estrecha para alojar al 2,3-BPG.

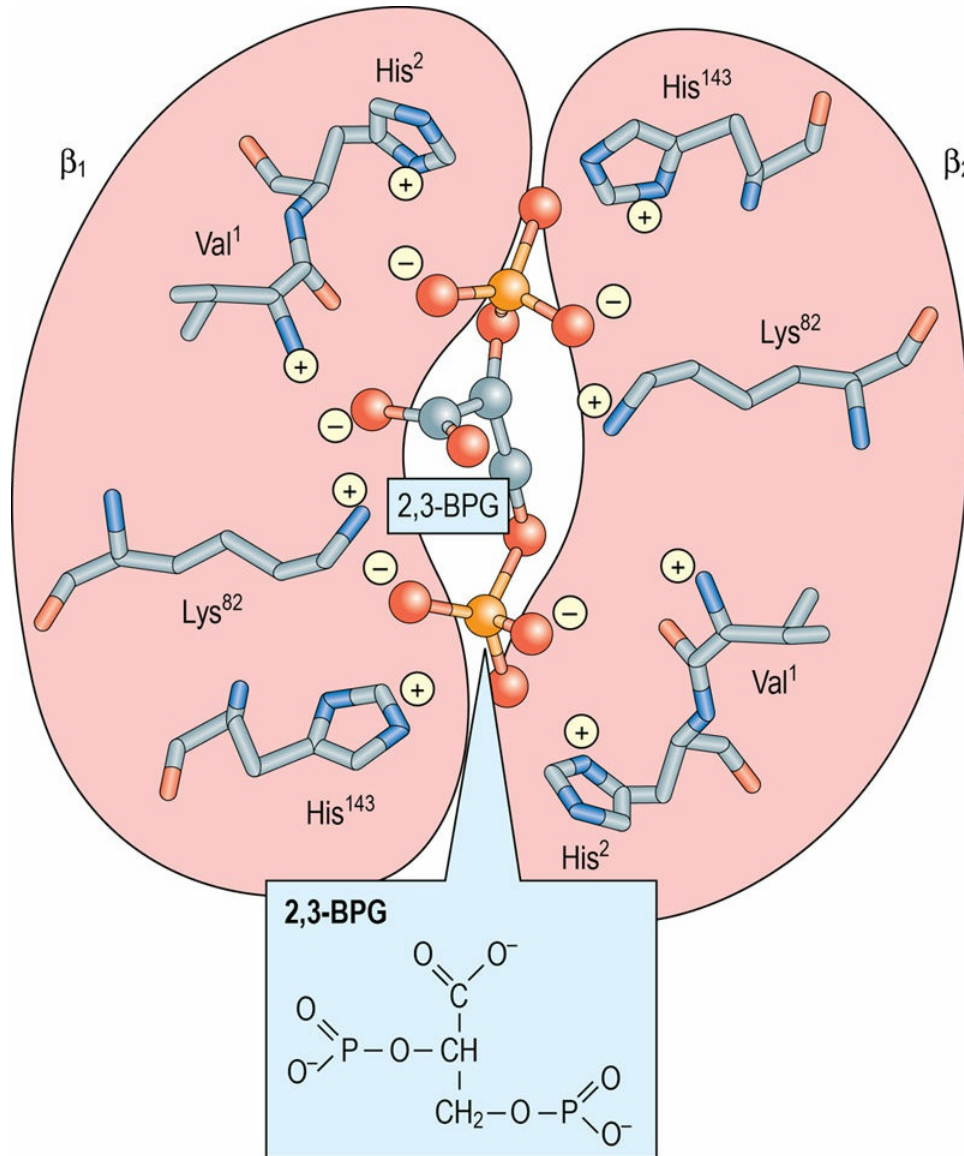


FIG. 5.8 El 2,3-bisfosfoglicerato se une preferentemente a la hemoglobina desoxigenada.

En la superficie del tetrámero de la hemoglobina (Hb) desoxigenada donde interaccionan las dos globinas β (*magenta claro*) existe una hendidura formada por el residuo aminoácido *N*-terminal ($\text{Val}^{1(\beta)}$) y las cadenas laterales de $\text{His}^{2(\beta)}$, $\text{Lys}^{82(\beta)}$ e $\text{His}^{143(\beta)}$ (*modelos de varillas*).

Este locus está formado por ocho grupos catiónicos y es suficiente para fijar con alta afinidad una molécula de 2,3-BPG (*modelo de bolas y varillas*; fósforo, *naranja*), molécula que a pH fisiológico presenta cinco grupos aniónicos. Esta disposición de cargas positivas no existe en la Hb oxigenada. En la Hb fetal (HbF), la $\text{His}^{143(\beta)}$ está sustituida por un residuo de Ser.

La importancia del 2,3-BPG como efector alostérico negativo está

subrayada por las observaciones de que su concentración en los hematíes cambia en respuesta a diversos estados fisiológicos y patológicos. Durante la hipoxia crónica (disminución de la pO_2) secundaria a una enfermedad pulmonar, una anemia o un shock la concentración de 2,3-BPG aumenta. Estos incrementos compensadores del 2,3-BPG también se han descrito en fumadores de cigarrillos y en la adaptación a la altura. El resultado neto es una mayor estabilización del estado desoxigenado T de baja afinidad, así como el desplazamiento a la derecha de la curva de saturación, lo que facilita una mayor liberación de O_2 a los tejidos. En la mayor parte de las circunstancias, este desplazamiento a la derecha tiene un efecto insignificante sobre la saturación de O_2 de la Hb en los pulmones.

Temas seleccionados

Interacción de la hemoglobina con el óxido nítrico

El óxido nítrico, un potente vasodilatador, se almacena en la Hb en forma de S-nitroso-Hb (SNO-Hb)

El **óxido nítrico** (NO) es un radical libre gaseoso capaz de causar modificaciones oxidativas (nitración, nitrosación, nitrosilación) de macromoléculas biológicas. Esta molécula muy reactiva, también conocida como **factor relajante derivado del endotelio (EDRF)**, se sintetiza en las células endoteliales y participa en la fisiología vascular normal, como la vasodilatación (músculo liso), la hemostasia (plaquetas) y la expresión de las moléculas de adhesión (células endoteliales). Los eritrocitos constituyen el mayor depósito intravascular de NO bioactivo y la Hb es indispensable para su formación, almacenamiento y liberación. La SNO-Hb es el producto de la S-nitrosilación de las cadenas laterales de la Cys^{93(β)} de la Hb. Estos grupos tiol de la Cys pueden aceptar NO por transferencia del S-nitrosoglutation intracelular o del NO ligado al grupo hemo (nitrosil-Hb). El NO se libera por intercambio desde la SNO-Hb a las cadenas laterales de Cys del intercambiador aniónico 1, una proteína de la membrana del eritrocito que puede liberar NO al plasma. La formación y descomposición de la SNO-Hb es sensible a la pO₂; el NO se libera de la Hb en respuesta a hipoxia o a la conversión al estado T, como, por ejemplo, en los capilares venosos, donde induce vasodilatación y aumenta el flujo de sangre.

Otro proceso destacado que tiene lugar en el interior del eritrocito es la conversión de nitrito (NO₂⁻) a NO regulada alostéricamente, que es una reacción realizada por la Hb desoxigenada. Esta actividad «nitrito reductasa» intrínseca se aprovecha de la moderada concentración de NO₂⁻ en el eritrocito (hasta 0,3 mmol/l). Aunque la

química sea compleja, se cree que esta reacción transcurre mediante un intermediario lábil de la Hb, una nitrosil-met-Hb (férica), que es la molécula que realmente transfiere el NO a la Cys^{93(β)} en la Hb oxigenada.



Conceptos avanzados

Mal de altura agudo: demasiado alto, demasiado rápido

El mal de altura agudo se desarrolla en individuos que ascienden rápidamente a condiciones ambientales de oxígeno hipobárico. Los síntomas de hipoxia consisten en disnea, ritmo cardíaco acelerado, dolor de cabeza, náuseas, anorexia y trastornos del sueño. Puede desarrollarse a altitudes de 2.000 m (incidencia de un 25%) y de 4.000 m o más (incidencia de un 50%). La forma más grave es el edema cerebral de gran altura (incidencia de un 2%), un estado potencialmente mortal caracterizado por ataxia y otros problemas neuromusculares y neurológicos.

A 4.000 m, la presión barométrica es de 460 mmHg, llegando a una presión parcial de O₂ ambiental de 96 mmHg (nivel del mar, 160). Los cálculos fisiológicos dan valores de una pO₂ traqueal de 86 mmHg (nivel del mar, 149), una pO₂ alveolar de 50 mmHg (nivel del mar, 105) y una pO₂ arterial de 45 mmHg (nivel del mar, 100). A esta presión arterial parcial de O₂, la saturación de Hb solo es del 81% (v. fig. 5.4). En consecuencia, la capacidad de transporte de O₂ de la sangre arterial disminuye a 160 ml/l (nivel del mar, 198). La hipoxia también puede provocar una perfusión excesiva de los lechos vasculares, pérdidas endoteliales y edema.

Los seres humanos se adaptan a las grandes alturas (aclimatación) mediante varios mecanismos. La hiperventilación es una respuesta crucial a corto plazo que sirve para disminuir la pCO₂ alveolar y, al mismo tiempo, aumentar la pO₂ alveolar. El pH arterial también aumenta durante la hiperventilación, lo que conduce a una mayor afinidad de la Hb por el O₂. También tiene lugar un aumento gradual

de 2,3-BPG como respuesta a la hipoxia crónica. Otro mecanismo adaptativo importante es la policitemia, un aumento en la concentración de eritrocitos como resultado de la estimulación de la eritropoyetina de las células de la médula ósea. En una semana de aclimatación, la concentración de Hb puede aumentar hasta un 20% para aportar un contenido de O₂ arterial casi normal.

Neuroglobina y citoglobina: hemoglobinas minoritarias de los mamíferos

Recientemente se han identificado otras dos globinas en los seres humanos

La neuroglobina (Ngb) se expresa sobre todo en el sistema nervioso central y algunos tejidos endocrinos; la citoglobina (Cygb) es omnipresente, principalmente en células de origen fibroblástico. Las concentraciones hísticas de ambas son <1 mmol/l. El polipéptido Ngb tiene 151 residuos aminoácidos (16.933 Da), mientras que la Cygb contiene 190 residuos (21.405 Da), con «extensiones» de 20 aminoácidos en los extremos *N*- y *C*-terminales (v. [fig. 5.1](#)). Ambas proteínas humanas solo comparten aproximadamente un 25% de secuencia con la Mb y la Hb. No obstante, presentan todos los elementos clave del dominio de la globina: el sándwich de 3 sobre 3 hélices α , los residuos de His proximal y distal, y el bolsillo hidrofóbico que alberga el grupo hemo.

A diferencia de la Mb y la Hb, la Ngb y la Cygb contienen grupos hemo hexacoordinados para los dos estados de valencia del hierro, Fe²⁺ y Fe³⁺. La HisE7 distal, que sirve como el sexto ligando, tiene que ser desplazada para permitir la unión del O₂. Aun así, las afinidades por el O₂ de la Ngb y la Cygb son sorprendentemente altas, con valores de P_{50} en el intervalo de 1-7,5 mmHg y de 0,7-1,8 mmHg, respectivamente, en comparación con una P_{50} <27 mmHg para la Hb. La unión del O₂ a la Cygb dimérica es cooperativa (coeficiente de Hill, 1,2-1,7), pero independiente del pH. Por el contrario, la Ngb

monomérica presenta una afinidad por el O₂ dependiente del pH. Las funciones de estas globinas minoritarias siguen siendo poco claras. La Ngb parece ser comparable a la Mb, actuando de mediadora para el aporte del O₂ a las mitocondrias de la retina. La Cygb podría funcionar como cofactor enzimático, aportando O₂ para la hidroxilación de las cadenas laterales de Pro y Lys en algunas proteínas.

Variantes de la hemoglobina

Más del 95% de la Hb de los seres humanos adultos es **HbA**, con una composición de subunidades de globina $\alpha_2\beta_2$. La HbA₂ representa entre el 2% y el 3% de la hemoglobina total y su composición polipeptídica es $\alpha_2\delta_2$. La **HbA₂** está elevada en la β -talasemia, una enfermedad caracterizada por una deficiencia de la biosíntesis de globina β . Funcionalmente, estas dos hemoglobinas de adultos son indistinguibles. Por tanto, no debe sorprender que las mutaciones del gen que codifica la globina δ no tengan consecuencias clínicas.

Otra Hb minoritaria es la **Hb fetal (HbF)**; sus subunidades son α -globina y γ -globina. Aunque no representa más del 1% de la Hb del adulto, la HbF es la que predomina en el feto en el segundo y el tercer trimestre de la gestación y en el recién nacido. Un cambio génico en el cromosoma 11 hace que las concentraciones de HbF disminuyan al poco tiempo de nacer. La diferencia funcional más notable entre la HbF y la HbA es la disminución de la sensibilidad al 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG). La comparación de las estructuras primarias de los polipéptidos β y γ revela que la His¹⁴³ β está sustituida por una Ser en la globina γ (v. [fig. 5.1](#)). Por tanto, no existen dos de los grupos catiónicos que participan en la fijación del efector alostérico aniónico (v. [fig. 5.8](#)). Previsiblemente, la interacción del 2,3-BPG con la HbF es más débil, lo que se asocia a un aumento de la afinidad por el O₂ (P_{50} de 19 mmHg para la HbF frente a 27 mmHg para la HbA) y a una mayor estabilización del estado oxigenado R. El **beneficio directo de este cambio estructural y funcional de la isoforma HbF es una transferencia más eficiente de O₂ desde la**

HbA materna a la Hb fetal (v. [fig. 5.4](#)). La separación de esta y otras variantes de Hb en el laboratorio clínico se realiza mediante análisis electroforéticos y cromatográficos ([fig. 5.9](#)).

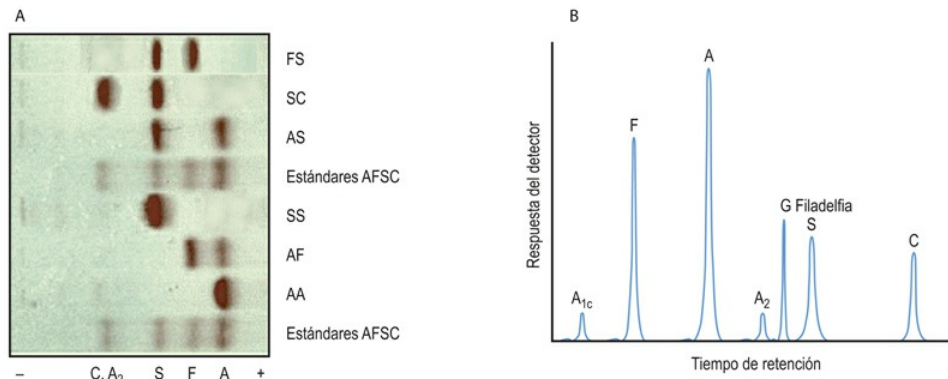


FIG. 5.9 Las hemoglobinas normales y anormales pueden separarse mediante electroforesis y cromatografía.

(A) Se muestra la electroforesis en acetato de celulosa (pH, 8,4) de muestras de sangre obtenidas para las pruebas de cribado neonatales. Esta técnica rápida permite la identificación provisional de la HbS y la HbC, dos hemoglobinas mutantes observadas con frecuencia en la población afroamericana. Para un diagnóstico definitivo es necesario hacer pruebas adicionales. AF, recién nacido sano; AS, niño con rasgo falciforme; FS, recién nacido con anemia falciforme; SC, niño heterocigoto doble con anemia falciforme; SS, adulto con anemia falciforme. (B) Este trazado ilustra una cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con una fase sólida constituida por un intercambiador catiónico, una técnica capaz de separar y cuantificar más de 40 hemoglobinas. Puede utilizarse también para determinar la HbA_{1c}, una proteína glucosilada que se mide en clínica como índice de la concentración media de glucosa en sangre en la diabetes mellitus (v. [cap. 31](#)). También se muestra el perfil de elución de la Hb G Filadelfia (Asn^{68(α)}→Lys), una variante común y benigna que en la electroforesis migra junto con la HbS.



Conceptos clínicos

Estudiante con hiperventilación, entumecimiento y mareos

Al centro médico de la universidad llega una estudiante con espasmos musculares intensos en los brazos, entumecimiento en las

extremidades, mareos y dificultad respiratoria. La paciente estaba realizando un ejercicio vigoroso para intentar aliviar el estrés de los exámenes inminentes, cuando de repente experimentó una respiración rápida y forzada. Ante una sospecha de hiperventilación, un profesional sanitario empezó a tranquilizarla y la ayudó a recuperarse, haciéndole respirar en una bolsa de papel. Después de 20 minutos, los espasmos desaparecieron, la paciente recuperó la sensibilidad en los dedos y remitieron los mareos.

Comentario

La hiperventilación alveolar es una respiración anormalmente rápida, profunda y prolongada que causa alcalosis respiratoria, es decir, una disminución acusada de la $p\text{CO}_2$ y un aumento del pH sanguíneo atribuibles a un aumento de la pérdida de CO_2 desde el organismo.

Al disminuir la $[\text{CO}_2]$ y la $[\text{H}^+]$, dos efectores alostéricos de la fijación y liberación del O_2 , la afinidad de la hemoglobina por el O_2 aumenta lo suficiente para reducir la eficacia del suministro de O_2 a los tejidos periféricos, incluido el sistema nervioso central. Otra característica de la alcalosis es la disminución de la concentración plasmática de calcio ionizado, una situación que contribuye a la aparición de calambres y espasmos musculares. En general, la hiperventilación podría desencadenarse por trastornos como la hipoxemia, enfermedades cardíacas y pulmonares, trastornos metabólicos, algunos fármacos y ansiedad. Véase también el capítulo 36.



Aplicaciones clínicas

Separación de variantes y mutantes de la hemoglobina; diagnóstico de las hemoglobinopatías

La movilidad de una proteína durante la electroforesis o la cromatografía está determinada tanto por la carga como por la interacción con la matriz. Tres técnicas de uso corriente proporcionan la resolución suficiente para separar las variantes de la Hb que difieren en una sola carga de la HbA: electroforesis, isoelectroenfoque

y cromatografía de intercambio iónico. En la figura 5.9 se muestran las separaciones electroforética y cromatográfica.

Anemia falciforme (drepanocitosis), una hemoglobinopatía frecuente

En la anemia falciforme o drepanocitosis, la alteración de la estructura del eritrocito limita el flujo sanguíneo capilar

Clínicamente, un paciente con anemia falciforme presenta episodios intermitentes de anemia hemolítica como resultado de una rotura crónica de los hematíes y crisis vasooclusivas dolorosas. Entre otras características, también son frecuentes los trastornos del crecimiento, una mayor susceptibilidad a infecciones y múltiples lesiones de órganos. En la población afroamericana estadounidense, la anemia falciforme afecta a 90.000-100.000 individuos, lo que indica una frecuencia del 0,2%; los heterocigotos, en su mayoría portadores asintomáticos, alcanzan el 8% de esta población.

La anemia falciforme está causada por una mutación puntual hereditaria en el gen que codifica la β -globina, lo que lleva a la expresión de la variante HbS de la Hb. La HbS se ha estudiado por métodos biofísicos, bioquímicos y genéticos durante más de 50 años, haciendo de la anemia falciforme el paradigma clásico de una enfermedad molecular. La mutación en concreto es $\text{Glu}^{6(\beta)} \rightarrow \text{Val}$: un aminoácido cargado, localizado en la superficie, es reemplazado por un residuo hidrofóbico. La valina en la subunidad β -globina mutante cabe en un bolsillo complementario (llamado a veces «parche pegajoso» o *sticky patch*) formado en la subunidad β -globina de una molécula de Hb desoxigenada, un bolsillo que resulta expuesto solo cuando en los capilares de los tejidos se libera el O_2 fijado.

La HbA sigue siendo un soluto verdadero a concentraciones bastante elevadas, en gran medida porque presenta una superficie exterior polar que es compatible y arreactiva con las moléculas de Hb cercanas. En cambio, la HbS desoxigenada es menos soluble y tiene

una superficie más hidrofóbica. Por ello forma largos polímeros filamentosos que precipitan fácilmente, distorsionando la morfología de los hematíes y haciéndoles adoptar la característica forma de hoz (*falciformes*). En el individuo homocigoto con anemia falciforme (HbS/HbS), el complejo proceso de la nucleación y polimerización ocurre rápidamente, con lo que presentan rasgos falciformes cerca del 10% de los hematíes circulantes. En cambio, en el individuo heterocigoto (HbA/HbS, rasgo drepanocítico), la cinética de formación de eritrocitos en forma de hoz está reducida por un factor de al menos 1.000, lo que explica el carácter asintomático de este genotipo. En una disolución diluida, la HbS presenta interacciones con el O₂ (valor de P₅₀, coeficiente de Hill) que son similares a las de la HbA. Sin embargo, el efecto Bohr sobre la HbS concentrada es más importante, lo que hace que se libere más O₂ en los capilares y que aumente la tendencia a presentar anemia falciforme.

Los hematíes falciformes son menos deformables. No se pueden desplazar libremente a través de la microvasculatura y con frecuencia bloquean el flujo sanguíneo, en especial en el bazo y las articulaciones. Además, estas células pierden agua, se hacen frágiles y presentan una vida media considerablemente más corta, lo que causa **hemólisis** y **anemia (anemia hemolítica)**. Con la excepción de situaciones de ejercicio físico extremo, los individuos heterocigotos parecen completamente normales. Por razones que aún no se conocen, el carácter heterocigoto se asocia a un aumento de la resistencia al paludismo, provocado por la presencia del microorganismo infeccioso *Plasmodium falciparum* en el eritrocito. Esta observación representa un ejemplo de ventaja selectiva del carácter heterocigoto HbA/HbS sobre el homocigoto HbS/HbS o la persona sana HbA/HbA, y probablemente ofrece una explicación para la persistencia de la HbS en el conjunto de genes.



Conceptos clínicos

Metahemoglobinemia adquirida

En una región rural, un niño de 4 meses es ingresado en el servicio de urgencias local debido a episodios de convulsiones, dificultad respiratoria y vómitos. La piel y las mucosas estaban azuladas, lo que indicaba cianosis. El análisis de la sangre arterial reveló un color marrón chocolate, una pO_2 normal, una saturación de O_2 del 60% y una concentración de met-Hb (hemo férrico) del 35%.

La posible causa de la metahemoglobinemia tóxica aguda era el agua procedente de una fuente contaminada por una concentración de nitratos/nitritos de 34 mg/l. El paciente fue tratado satisfactoriamente mediante la administración intravenosa de azul de metileno (1-2 mg/kg), que sirve para acelerar indirectamente la reducción enzimática de met-Hb a Hb normal (ferrosa) mediante la NADPH met-Hb reductasa, que normalmente es una vía minoritaria para la conversión de met-Hb a Hb.

Comentario

La met-Hb se forma cuando el hierro ferroso del grupo hemo se oxida a hierro férrico; se produce espontáneamente a baja velocidad, pero se acelera en presencia de ciertos fármacos, nitritos y colorantes anilínicos. En las formas genéticas de metahemoglobinemia, la mutación de la His proximal o la distal a Tyr hace que el hierro hemo sea más susceptible a la oxidación (v. tabla 5.1). El grado de oxidación en los tetrámeros Hb puede variar desde un grupo hemo a los cuatro. Los eritrocitos contienen una NADH-citocromo b_5 reductasa o NADH diaforasa, que es la responsable de la mayor parte de la reducción de la met-Hb. Los lactantes son particularmente vulnerables a la metahemoglobinemia, porque su nivel de NADH-citocromo b_5 reductasa es la mitad del de los adultos. Además, su mayor nivel de HbF los hace más sensibles a oxidantes en comparación con la HbA de los adultos.

Otras hemoglobinopatías

Se han documentado más de 1.000 mutaciones de los

genes que codifican los polipéptidos de las globinas α y β

Al igual que ocurre con la mayoría de las mutaciones, cursan con pocas o ninguna manifestación clínica. Sin embargo, existen varios centenares de mutaciones que dan lugar a Hb anormales con fenotipos patológicos. Las Hb mutantes o hemoglobinopatías suelen denominarse según la localización (hospital, ciudad o región geográfica) donde se identificó por primera vez la proteína anormal. Se clasifican según el tipo de alteración estructural, el trastorno funcional y las consecuencias clínicas (v. [tablas 5.1](#) y [5.2](#)). Aunque en muchas de estas mutaciones los fenotipos son predecibles, hay otras sorprendentemente pleiotrópicas respecto a su impacto sobre múltiples propiedades de la molécula de Hb. Con pocas excepciones, las variantes de Hb se heredan de modo autosómico recesivo. Asimismo, en ocasiones se han identificado heterocigotos dobles (p. ej., HbSC; v. [fig. 5.9](#)).

Tabla 5.2

Hemograma completo

Parámetro	Paciente (varón)	Valor de referencia (UI)*
Leucocitos	$6,82 \times 10^9/l$	$4,0-11,0 \times 10^9/l$
Hematíes	$4,78 \times 10^{12}/l$	$4,0-5,2 \times 10^{12}/l$ (M); $4,5-5,9 \times 10^{12}/l$ (V)
Hemoglobina (Hb)	6,1 mmol/l	7,4-9,9 mmol/l (M); 8,4-10,9 mmol/l (V)
Hematocrito (Hto)	33,4%	41-46% (M); 37-49% (V)
Volumen corpuscular medio (VCM)	71,9 fl	80-96 fl
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	21,3 pg/célula	26-34 pg/célula
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	296 g/l	320-360 g/l
Intervalo de distribución de los hematíes (RDW)	17,7%	11,5-14,5%
Plaquetas	$274 \times 10^9/l$	$150-350 \times 10^9/l$
Volumen plaquetario medio (VPM)	8,6 fl	6,4-11,0 fl

* M, mujer; V, varón; fl, 10^{-15} l; pg, 10^{-12} g. Para convertir mmol Hb/l en g Hb/dl, multiplicar por 0,01611. La evaluación de laboratorio automatizada de la sangre proporciona una valiosa información para el control y el diagnóstico de los estados de salud y enfermedad. El hemograma completo, realizado en una muestra de sangre total, incluye los recuentos de

hematíes, leucocitos y plaquetas, así como los índices cuantitativos de los hematíes (VCM, HCM, CHCM y RDW). Los resultados describen el estado hematopoyético de la médula ósea, la presencia de anemia y su posible causa. Los datos que se muestran aquí son los característicos de un paciente con anemia ferropénica: baja hemoglobina, bajo VCM (microcitosis) y baja HCM (hipocromía). Véanse también los valores de referencia en el [Apéndice 1](#).



Conceptos clínicos

Tratamiento analgésico de las crisis vasooclusivas en la anemia falciforme

Las crisis vasooclusivas agudas son el trastorno más frecuente en los pacientes con anemia falciforme (drepanocitosis). También es el motivo más habitual de tratamiento en urgencias y de ingreso hospitalario de estos pacientes. Los episodios de dolor vasooclusivo son impredecibles y con frecuencia son muy dolorosos e incapacitantes. El origen de este dolor progresivo se relaciona con alteraciones de las propiedades reológicas y hematológicas de los hematíes, atribuibles a la polimerización y agregación de la HbS. La disfunción microvascular se precipita como resultado de una respuesta inflamatoria, indicada por una elevación de las proteínas plasmáticas de fase aguda. A la larga, las respuestas vasomotoras alteradas en las arteriolas y las interacciones adhesivas entre los eritrocitos falciformes y las células endoteliales en las vénulas poscapilares restringen el flujo sanguíneo a los tejidos por todo el cuerpo.

Los datos epidemiológicos indican que el 5% de los pacientes con anemia falciforme pueden sufrir 3-10 episodios de dolor intenso al año. Generalmente, el dolor dura unos 5-7 días, pero una crisis grave puede causar un dolor que persiste durante semanas. Para aliviar al paciente se administran analgésicos no opiáceos, opiáceos y coadyuvantes, solos o en combinación.

La intensidad y la duración del dolor determinan la pauta analgésica más adecuada. Los opiáceos administrados por vía parenteral se usan con frecuencia en el tratamiento del dolor intenso en las crisis vasooclusivas. Diversos estudios recientes sugieren

opciones adicionales para el paciente y el médico: la infusión intravenosa continua de antiinflamatorios no esteroideos y la administración epidural continua de anestésicos locales y analgésicos opiáceos disminuyen de modo eficaz el dolor que no responde a medidas más convencionales. Además de analgésicos, también se administra oxigenoterapia y fluidoterapia.

El volumen de hemolizado necesario (<100 ml) hace que estas técnicas sean idóneas para las muestras de sangre del recién nacido y el adulto. La cuantificación se realiza mediante densitometría de barrido o mediante espectrometría de absorción. Las indicaciones de las anomalías en las pruebas de cribado se siguen de un hemograma completo (v. [tabla 5.2](#)), un análisis proteico adicional y un análisis de ADN para identificar mutaciones específicas en los genes de la globina.



Aplicaciones clínicas

Hemograma completo

El hemograma completo proporciona información sobre las poblaciones celulares de la sangre y sus características. Los datos se obtienen de muestras de sangre total mediante análisis hematológicos automatizados. Algunos instrumentos también permiten conocer el recuento diferencial de leucocitos, el recuento de reticulocitos y la morfología de los hematíes. En la [tabla 5.2](#) se muestran los resultados de un paciente y los valores de referencia.

Aprendizaje activo

1. Explicar por qué algunas mutaciones genéticas de la α -globina o de la β -globina se asocian a un fenotipo patológico, mientras que la mayoría son silentes o benignas. Describir las mutaciones más difíciles de detectar.
2. Pensar en los mecanismos mediante los que un adulto con

anemia falciforme (drepanocitosis) se beneficiaría de presentar una concentración de hemoglobina fetal (HbF) del 20%.

3. Numerosos transportadores de oxígeno basados en la Hb (HBOC) y algunas variantes de la hemoglobina presentan una sensibilidad reducida al pH. Comentar las consecuencias de una disminución del efecto Bohr.
4. Resumir las observaciones en animales de experimentación en los que el gen que codifica la mioglobina ha sido anulado (*knocked out*).

Resumen

- En este capítulo se estudian dos importantes proteínas que interaccionan de modo reversible con el O_2 : la mioglobina (Mb), una molécula que almacena O_2 en los tejidos, y la hemoglobina (Hb), una molécula que transporta el O_2 por la sangre. Las dos emplean un antiguo dominio polipeptídico que contiene el grupo hemo para secuestrar el O_2 y aumentar su solubilidad.
- Como tetrámero de globinas, la Hb es uno de los ejemplos mejor caracterizados de cooperatividad en las interacciones con ligandos. Los cambios conformacionales en las estructuras terciaria y cuaternaria caracterizan la transición entre los estados desoxigenado y oxigenado. Con una amplia variedad de moléculas efectoras, la Hb es también un prototipo de proteínas y enzimas alostéricas.
- Los protones, a través del efecto Bohr, y el CO_2 favorecen también la liberación de oxígeno desde la Hb a los tejidos periféricos. El 2,3-bisfosfoglicerato también es un efector alostérico importante de la hemoglobina que disminuye la afinidad de la Hb por el oxígeno; esta es una adaptación importante a las grandes alturas y en las enfermedades pulmonares.
- Las mutaciones de los genes de globina causan diversas variantes estructurales y funcionales, algunas de ellas patógenas, como la HbS, responsable de la anemia falciforme (o drepanocitosis).

Lecturas recomendadas

Alayash AI. Blood substitutes: Why haven't we been more successful? *Trends in Biotechnology*. 2014;32:177–185.

Giardina B, Mosca D, De Rosa MC. The Bohr effect of haemoglobin in vertebrates: An example of molecular adaptation to different physiological requirements. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2004;182:229–244.

Goodman MA, Malik P. The potential of gene therapy approaches for the treatment of hemoglobinopathies: Achievements and challenges. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016;7:302–315.

Meier ER, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: Past successes and future challenges. *Pediatric Research*. 2016;81(1–2):249–258.

Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, et al. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology*. 2015;334:45–58.

Thein SL. Milestones in the history of hemoglobin research. *Hemoglobin*. 2011;35:450–462.

Yuan Y, Tam MF, Simplaceanu V, et al. New look at hemoglobin allostery. *Chemical Reviews*. 2015;115:1702–1724.

Páginas web de interés

Anemia: consecuencias fisiopatológicas, clasificación e investigación clínica: <http://web2.airmail.net/uthman/anemia/anemia.html>

Estructuras de los dominios de las proteínas:

<http://themedicalbiochemistrypage.org/protein-structure.php>

Anemia y eritrocitos (presentación detallada en cinco partes del patólogo E. Uthman): células sanguíneas y CBC:

http://web2.airmail.net/uthman/blood_cells.html

Centro de información de la anemia drepanocítica (contenido exhaustivo para pacientes y profesionales): <http://www.scinfo.org/>

Casos docentes, American Society of Hematology:

<http://teachingcases.hematology.org>

Abreviaturas

2,3-BPG 2,3-bisfosfoglicerato

COHb Carboxihemoglobina

Hb Hemoglobina

HbA Hemoglobina del adulto(normal)

HbA_{1c} Hemoglobina glucosilada

HbF Hemoglobina fetal

HbS Hemoglobina de la anemia falciforme

Mb Mioglobina

met-Hb Metahemoglobina (Fe^{+3})

SNO-Hb S-nitrosohemoglobina

SpO₂ Saturación de oxígeno en los capilares periféricos

CAPÍTULO 6

Proteínas catalíticas: enzimas

Junichi Fujii

Resumen

Las enzimas son proteínas que catalizan las reacciones metabólicas. La velocidad de los procesos metabólicos está determinada en gran medida por la cantidad de proteínas enzimáticas y por su actividad intrínseca, medida en moles de sustrato convertidos en producto por unidad de tiempo en unas condiciones específicas. La unidad internacional (UI) de actividad enzimática se mide en μ moles de sustrato convertidos en producto por minuto. La actividad enzimática se ve afectada por una serie de factores, como la temperatura, el pH, la concentración de sodio, la concentración de coenzimas, cofactores y efectores alostéricos, la modificación covalente y las variaciones en la expresión génica. Los análisis cinéticos y estructurales de las enzimas permiten conocer sus centros activos y sus mecanismos catalíticos, lo que favorece el desarrollo de fármacos diseñados para inhibir vías metabólicas específicas. Las enzimas se utilizan en los ensayos clínicos para medir concentraciones de sustratos en líquidos biológicos y la determinación de las concentraciones enzimáticas en líquidos biológicos, como el suero y el plasma, es útil en el diagnóstico y control de muchos trastornos clínicos.

Palabras clave

Actividad específica

Apoenzima

Centro catalítico

Cinética enzimática

Coenzima

Constante de Michaelis

Enzima limitante de la velocidad

Grupo prostético

Holoenzima

Inhibición competitiva

Katal

Regulación alostérica

Serina proteasa

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir las características de las reacciones enzimáticas desde el punto de vista de la energía libre, el equilibrio y la cinética.

- Explicar la estructura y la composición de las enzimas, incluyendo el papel de los cofactores, así como los factores que afectan a las reacciones enzimáticas.
 - Describir la cinética enzimática según la ecuación de Michaelis-Menten y el significado de la constante de Michaelis (K_m).
 - Describir los elementos de la estructura de las enzimas que explican su especificidad para el sustrato y su actividad catalítica.
 - Describir los mecanismos reguladores que afectan a las reacciones enzimáticas, incluyendo la regulación por efectores alostéricos y la modificación covalente.
 - Describir la utilización terapéutica de los inhibidores enzimáticos y la utilidad diagnóstica de los análisis clínicos enzimáticos.
-

Introducción

Casi todas las funciones biológicas se realizan gracias a reacciones químicas catalizadas por catalizadores biológicos llamados enzimas

Un metabolismo eficaz está controlado por vías metabólicas ordenadas, secuenciales y ramificadas. Las enzimas aceleran las reacciones químicas bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, una enzima no puede alterar el equilibrio de una reacción, solo puede acelerar la velocidad de la misma mediante la disminución de la energía de activación de la reacción (fig. 6.1). La regulación de las actividades enzimáticas permite al metabolismo adaptarse rápidamente a las condiciones cambiantes. **Aunque casi todas las enzimas son proteínas**, algunas moléculas de ácido ribonucleico, denominadas ribozimas, presentan también actividad catalítica (v. cap. 21). Según el análisis del genoma humano, se calcula que aproximadamente una cuarta parte de los genes humanos codifican enzimas que catalizan reacciones metabólicas.

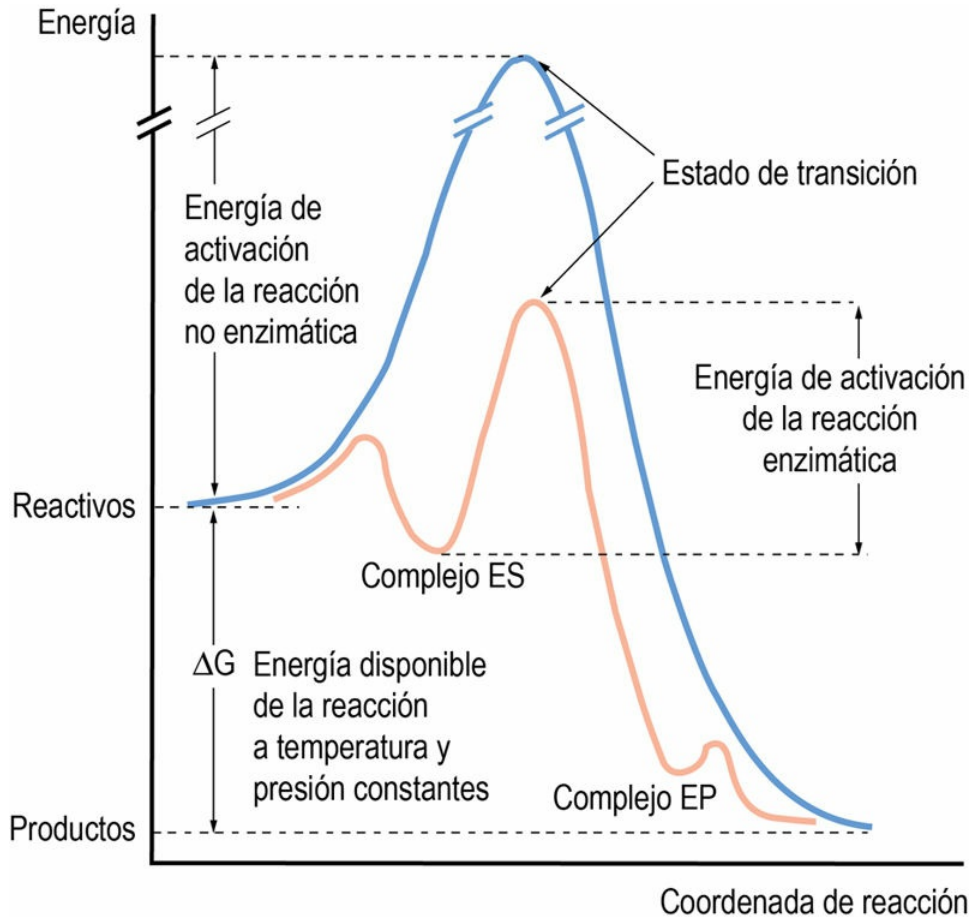


FIG. 6.1 Curva de reacción en las reacciones enzimáticas y no enzimáticas.

Los principios básicos de una reacción que está catalizada por una enzima son los mismos que los de cualquier reacción química. Cuando ocurre una reacción química, el sustrato debe adquirir una energía de activación hasta un punto denominado «estado de transición de la reacción», en el cual el nivel de energía es máximo. Dado que el **estado de transición** de la reacción catalizada por la enzima tiene una energía menor que en la reacción no catalizada, aquella puede ocurrir más rápidamente. Complejo ES, complejo enzima-sustrato; complejo EP, complejo enzima-producto.

Reacciones enzimáticas

Factores que afectan a las reacciones enzimáticas

Efecto de la temperatura

Las enzimas tienen una temperatura óptima a la cual funcionan de la manera más eficiente

En el caso de un catalizador inorgánico, la velocidad de reacción aumenta con la temperatura del sistema, y la temperatura elevada puede utilizarse para acelerar una reacción. Por el contrario, las enzimas normalmente funcionan como catalizadores a una temperatura constante (ambiente o corporal). Sin embargo, en ensayos *in vitro*, la actividad enzimática aumenta con la temperatura, pero luego disminuye a altas temperaturas. Esto sucede porque las enzimas, al igual que todas las proteínas, se desnaturalizan a temperatura elevada y pierden actividad.

Efecto del pH

Toda enzima tiene un pH óptimo, puesto que en las reacciones catalíticas participan aminoácidos ionizables, como histidina, glutamato y cisteína

Las enzimas citosólicas tienen un pH óptimo en el intervalo de pH 7-8. La pepsina, que es secretada por las células gástricas y que actúa en el jugo gástrico, tiene un pH óptimo de 1,5-2,0; la tripsina y la quimotripsina tienen un pH óptimo alcalino, compatible con su actividad digestiva en el jugo pancreático alcalino, y las enzimas lisosomales suelen tener un pH óptimo ácido. La sensibilidad al pH de las enzimas se debe al efecto del pH sobre la carga iónica de las cadenas laterales de aminoácidos de las enzimas. Diversos solutos, como sustratos, productos, iones metálicos y moléculas reguladoras,

también afectan a la velocidad de las reacciones enzimáticas.

Definición de actividad enzimática

Una unidad internacional (UI) de enzima cataliza la conversión de 1 μmol de sustrato en producto por minuto

A efectos de estandarización, la actividad de una enzima se mide bajo condiciones definidas (temperatura, pH y concentración de tampón, sustrato y coenzima). La tasa o velocidad (v) de una reacción enzimática bajo estas condiciones se define como la velocidad de conversión del sustrato en producto por unidad de tiempo. Una unidad de enzima es una medida de la cantidad de enzima. El **katal** es una unidad internacional para la cantidad de enzima que cataliza la conversión de 1 mol de sustrato en 1 mol de producto por segundo (1 kat = 1 mol/s). Dado que el katal generalmente es una cifra muy pequeña, normalmente se utiliza como unidad estándar de actividad la unidad internacional (UI), una cifra mucho mayor. La UI utilizada habitualmente para una enzima es la cantidad de enzima que cataliza la conversión de un micromol de sustrato en producto por minuto (1 UI = 1 $\mu\text{mol}/\text{min}$).

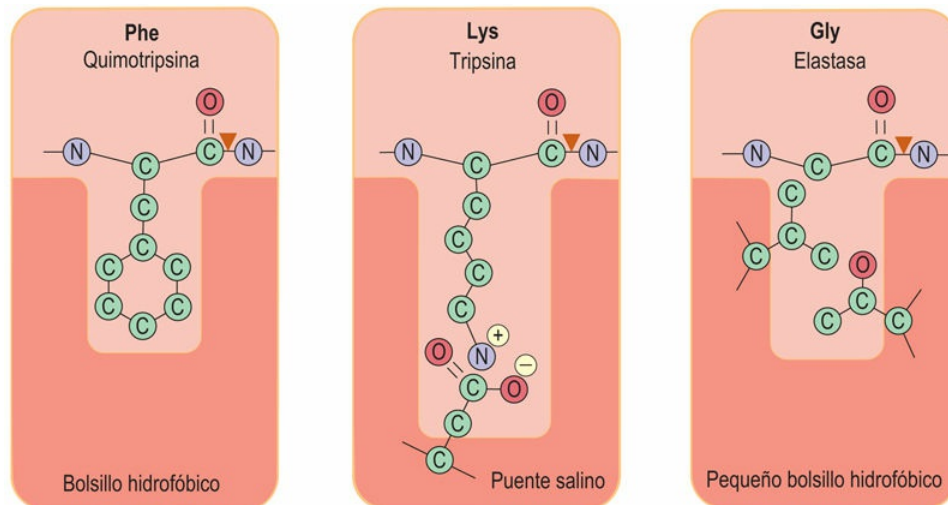
La actividad específica de una enzima es una medida del número de UI/mg de proteína

La actividad específica de una enzima, una medida de la actividad por cantidad de proteína, se expresa en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína o UI/mg de proteína. La actividad específica de las enzimas es muy variable entre los tejidos y depende de la función metabólica del tejido. Por ejemplo, las enzimas implicadas en la síntesis del colesterol tienen una actividad específica (UI/mg de tejido) más elevada en el hígado que en el músculo, lo que coincide con el papel del hígado en la biosíntesis del colesterol. La actividad específica de una enzima es útil para calcular su pureza: cuanto mayor es la actividad específica de una enzima, mayor es su pureza u homogeneidad.

Especificidad de reacción y de sustrato

La mayoría de las enzimas son sumamente específicas, tanto para el tipo de reacción catalizada como para la naturaleza del sustrato o sustratos

La reacción catalizada por una enzima está determinada químicamente por los residuos aminoácidos que se encuentran en el centro catalítico de la enzima. En general, el centro activo de la enzima está formado por el lugar de fijación del sustrato y por el centro catalítico. La especificidad de sustrato está determinada por el tamaño, la estructura, las cargas, la polaridad y el carácter hidrofóbico de su lugar de fijación. Esto se debe a que el sustrato debe fijarse al centro activo como primer paso de la reacción, y preparar así la catálisis. Enzimas muy específicas, como la catalasa y la ureasa, que degradan el H_2O_2 y la urea, respectivamente, catalizan una única reacción química específica, pero algunas tienen una especificidad de sustrato más amplia. Las serina proteasas constituyen un ejemplo característico de este grupo de enzimas. Se trata de una familia de enzimas estrechamente relacionadas, como las enzimas pancreáticas, quimotripsina, tripsina y elastasa, que en el centro catalítico contienen un residuo de serina reactivo. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de los enlaces peptídicos de una proteína, solo cuando el lado carboxilo del enlace es aportado por determinados aminoácidos. Aunque tienen unas estructuras y mecanismos catalíticos similares, sus especificidades de sustrato son muy distintas a causa de los rasgos estructurales del centro de fijación del sustrato (fig. 6.2).



Sitio de escisión → Carbono (C) Nitrógeno (N) Oxígeno (O)

FIG. 6.2 Características de los centros de fijación del sustrato en las serina proteasas quimotripsina, tripsina y elastasa.

En la quimotripsina, un bolsillo hidrofóbico se fija a residuos aminoácidos aromáticos como la fenilalanina (Phe). En la tripsina, en el centro de fijación del sustrato, la carga negativa del residuo aspartato favorece la escisión en el lado carboxilo de residuos de lisina (Lys) y arginina (Arg) cargados positivamente. En la elastasa, las cadenas laterales de valina y treonina bloquean el centro de fijación del sustrato y permiten la fijación de aminoácidos de cadenas laterales pequeñas o sin cadena lateral como la glicina (Gly). ▾, lugar de hidrólisis enzimática.

A todas las enzimas se les asigna un número de clasificación enzimática (EC, *enzyme classification*) de cuatro dígitos para organizar las diferentes enzimas que catalizan los muchos miles de reacciones. El primer dígito indica una de las seis principales clases de enzimas de la [tabla 6.1](#). Los dos dígitos siguientes indican subclases y sub-subclases de sustratos; el cuarto dígito indica el número de serie de la enzima específica. Las isoenzimas son enzimas que catalizan la misma reacción, pero difieren en su estructura primaria y/o en la composición de subunidades. Las actividades de algunas enzimas e isoenzimas con especificidad tisular se miden en suero con fines diagnósticos ([fig. 6.3](#) y [tabla 6.2](#)).

Tabla 6.1

Clasificación de las enzimas

Clase	Reacción	Enzimas
1. Oxidorreductasas	$A_{\text{red}} + B_{\text{ox}} \rightarrow A_{\text{ox}} + B_{\text{red}}$	Deshidrogenasas, peroxidasas
2. Transferasas	$A-B + C \rightarrow A + B-C$	Hexocinasa, transaminasas
3. Hidrolasas	$A-B + H_2O \rightarrow A-H + B-OH$	Fosfatasa alcalina, tripsina
4. Liasas (sintasas)	$X-A-B-Y \rightarrow A + B + XY$	Fumarasa, deshidratasa
5. Isomerasas	$A \rightleftharpoons \text{ISO}A$	Triosa fosfato isomerasa, fosfoglucomutasa
6. Ligasas (sintetasas)	$A + B + ATP \rightarrow A-B + ADP + P_i$	Piruvato carboxilasa, ADN ligasa

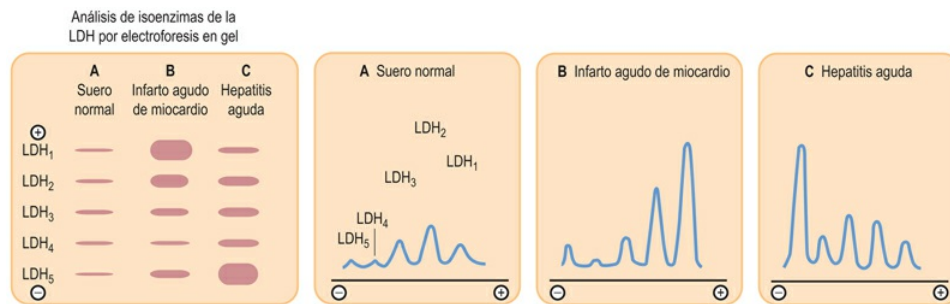


FIG. 6.3 Patrones densitométricos de las isoenzimas de la lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero de pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio o de hepatitis aguda.

Las isoenzimas, que difieren ligeramente de carga, son separadas por electroforesis en acetato de celulosa, se visualizan mediante un sustrato cromogénico y se cuantifican mediante densitometría. En estos pacientes también aumenta la actividad total de la LDH sérica.

La hemólisis libera LDH de los hematíes y repercute sobre la distribución de las isoenzimas y sobre el diagnóstico diferencial, por lo que las muestras de sangre han de manejarse con cuidado. La determinación de la LDH para el diagnóstico del infarto de miocardio ha sido sustituida actualmente por los análisis de las concentraciones plasmáticas de troponina y de otros biomarcadores.

Tabla 6.2

Algunas enzimas utilizadas en el diagnóstico clínico

Enzima	Fuente tisular	Aplicación diagnóstica
AST	Corazón, músculo esquelético, hígado, cerebro	Hepatopatía
ALT	Hígado	Hepatopatía (p. ej., hepatitis)
Amilasa	Páncreas, glándulas salivales	Pancreatitis aguda, obstrucción biliar
CK	Músculo esquelético, corazón, cerebro	Distrofia muscular, infarto de miocardio
GGT	Hígado	Hepatitis, cirrosis

LDH	Corazón, hematíes, hígado	Linfoma, hepatitis
Lipasa	Páncreas	Pancreatitis aguda, obstrucción biliar
Fosfatasa alcalina	Osteoblasto	Enfermedad ósea, tumores óseos
Fosfatasa ácida (PSA)	Próstata	Cáncer de próstata

ALT, alanina aminotransferasa, conocida antiguamente como glutamato oxalacetato transaminasa sérica (SGOT); AST, aspartato aminotransferasa, conocida antiguamente como glutamato piruvato transaminasa sérica (SGPT); CK, creatina fosfocinasa; GGT, γ -glutamil transpeptidasa; LDH, lactato deshidrogenasa; PSA, antígeno prostático específico (calicreína 3).

Funciones de las coenzimas

Las moléculas facilitadoras, conocidas como coenzimas, desempeñan un cometido esencial en las reacciones catalizadas por enzimas

Las enzimas con coenzimas unidas mediante enlace covalente o no covalente se denominan **holoenzimas**. Una holoenzima sin coenzima se denomina **apoenzima**. Las coenzimas se dividen en dos categorías. Las coenzimas solubles se unen de forma reversible a la fracción proteica de la enzima. Con frecuencia se modifican durante la reacción enzimática, después se disocian de la enzima y son recicladas por otra enzima. Las oxidorreductasas, descritas en el [capítulo 8](#), tienen coenzimas que pueden ser oxidadas por una enzima y después reducidas y recicladas por otra. Algunas coenzimas, como la coenzima A, ayudan en el transporte de intermediarios de una enzima a otra durante una secuencia de reacciones. La mayoría de las coenzimas son derivados de las vitaminas. Los derivados de las vitaminas B, niacina y riboflavina, actúan como coenzimas en las reacciones de las oxidorreductasas. La estructura y la función de las coenzimas se describen en capítulos sucesivos. Los **grupos prostéticos** están firmemente unidos a una enzima, a menudo de forma covalente, y permanecen asociados a la enzima durante todo el ciclo catalítico. Para su actividad, algunas enzimas necesitan iones inorgánicos (metálicos), denominados con frecuencia **cofactores**, como, por ejemplo, las enzimas de la coagulación sanguínea que requieren Ca^{2+}

y las oxidorreductasas, que utilizan hierro, cobre y manganeso.



Conceptos clínicos

Especificidad histórica de las isoenzimas de la lactato deshidrogenasa

Una mujer de 56 años ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Había presentado febrícula durante 1 semana y refería dolor torácico y disnea durante las últimas 24 horas. No se apreciaron alteraciones en la radiografía de tórax ni en el electrocardiograma. Sin embargo, un análisis de sangre mostró los siguientes resultados: leucocitos, $12.100/\text{mm}^3$ (valor normal, $4.000\text{-}9.000/\text{mm}^3$); hematíes, $240 \times 10^4/\text{mm}^3$ (valor normal, $380\text{-}500 \times 10^4/\text{mm}^3$); hemoglobina, $8,6\text{g/dl}$ (valor normal, $11,8\text{-}16,0\text{g/dl}$), y lactato deshidrogenasa (LDH), 1.400UI/l (valor normal, $200\text{-}400\text{UI/l}$). Las concentraciones de otras enzimas eran normales. Según estos resultados, el perfil de isoenzimas de LDH y otros datos, finalmente se diagnosticó un linfoma maligno.

Comentario

La LDH es una oxidorreductasa tetramérica formada por dos subunidades diferentes de 35 kDa. El corazón contiene principalmente la subunidad tipo H, y el músculo esquelético y el hígado contienen sobre todo la subunidad tipo M; estas subunidades están codificadas por genes distintos. A partir de estas subunidades pueden formarse cinco tipos de isoenzimas tetraméricas: H_4 (LDH₁), H_3M_1 (LDH₂), H_2M_2 (LDH₃), H_1M_3 (LDH₄) y M_4 (LDH₅). Dado que las distribuciones de las isoenzimas difieren entre los distintos tejidos, es posible diagnosticar la lesión de un tejido haciendo un análisis de la LDH total, seguido de la determinación del perfil de isoenzimas (fig. 6.3).

Véanse los valores hematológicos de referencia en la tabla 5.2 y en el Apéndice 1.



Conceptos avanzados

Proporción de genes de enzimas en el genoma humano completo

Aproximadamente una cuarta parte de los genes codifican enzimas. En el total de 26.383 genes humanos, los nombres de los grupos de enzimas con número y proporción (porcentaje en paréntesis) fueron los siguientes: transferasa, 610 (2,0); sintasa y sintetasa, 313 (1,0); oxidoreductasa, 656 (2,1); liasa, 117 (0,4); ligasa, 56 (0,2); isomerasa, 163 (0,5); hidrolasa, 1.227 (4,0); cinasa, 868 (2,8), y enzima de ácido nucleico, 2.308 (7,5).

Los datos originales se han obtenido de Venter et al., *Science* 2001; 291:1335, por lo que la clasificación no coincide exactamente con la nomenclatura de la tabla 6.2.



Aplicaciones clínicas

Isoenzimas

En el laboratorio clínico se determinan con frecuencia los perfiles de isoenzimas con fines diagnósticos (v. fig. 6.3). La definición de las isoenzimas a menudo es funcional, es decir, se basa en métodos de análisis simples y reproducibles basados en la especificidad de sustrato y que en ocasiones no requieren un conocimiento preciso de la estructura de la enzima.

El término *isoenzima* se utiliza a menudo para referirse a: 1) variantes genéticas de una enzima; 2) proteínas genéticamente independientes y con escasa homología; 3) heteropolímeros de dos o más cadenas polipeptídicas unidas por enlaces no covalentes; 4) enzimas no relacionadas que catalizan reacciones similares, como enzimas conjugadas con diferentes grupos prostéticos o que requieren coenzimas o cofactores distintos, y 5) formas diferentes de una cadena polipeptídica única, por ejemplo, por variación de la composición de hidratos de carbono, desaminación de aminoácidos o modificación proteolítica.

Cinética enzimática

Ecuación de Michaelis-Menten: un modelo simple de catálisis enzimática

Las reacciones enzimáticas tienen múltiples pasos y constan de varias reacciones parciales

En 1913, mucho antes de conocerse la estructura de las proteínas, Leonor Michaelis y Maud Leonora Menten elaboraron un modelo simple para explicar la cinética de las reacciones catalizadas por enzimas (fig. 6.4). El modelo de Michaelis-Menten asume que el sustrato S se une a la enzima E, formando un intermediario esencial, el complejo enzima-sustrato (ES), que luego reacciona en la superficie de la enzima y se descompone en E + P (producto). El modelo presupone que E, S y ES se encuentran en equilibrio rápido uno respecto a otro, de modo que se alcanza rápidamente una concentración estacionaria de ES, y que la descomposición del complejo ES en E + P es el **paso limitante de la velocidad** de catálisis. La velocidad global de esta reacción depende directamente de la energía de activación necesaria para la descomposición del complejo ES (v. fig. 6.1).

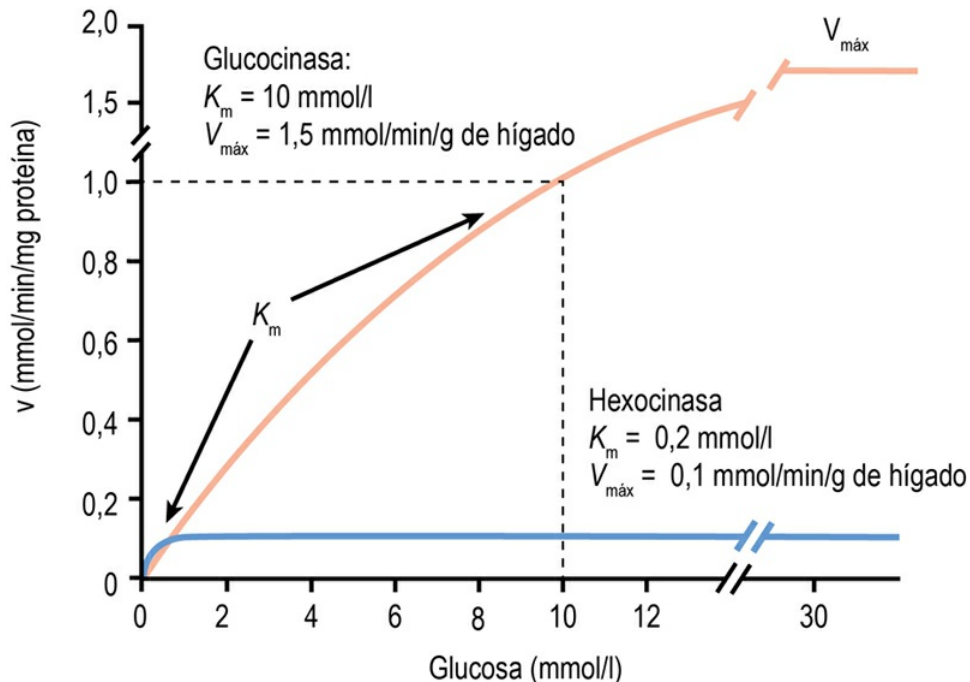


FIG. 6.4 Propiedades de la glucocinasa y de la hexocinasa.

La glucocinasa y la hexocinasa catalizan la misma reacción: la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato (Glc-6-P). Las enzimas presentan diferencias en sus propiedades cinéticas y tienen distribuciones históricas y funciones fisiológicas diferentes.

La constante catalítica, k_{cat} , conocida también como número de recambio, es una constante de velocidad que describe la rapidez con la que una enzima puede catalizar una reacción. **La k_{cat} se define como el número de moléculas de sustrato convertidas en producto por molécula de enzima y por unidad de tiempo.** La proporción de ES, respecto al número total de moléculas de enzima $[E]_t$ es decir, la relación $[ES]/[E]_t$ limita la velocidad (v) de una enzima, de manera que:

$$v = k_{\text{cat}} [ES]$$

Puesto que E, S y ES se encuentran en equilibrio químico, la enzima alcanza una velocidad máxima ($V_{\text{máx}}$) a concentraciones de sustrato $[S]$ muy elevadas (saturantes), cuando $[ES] \approx [E]_t$ (enzima total). Por

tanto, para la disociación del complejo ES, la ley de acción de masas implica que:

$$K_d = \frac{[E][S]}{[ES]}$$

Teniendo en cuenta que:

$$[E]_t = [E] + [ES]$$

puede observarse que:

$$\frac{[ES]}{[E]_t} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

donde $K_m = K_d$

Por tanto, la velocidad de la reacción enzimática, v , se obtiene así:

$$v = \frac{k_{cat} [E]_t [S]}{k_m + [S]}$$

Puesto que $k_{cat} [E]_t$ corresponde a la velocidad máxima, $V_{máx}$ que se alcanza a concentraciones elevadas de sustrato (saturantes), obtenemos la ecuación de Michaelis-Menten:

$$v = V_{\max} \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

El análisis de las ecuaciones anteriores indica que la constante de Michaelis (K_m) se expresa en unidades de concentración y corresponde a la concentración de sustrato en la que v es el 50% de la velocidad máxima, es decir, $[ES] = 1/2 [E]_t$ y $v = V_{\max}/2$ (fig. 6.4)

K_m es una constante útil para calcular la afinidad de una enzima por su sustrato. Las enzimas con una K_m alta necesitan una concentración de sustrato elevada para que su actividad sea eficiente, mientras que aquellas con una K_m baja operan de modo eficiente con cantidades pequeñas de sustrato. El modelo de Michaelis-Menten se basa en las siguientes suposiciones:

- E, S y ES están en un equilibrio rápido.
- E y ES son las únicas formas presentes de la enzima.
- La conversión de ES en E + P es un paso irreversible y limitante. Si bien todas las reacciones catalizadas por enzimas en teoría son reversibles, normalmente se miden las velocidades iniciales, es decir, cuando la concentración de producto es insignificante y, por tanto, la velocidad de la reacción inversa también lo es.

Se han desarrollado modelos cinéticos similares para describir la cinética de enzimas con múltiples sustratos y productos.



Conceptos avanzados

Glucocinasa y hexocinasa

La **hexocinasa** cataliza en todas las células el primer paso del

metabolismo de la glucosa, es decir, la reacción de fosforilación de la glucosa por el ATP (adenosina trifosfato) para formar glucosa-6-fosfato (Glc-6-P):



Esta enzima tiene una K_m baja para la glucosa (0,2mmol/l) y es inhibida alostéricamente por su producto, Glc-6-P. Puesto que las concentraciones normales de glucosa en sangre son de aproximadamente 5mmol/l y las concentraciones intracelulares de 0,2-2mmol/l, la hexocinasa cataliza de modo eficiente esta reacción (50-90% de $V_{m\acute{a}x}$) en condiciones normales (p. ej., en el músculo).

Los hepatocitos, que almacenan glucosa en forma de glucógeno, y las células β del páncreas, que regulan el consumo de glucosa en los tejidos y su almacenamiento en el hígado mediante la secreción de insulina, contienen una isoenzima denominada glucocinasa.

La **glucocinasa** cataliza la misma reacción que la hexocinasa, pero tiene una K_m más alta para la glucosa (10mmol/l) y no es inhibida por el producto Glc-6-P. Dado que la glucocinasa tiene una K_m muy superior a la hexocinasa, a medida que las concentraciones de glucosa en sangre aumentan después de una comida, la glucocinasa fosforila la glucosa de un modo cada vez más eficiente (v. fig. 6.4). Una de las funciones fisiológicas de la glucocinasa en el hígado es proporcionar Glc-6-P para la síntesis de glucógeno, una forma de almacenamiento de la glucosa, cuando la glucemia se eleva tras una comida. En las células β del páncreas, la glucocinasa funciona como un sensor de glucosa, activando el metabolismo de la glucosa y la producción de energía que dan lugar a la secreción de insulina. Los ratones que no tienen glucocinasa en las células β pancreáticas mueren a causa de hiperglucemia profunda durante los primeros 3 días tras nacer, ya que su páncreas no secreta insulina.

Utilización de las gráficas de Lineweaver-Burk

y Eadie-Hofstee

Análisis gráficos alternativos permiten determinar con mayor exactitud la K_m y la $V_{m\acute{a}x}$ de una enzima

En una gráfica de velocidad de reacción frente a concentración de sustrato, la primera se acerca a la velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$) de modo asintótico (fig. 6.5A), por lo que es difícil obtener valores precisos de $V_{m\acute{a}x}$ y, por tanto, de K_m (concentración de sustrato requerida para obtener la mitad de la actividad máxima) por extrapolación simple. Para solucionar este problema se han desarrollado varias transformaciones lineales de la ecuación de Michaelis-Menten.

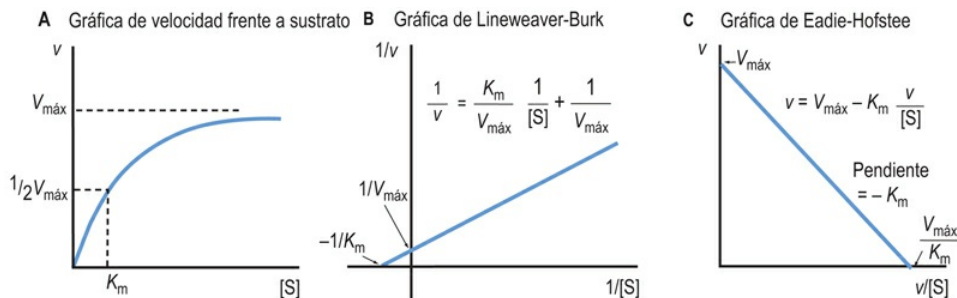


FIG. 6.5 Curvas de cinética enzimática.

Representaciones cinéticas de las propiedades enzimáticas. (A) Representación gráfica de Michaelis-Menten de velocidad (v) frente a concentración de sustrato $[S]$. (B) Representación gráfica de Lineweaver-Burk. (C) Representación gráfica de Eadie-Hofstee.

Gráfica de Lineweaver-Burk

La gráfica de Lineweaver-Burk, o de dobles recíprocos, se obtiene a partir de los recíprocos de la ecuación de Michaelis-Menten (v. fig. 6.5B). Reorganizando la ecuación, obtenemos:

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{\text{máx}}} + \frac{k_m}{V_{\text{máx}}} \times \frac{1}{[S]}$$

Esta ecuación proporciona una línea recta ($y = mx + b$), con $y = 1/v$, $x = 1/[S]$, $m =$ pendiente, y $b =$ intersección con y . Por tanto, una gráfica de $1/v$ frente a $1/[S]$ (v. [fig. 6.5B](#)) tiene una pendiente de $K_m/V_{\text{máx}}$, una intersección $1/v$ de $1/V_{\text{máx}}$ y una intersección $1/[S]$ de $-1/K_m$. Aunque la representación gráfica de Lineweaver-Burk se utiliza mucho en el análisis cinético de las reacciones enzimáticas, el hecho de calcular los valores recíprocos de los datos induce a que un pequeño error experimental (especialmente a concentraciones de sustrato bajas) pueda provocar un gran error en los valores de K_m y de $V_{\text{máx}}$ determinados gráficamente. Una desventaja adicional es que los datos importantes obtenidos a altas concentraciones de sustrato se concentran en una estrecha región cerca del eje $1/v$.

Gráfica de Eadie-Hofstee

Una segunda forma lineal muy utilizada de la ecuación de Michaelis-Menten es la representación gráfica de Eadie-Hofstee (v. [fig. 6.5C](#)), que se describe mediante la siguiente ecuación:

$$v = V_{\text{máx}} - K_m \times \frac{v}{[S]}$$

En este caso, la representación de v frente a $v/[S]$ tiene un eje y (intersección de v) de $V_{\text{máx}}$, una intersección del eje x ($v/[S]$) de $V_{\text{máx}}/K_m$ y una pendiente de $-K_m$. La gráfica de Eadie-Hofstee no comprime los datos a concentraciones de sustrato elevadas.



Aplicaciones clínicas

Determinación de la actividad enzimática en muestras clínicas

En los laboratorios clínicos, la actividad enzimática se mide en presencia de concentraciones saturantes de sustrato(s) y de coenzima. Se registran las velocidades iniciales para minimizar los errores derivados de la reacción inversa. Bajo estas condiciones $v \approx V_{\text{máx}}$ y la actividad enzimática es directamente proporcional a la concentración de enzima. La cantidad de enzima (actividad enzimática) se expresa habitualmente en unidades internacionales por mililitro de plasma, suero o líquido cefalorraquídeo, más que por mg de proteína. Para las comparaciones entre laboratorios, deben estandarizarse las condiciones del análisis enzimático especificando las concentraciones utilizadas de sustrato y coenzima, el tampón y su concentración, los iones y la fuerza iónica, el pH y la temperatura.

La mayoría de las muestras clínicas se recogen en ayunas, lo que asegura la regularidad en la determinación de los analitos cuya concentración pueda variar durante el día o de otros, como glucosa o lípidos, cuyas concentraciones varían en respuesta a la ingesta de alimentos. Las muestras lipémicas son turbias y pueden ofrecer datos poco fiables por fluorimetría o espectrometría. Para evitar estos problemas deben extraerse los lípidos de las muestras clínicas, normalmente con un disolvente orgánico.

Mecanismo de acción enzimática

Las reacciones enzimáticas implican a grupos funcionales en cadenas laterales de aminoácidos, coenzimas, sustratos y productos

El mecanismo de acción de las distintas enzimas varía significativamente. En algunos casos, la catálisis se realiza sobre un sustrato unido a la enzima de manera reversible y no covalente. En otros casos se forma un intermediario covalente y luego se libera de la enzima; en otros casos toda la acción tiene lugar en una coenzima que forma un enlace covalente con el sustrato.

Las serina proteasas (v. [fig. 6.2](#)) son un ejemplo de enzimas que forman un intermediario covalente con sus sustratos. Estas enzimas escinden los enlaces peptídicos en las proteínas y, como sucede en todas las reacciones enzimáticas, grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos participan en la reacción catalizada por la enzima. En la familia de las serina proteasas, un residuo de serina en el centro activo cataliza la escisión del enlace peptídico. El grupo funcional de la serina, un alcohol primario, no es uno de los grupos funcionales más reactivos en química orgánica. Para aumentar su actividad en las serina proteasas, este residuo de serina forma parte de una «tríada catalítica», en el caso de la quimotripsina: Asp¹⁰², His⁵⁷ y Ser¹⁹⁵ ([fig. 6.6](#)). Las interacciones concertadas de los enlaces de hidrógeno entre estos aminoácidos aumentan la nucleofilia del residuo de serina, de manera que puede atacar al átomo de carbono carbonilo del enlace peptídico del sustrato. La quimotripsina es específica para la escisión en el lado carboxilo de los enlaces peptídicos que contienen aminoácidos aromáticos, como la fenilalanina. En la [figura 6.7](#) se esquematiza el mecanismo de la reacción enzimática, que muestra la formación y escisión de un intermediario ligado a una enzima.

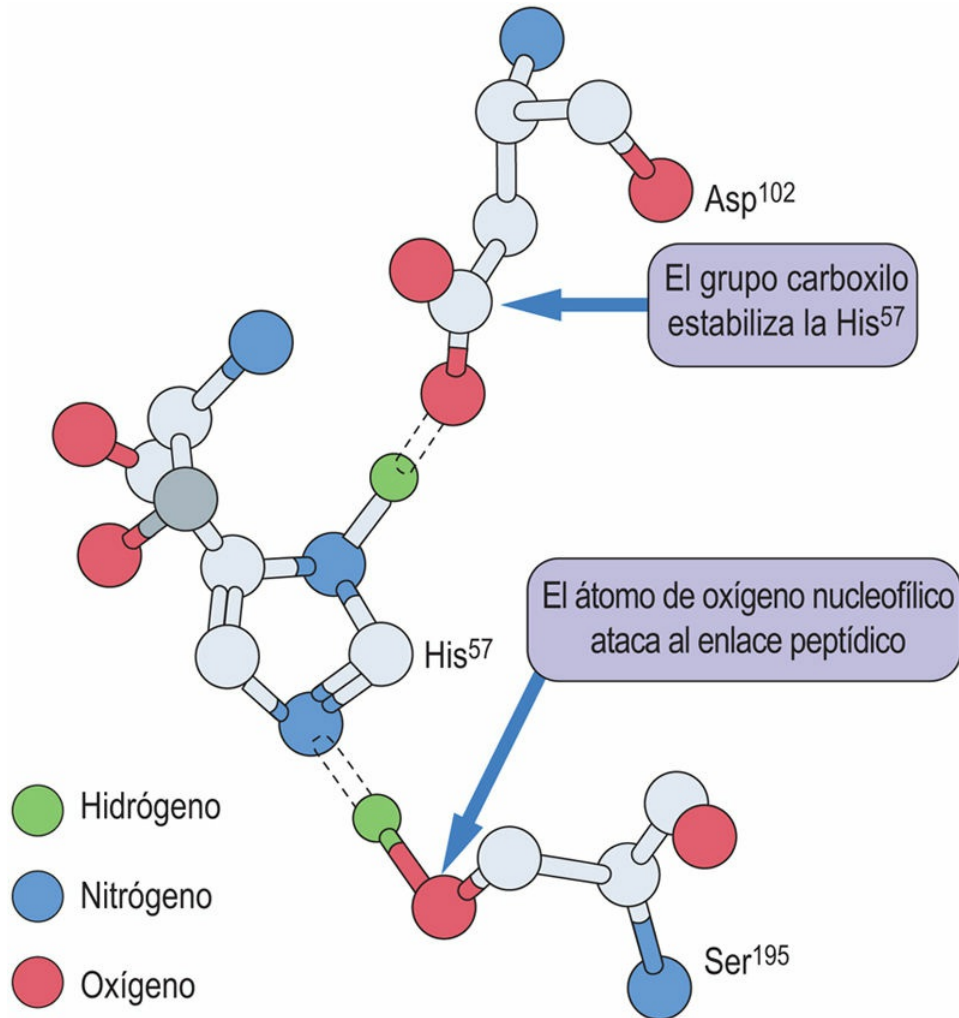


FIG. 6.6 Modelo esquemático de una tríada catalítica de una serina proteasa.

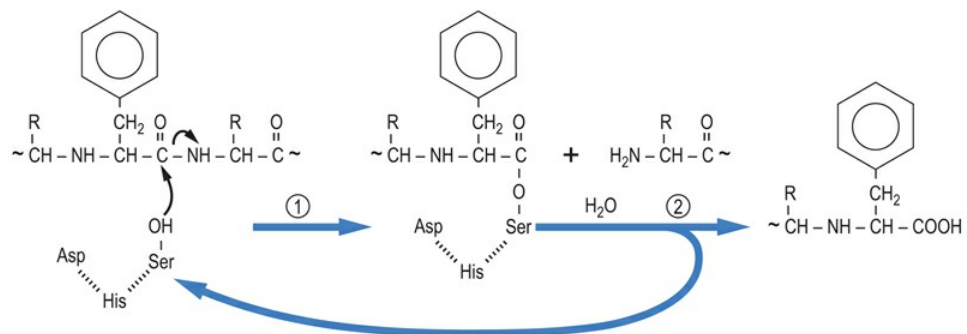


FIG. 6.7 Mecanismo de acción de la quimotripsina. El residuo de serina del centro activo ataca al grupo carbonilo del enlace peptídico en el lado carboxilo de un residuo de fenilalanina. El

péptido carboxiterminal se libera y el péptido aminoterminal sigue siendo un intermediario ligado a la enzima; el péptido aminoterminal está unido covalentemente a la fenilalanina carboxiterminal esterificada con el residuo de serina del centro activo. El enlace éster es hidrolizado en el segundo paso de la reacción para liberar el péptido aminoterminal y regenerar la enzima activa.

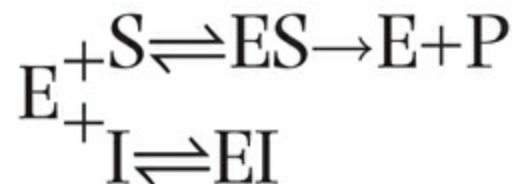
La tripsina y la elastasa, otras dos enzimas digestivas con diferentes especificidades de aminoácidos (v. [fig. 6.2](#)), son similares (homólogas) a la quimotripsina en muchos aspectos. Alrededor del 40% de las secuencias de aminoácidos de las tres enzimas son idénticas y sus estructuras tridimensionales son muy similares. Las tres enzimas contienen la tríada catalítica aspartato-histidina-serina y las tres son inactivadas por la reacción de los fluorofosfatos con el residuo de serina activo. El gas neurotóxico, **diisopropilfluorofosfato**, forma un éster serina-diisopropilfosfato estéricamente obstaculizado, que es hidrolizado muy lentamente e inhibe a las serina proteasas.

Inhibición enzimática

Entre las numerosas sustancias que afectan a los procesos metabólicos, los inhibidores enzimáticos tienen una especial importancia. Muchos fármacos, naturales o sintéticos, actúan como inhibidores enzimáticos. Además, los metabolitos de estos compuestos también pueden inhibir la actividad enzimática. Aunque la mayor parte de los inhibidores enzimáticos actúan de manera reversible, también existen inhibidores irreversibles que modifican permanentemente las enzimas diana. Mediante las representaciones gráficas de Lineweaver-Burk es posible distinguir tres formas de inhibición reversible: competitiva, acompetitiva y no competitiva.

Los inhibidores competitivos producen un aumento aparente de la K_m sin modificar la $V_{m\acute{a}x}$

Una enzima puede ser inhibida competitivamente por sustancias cuya estructura química es similar a la del sustrato. Estos compuestos se unen al centro activo y compiten con el sustrato por el centro activo de la enzima; producen un aumento aparente en la K_m , pero ningún cambio en la $V_{m\acute{a}x}$ (fig. 6.8). La inhibición no es el resultado de un efecto sobre la actividad enzimática, sino sobre el acceso del sustrato al centro activo. El esquema de reacción de la inhibición competitiva es:



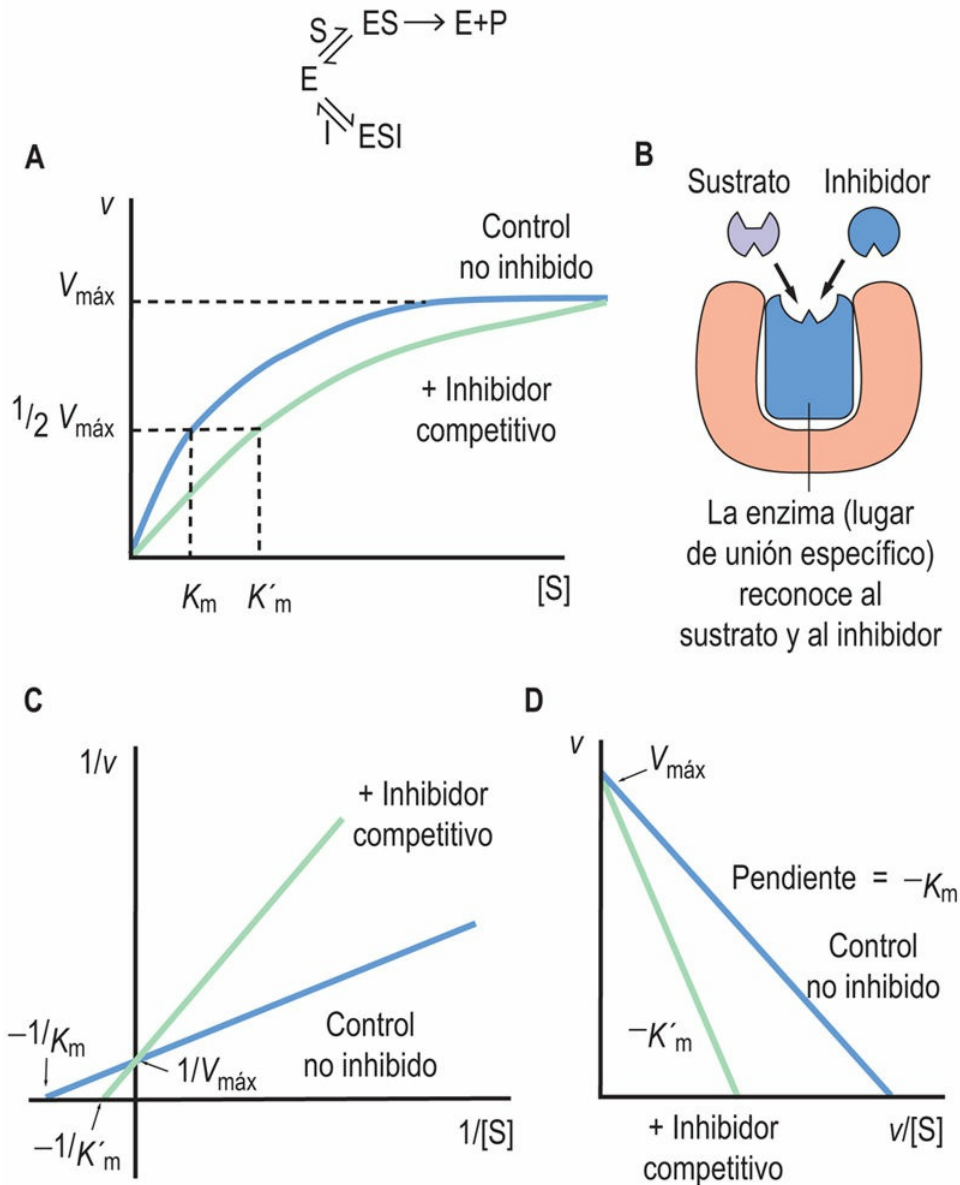


FIG. 6.8 Inhibición enzimática competitiva.

(A) Gráfica de velocidad frente a concentración de sustrato. (B) Mecanismo de la inhibición competitiva. (C) Representación gráfica de Lineweaver-Burk en presencia de un inhibidor competitivo. (D) Representación gráfica de Eadie-Hofstee en presencia de un inhibidor competitivo. K'_m es la K_m aparente en presencia del inhibidor.

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor (EI) y cuanto menor es la K_i (cuando más fuerte es la unión) más eficiente es la inhibición de la actividad enzimática. Sin embargo, independientemente de la K_i , **la velocidad de la reacción catalizada por una enzima en presencia de un**

inhibidor competitivo puede aumentarse incrementando la concentración de sustrato, porque el sustrato, a una concentración más alta, compite de forma más eficaz con el inhibidor.



Conceptos clínicos

Tratamiento de la hipertensión con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Un hombre de 50 años ingresó en el hospital con fatiga generalizada, rigidez de hombro y cefalea. Medía 1,80 m y pesaba 84kg. Su presión arterial era de 196/98 mmHg (valor normal, inferior a 140/90 mmHg; valor óptimo, inferior a 120/80 mmHg) y la frecuencia del pulso de 74. Se le diagnosticó hipertensión y se le administró captopril (un IECA). A los 5 días de tratamiento la presión arterial volvió a valores casi normales.

Comentario

En el riñón, la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que luego es escindida proteolíticamente a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II aumenta la retención renal de fluidos y de electrolitos, lo que contribuye a la aparición de hipertensión. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la ECA es un objetivo importante del tratamiento de la hipertensión. El captopril inhibe competitivamente la ECA y reduce la presión arterial. (V. también cap. 35.)



Conceptos clínicos

La intoxicación por metanol puede tratarse mediante la administración de etanol

Un hombre de 46 años acudió a urgencias 7 horas después de haber consumido una gran cantidad de licor de destilación casera. No podía ver con claridad y presentaba dolor abdominal y lumbalgia. Las pruebas de laboratorio indicaron acidosis metabólica grave,

osmolalidad sérica de 465mmol/kg (intervalo de referencia, 285-295mmol/kg) y concentración sérica de metanol de 4,93g/l (156mmol/l). Mediante un tratamiento intensivo a base de una perfusión continua de etanol, bicarbonato y hemodiálisis, sobrevivió y recuperó la visión.

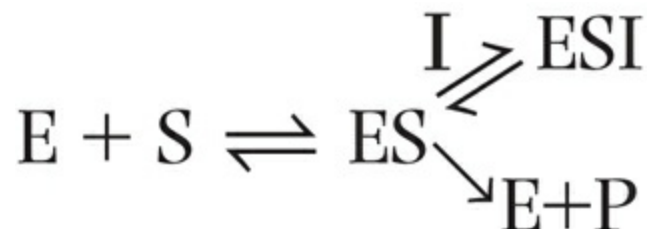
Comentario

La intoxicación por metanol es infrecuente, aunque sumamente peligrosa. La intoxicación por etilenglicol (anticongelante) es más habitual y presenta unas características clínicas similares. En la intoxicación por metanol, el síntoma inicial más importante son los trastornos visuales. En estos pacientes, los resultados de laboratorio consisten en acidosis metabólica grave y aumento de la concentración plasmática de soluto (metanol). El metanol es metabolizado lentamente a formaldehído, que, a continuación, es metabolizado con rapidez a formato por la alcohol deshidrogenasa. Durante la intoxicación por metanol se acumula formato, que es el responsable de la acidosis metabólica observada en el estadio inicial de la intoxicación. En estadios posteriores, también puede acumularse lactato a causa de la inhibición de la respiración por el formato. El etanol es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa, que fija etanol con una afinidad mucho mayor que el metanol o el etilenglicol. Por tanto, el etanol es un producto útil para conseguir una inhibición competitiva e impedir que el metanol y el etilenglicol sean metabolizados a compuestos tóxicos. El metanol y el etilenglicol no metabolizados se excretan gradualmente por la orina. Así, el tratamiento precoz con etanol, junto con la administración de productos alcalinos para combatir la acidosis y la hemodiálisis para eliminar el metanol y sus metabolitos tóxicos, se asocia a un buen pronóstico.

Los inhibidores acompetitivos dan lugar a una disminución aparente de la $V_{m\acute{a}x}$

Un inhibidor acompetitivo se fija únicamente al complejo enzima-sustrato, pero no a la enzima libre. La siguiente ecuación muestra el

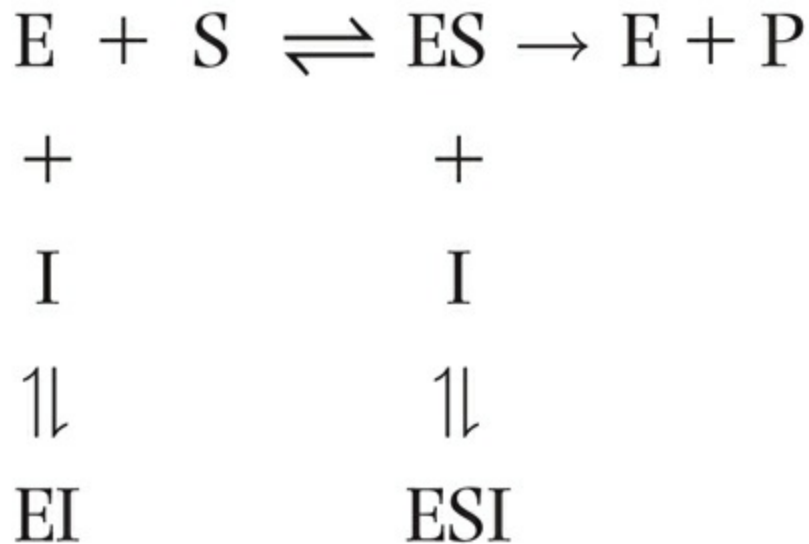
esquema de reacción de la inhibición acompetitiva. En este caso, K_i es la constante de disociación para el complejo enzima-sustrato-inhibidor (ESI).



El inhibidor causa una disminución de la $V_{m\acute{a}x}$ puesto que una fracción del complejo enzima-sustrato es desviada por el inhibidor hacia el complejo ESI inactivo. La unión del inhibidor y el aumento de la estabilidad del complejo ESI también pueden afectar a la disociación del sustrato, causando un descenso aparente de la K_m (es decir, un aumento aparente de la afinidad por el sustrato).

Los inhibidores no competitivos pueden unirse a sitios de unión fuera del centro activo y modificar tanto la K_m como la $V_{m\acute{a}x}$ de la enzima

Un inhibidor no competitivo (mixto) puede fijarse tanto a la enzima libre como al complejo enzima-sustrato, habitualmente en un lugar diferente del centro activo. Por tanto, la inhibición no competitiva es más compleja que otros tipos de inhibición y puede alterar tanto la K_m como la $V_{m\acute{a}x}$ de una reacción enzimática. La siguiente ecuación muestra el esquema de reacción observado para la inhibición no competitiva.



Muchos fármacos y venenos inhiben las enzimas de modo irreversible

Las prostaglandinas actúan como mediadores fundamentales de la inflamación. Bajo condiciones de inflamación, su síntesis es iniciada por una oxidación mediada por la ciclooxigenasa, con una posterior ciclación del araquidonato (v. [cap. 25](#)). Los compuestos que inhiben la ciclooxigenasa tienen actividad antiinflamatoria. El **ácido acetilsalicílico (aspirina)** inhibe la actividad de la ciclooxigenasa acetilando la Ser⁵³⁰, lo cual bloquea el acceso del araquidonato al centro activo de la enzima. Otros **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, como la indometacina, inhiben la ciclooxigenasa bloqueando de modo reversible el lugar de unión del araquidonato.

El **disulfiram** es un fármaco que se usa en el tratamiento del alcoholismo. El alcohol es metabolizado en dos pasos hasta convertirse en ácido acético. La primera enzima, la alcohol deshidrogenasa, produce acetaldehído, que es convertido posteriormente en ácido acético por la aldehído deshidrogenasa. Esta última enzima tiene un residuo de cisteína en el centro activo que es modificado irreversiblemente por el disulfiram, provocando una acumulación tanto de alcohol como de acetaldehído en la sangre. Los pacientes que toman disulfiram se encuentran mal a causa de la

acumulación de acetaldehído en la sangre y los tejidos, lo que les lleva a evitar el consumo de alcohol.

Los **reactivos alquilantes**, como la yodoacetamida ($\text{ICH}_2\text{CONH}_2$), modifican el residuo de la cisteína esencial del centro activo e inhiben así de modo irreversible la actividad catalítica de algunas enzimas. Los **metales pesados**, como las sales de mercurio y de plomo, también inhiben enzimas con residuos sulfhidrilo en el centro activo. Los aductos de mercurio a menudo pueden revertirse mediante compuestos tiol. En la ingesta accidental de metales pesados, a veces se administran como antídoto huevos o clara de huevo. La proteína de la clara del huevo, la ovoalbúmina, es rica en grupos sulfhidrilo; atrapa los iones de metales libres e impide que se absorban en el aparato gastrointestinal.



Conceptos avanzados

Inhibición enzimática: inhibición del estado de transición y sustrato suicida

Las enzimas catalizan reacciones mediante la inducción del estado de transición de la reacción. Por tanto, debería ser posible fabricar moléculas que se uniesen fuertemente a la enzima imitando el estado de transición del sustrato. Los estados de transición no pueden aislarse independientemente, ya que no son disposiciones estables de los átomos, y algunos enlaces solo están parcialmente formados o están rotos. Sin embargo, pueden sintetizarse análogos para algunas enzimas que son estables, si bien tienen todavía algunas de las características estructurales del estado de transición.

La penicilina (fig. 6.9) es un buen ejemplo de un análogo del estado de transición. Inhibe la transpeptidasa que entrecruza las tiras de peptidoglicanos de la pared bacteriana, el último paso de la síntesis de la pared celular de las bacterias. Posee un anillo lactámico de cuatro miembros que simula el estado de transición del sustrato normal. Cuando la penicilina se fija al centro activo de la enzima, se abre su anillo lactámico y se forma un enlace covalente con un

residuo de serina presente en el centro activo. La penicilina es un potente inhibidor irreversible de la síntesis de la pared bacteriana y hace que las bacterias sean osmóticamente frágiles e incapaces de sobrevivir en el organismo.

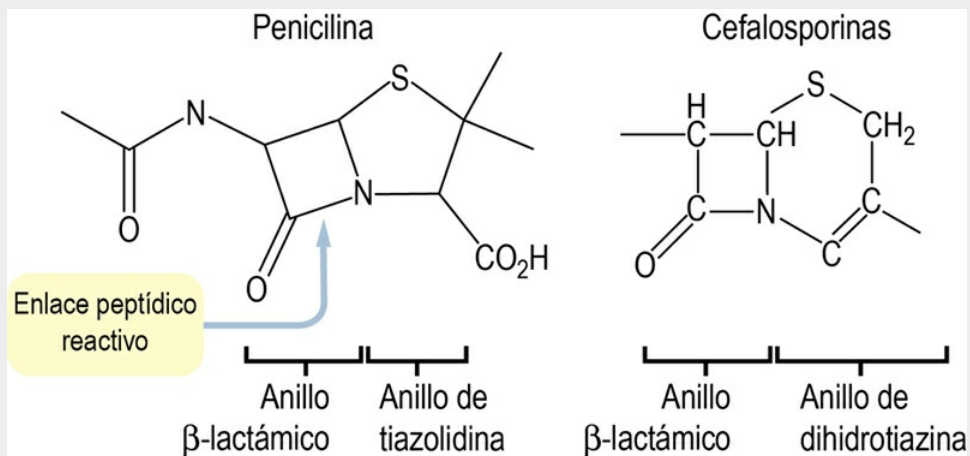


FIG. 6.9 Estructura de la penicilina que muestra el enlace peptídico reactivo del anillo β -lactámico y la estructura central de las cefalosporinas.

Las penicilinas contienen un anillo β -lactámico fusionado a un anillo de tiazolidina. Asimismo, las cefalosporinas son otra clase de compuestos que contienen el anillo β -lactámico fusionado con un anillo dihidrotiazínico de seis miembros. Gracias a su eficacia y a la ausencia de toxicidad, los compuestos β -lactámicos se utilizan con frecuencia como antibióticos. Las bacterias con β -lactamasa, que destruye el anillo β -lactámico, son resistentes a estos antibióticos.

En muchos casos se utilizan inhibidores irreversibles para identificar los residuos aminoácidos del centro activo que participan en la catálisis enzimática y, asimismo, para conocer mejor su mecanismo de acción enzimática. Mediante secuenciación o análisis espectrométrico de masas del péptido modificado es posible identificar el residuo aminoácido específico que ha sido modificado por el inhibidor y que participa en la catálisis.

Regulación de la actividad enzimática

Existen numerosos mecanismos complementarios para regular la actividad enzimática

Por regla general, en la regulación de la actividad enzimática participan cinco mecanismos independientes:

- La expresión de la proteína enzimática a partir del gen correspondiente cambia en respuesta a las variaciones del entorno celular o a las demandas metabólicas.
- Las enzimas pueden activarse o inactivarse de modo irreversible por enzimas proteolíticas.
- Las enzimas pueden ser activadas o inactivadas de modo reversible por modificaciones covalentes, como la fosforilación.
- La regulación alostérica modula la actividad de las enzimas clave a través de la fijación reversible de moléculas pequeñas en lugares distintos del centro activo; este proceso es relativamente rápido y, por tanto, representa la primera respuesta de las células a las condiciones cambiantes.
- La velocidad de degradación de las enzimas por proteasas intracelulares en el lisosoma, o por proteasomas en el citosol, también determina las vidas medias de las enzimas y, en consecuencia, la actividad enzimática durante un período mucho más prolongado (v. [cap. 22](#)).

Activación proteolítica de las enzimas digestivas

Algunas enzimas se almacenan en un compartimento u orgánulo subcelular específico en forma de precursores inactivos

Varias enzimas digestivas se almacenan como zimógenos inactivos o proenzimas en las vesículas secretoras del páncreas. Los zimógenos son secretados al jugo pancreático después de una comida y se activan en el tubo gastrointestinal. El tripsinógeno se convierte en tripsina por acción de la enteropeptidasa intestinal. La enteropeptidasa, localizada en la superficie interna del duodeno, hidroliza un péptido *N*-terminal del tripsinógeno inactivo. La reordenación de la estructura terciaria da lugar a la forma proteolíticamente activa de la tripsina. A continuación, la tripsina activa digiere otros zimógenos, como procarboxipeptidasa, proelastasa y quimotripsinógeno, así como otras moléculas de tripsinógeno (v. [cap. 30](#)). La amplificación en cascada permite intensificar un estímulo inicial débil a través de varios pasos secuenciales en paralelo o en serie. Durante la coagulación sanguínea y la fibrinólisis (disolución de los coágulos; v. [cap. 41](#)) se observan cascadas proteolíticas similares, y la amplificación en cascada es característica de los sistemas de señalización intracelular inducidos por las hormonas y las citocinas (v. [caps. 25 y 27](#)).

Regulación alostérica de las enzimas que catalizan los pasos limitantes en las vías metabólicas

Las enzimas alostéricas muestran curvas sigmoideas, más que hiperbólicas, en las gráficas de velocidad de reacción frente a concentración de sustrato

La curva de saturación de sustrato de una enzima isostérica (forma única) es de tipo hiperbólico (v. [fig. 6.5A](#)). En cambio, las enzimas alostéricas a menudo presentan unas curvas de velocidad de reacción frente a concentración de sustrato $[S]$ en forma de *S* (sigmoideas) ([fig. 6.10](#)). Una molécula de efector alostérico (otro lugar) se fija a la enzima en un sitio distinto y físicamente alejado del centro de fijación del sustrato y afecta a la unión del sustrato (K_m), a la K_{cat} o a ambas. En algunos casos, el sustrato puede ejercer efectos alostéricos, lo que

se conoce como efecto **homotrópico**. Si el efector alostérico es distinto del sustrato, se conoce como efecto **heterotrópico**. Los efectos homotrópicos se observan cuando la reacción de una molécula de sustrato con una enzima multimérica afecta a la fijación de una segunda molécula de sustrato en un centro activo distinto de la enzima. La interacción entre las subunidades hace que la fijación del sustrato sea cooperativa y que la curva v frente a $[S]$ tenga forma sigmoidea. Este efecto es, en esencia, idéntico al descrito para la fijación del O_2 a la hemoglobina (v. [cap. 5](#)), con la excepción de que, en el caso de las enzimas, la fijación del sustrato ocasiona una reacción catalizada por una enzima.

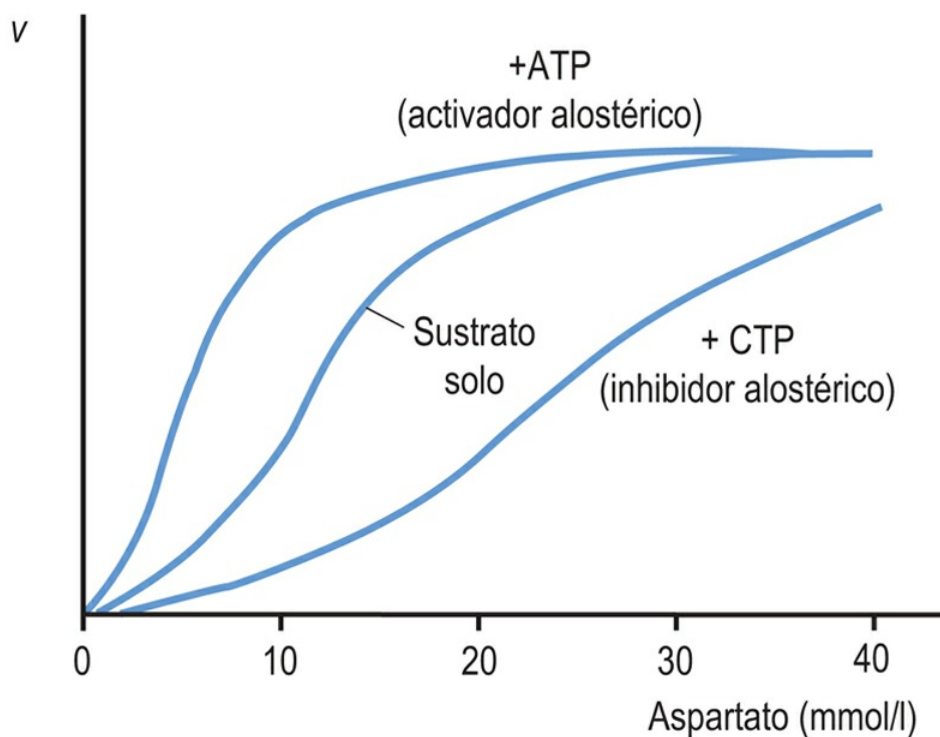


FIG. 6.10 Regulación alostérica de la aspartato transcarbamoilasa (ATCasa).

Gráfica de velocidad (v) frente a concentración de sustrato en presencia de un activador o de un inhibidor alostérico. La aspartato transcarbamoilasa (ATCasa) es un ejemplo de enzima alostérica. El aspartato (sustrato) regula homotrópicamente la actividad de la ATCasa, dando una cinética sigmoidea. La CTP, un producto metabólico final, inhibe heterotrópicamente la ATCasa; en cambio, el ATP, un precursor, activa heterotrópicamente esta enzima.

Cooperatividad positiva y negativa

La **cooperatividad positiva** (fig. 6.11) indica que la reacción de un sustrato con un centro activo facilita la unión o la reacción de otro sustrato con otro centro activo. Por el contrario, la **cooperatividad negativa** indica que la reacción de un sustrato con un centro activo dificulta la unión o reacción de otro sustrato en otro centro activo. Dado que la afinidad o actividad específica de la enzima varía con la concentración de sustrato, no puede describirse mediante una cinética simple basada en la ecuación de Michaelis-Menten. En su lugar, se caracteriza por una concentración de sustrato que produce la mitad de la velocidad máxima, $[S]_{0,5}$, y el **coeficiente de Hill** (H; cap. 5). Los valores de H son superiores a 1 en los casos de cooperatividad positiva e inferiores a 1 en los casos de cooperatividad negativa. En la mayoría de las enzimas alostéricas, las concentraciones de sustrato intracelulares se encuentran cerca de la $[S]_{0,5}$, de modo que la actividad de la enzima responde a ligeras variaciones en la concentración de sustrato.

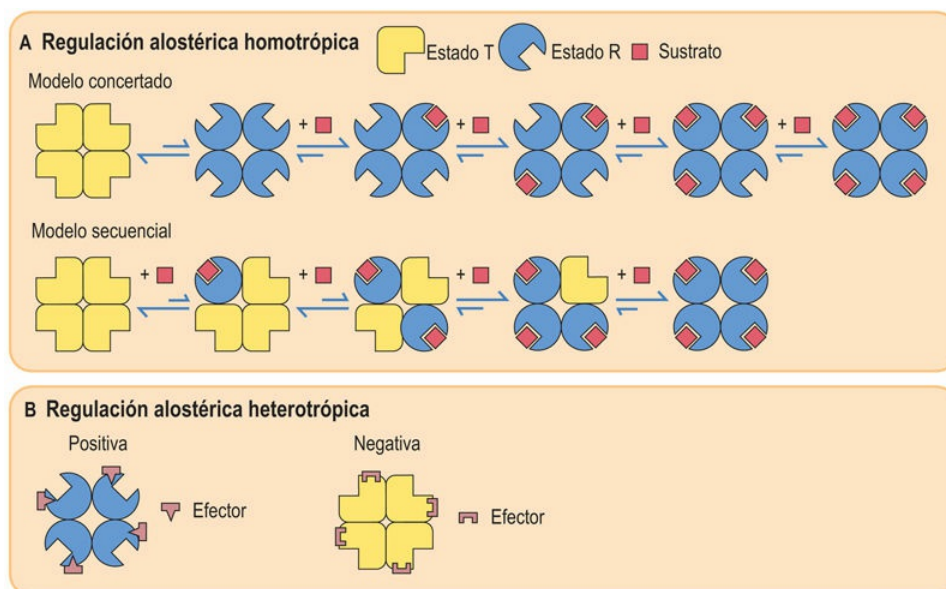


FIG. 6.11 Representación esquemática de la regulación alostérica con cooperatividad positiva.

(A) En la regulación homotrópica, el sustrato actúa como efector alostérico. Se presentan dos modelos. En el modelo concertado, todas las subunidades pasan simultáneamente del estado T (tenso; baja afinidad por el sustrato) al estado R (relajado; alta afinidad por el sustrato); en el modelo secuencial, cambian uno a uno con cada reacción de fijación de sustrato. (B) En la regulación heterotrópica, el efector es distinto del sustrato y se fija en un centro estructuralmente distinto de la enzima. Los efectores positivo y negativo estabilizan la enzima en los estados R y T, respectivamente.



Conceptos clínicos

La hemofilia está causada por un defecto en la activación del zimógeno

Un niño acudió al hospital a causa de una hemorragia muscular que afectaba al nervio femoral. Los resultados de laboratorio indicaron un trastorno de la coagulación sanguínea, una hemofilia A, causada por deficiencia del factor VIII. Se administró factor VIII al paciente para normalizar la coagulación.

Comentario

La formación de un coágulo sanguíneo es el resultado final de una cascada de reacciones de activación de zimógenos. En el proceso participan más de una docena de proteínas diferentes, conocidas como factores de la coagulación. En el paso final, el coágulo sanguíneo se forma por la conversión de una proteína soluble, el fibrinógeno (factor I), en un producto fibroso insoluble (fibrina) que actúa como matriz del coágulo. Este último paso está catalizado por una serina proteasa, la trombina (factor IIa). La hemofilia es un trastorno de la coagulación sanguínea causado por un defecto en alguno de los factores de la secuencia de la coagulación. La hemofilia A, la forma más común de la hemofilia (85%), se debe a un defecto del factor de coagulación VIII (v. cap. 41).



Conceptos avanzados

Los análogos de los nucleósidos se utilizan como antivirales

Los análogos de los nucleósidos, como el aciclovir y el ganciclovir, se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ) y el citomegalovirus (CMV). Se trata de profármacos que son activados por fosforilación y que ponen fin a la síntesis de ADN viral inhibiendo en el virus la reacción de la ADN polimerasa. La timidina cinasa (TK) de los virus fosforila estos compuestos hasta su forma de monofosfato. A continuación, las cinasas celulares añaden fosfatos y forman los compuestos trifosfato activos, que durante la replicación del ADN son inhibidores competitivos de la ADN polimerasa viral (v. cap. 20).

Mientras que la TK viral tiene una especificidad de sustrato baja y fosforila eficientemente los análogos de los nucleósidos, las nucleósido cinasas celulares tienen una especificidad de sustrato alta y apenas los fosforilan. Por tanto, las células infectadas por virus tienden a detenerse en un estadio específico del ciclo celular, el punto de control G2-M (v. cap. 28); en cambio, las células no infectadas son resistentes a los análogos de los nucleósidos.



Conceptos clínicos

Intoxicación por insecticidas

Un hombre de 55 años estaba pulverizando un campo de arroz con un insecticida con fluorofosfatos orgánicos. Presentó un cuadro clínico brusco, con cefalea frontal, dolor ocular y disnea, es decir, los signos característicos de exposición excesiva a fluorofosfatos orgánicos tóxicos. Una vez en el hospital, se le trató con una inyección intravenosa de 2mg de sulfato de atropina, tras la que se recuperó gradualmente.

Comentario

Los fluorofosfatos orgánicos forman complejos covalentes entre el

grupo fosforilo y la enzima, tanto con las serina proteasas como con las esterasas como la acetilcolinesterasa, que inhiben las enzimas de forma irreversible. Durante la actividad neuromuscular, la acetilcolinesterasa pone fin a la acción de la acetilcolina (v. cap. 26) hidrolizándola a acetato y colina. La inhibición de esta enzima prolonga la acción de la acetilcolina y provoca una estimulación neuromuscular constante. La atropina bloquea de forma competitiva la unión de acetilcolina y la estimulación muscular en la unión neuromuscular.

Medición enzimática de la glucosa sanguínea

Análisis con glucosa oxidasa/peroxidasa

En el laboratorio clínico, numerosos compuestos se miden con métodos enzimáticos automatizados

En el análisis más habitual para determinar la concentración de glucosa en la sangre se utiliza una mezcla de glucosa oxidasa y peroxidasa (fig. 6.12). La glucosa oxidasa es muy específica para la glucosa, pero solo oxida el β -anómero del azúcar, que representa aproximadamente el 64% de la glucosa en disolución. Por tanto, la mezcla del análisis se suplementa con mutarrotasa, que cataliza rápidamente la interconversión de los anómeros, mejorando la sensibilidad del análisis en aproximadamente un 50%. El H_2O_2 producto de la reacción de la oxidasa se utiliza luego en una reacción catalizada por peroxidasa para oxidar un cromógeno y obtener un cromóforo coloreado. El color obtenido es directamente proporcional al contenido de glucosa de la muestra. Existen versiones fluorimétricas de este método con una alta sensibilidad y en un analizador comercial se utiliza un electrodo de oxígeno para medir la velocidad de descenso de la concentración de oxígeno en la muestra, que también es directamente proporcional a la concentración de glucosa.

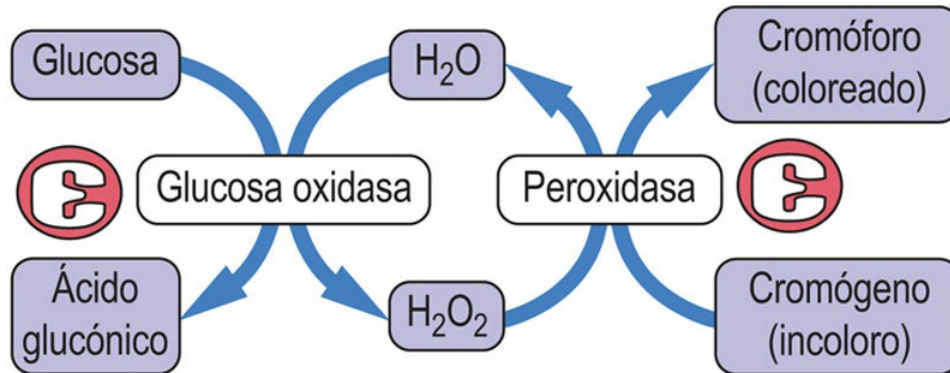


FIG. 6.12 Análisis con glucosa oxidasa/peroxidasa para la glucemia.

El color producido en este análisis es directamente proporcional a la concentración de glucosa sanguínea.

Tiras reactivas y glucómetros

Los diabéticos normalmente monitorizan sus niveles de azúcar en sangre varias veces al día con tiras reactivas y medidores de glucosa

Las tiras reactivas de glucosa están impregnadas con un reactivo de glucosa oxidasa/peroxidasa (GOP). En una versión manual de este análisis, la intensidad del cambio de color en una tira reactiva está relacionada con la concentración de glucosa, normalmente en una escala de 1 a 4. Los glucómetros modernos utilizan una pequeña gota de sangre ($\sim 1 \mu\text{l}$) y electrodos amperométricos para medir la corriente producida por la reacción de oxidorreducción catalizada por la glucosa deshidrogenasa (GDH), que oxida la glucosa a ácido glucónico, pero reduce una coenzima en lugar del oxígeno. Estos análisis suelen utilizarse cuando es necesario obtener mediciones rápidas o frecuentes de la glucemia. Cuando se compararon los análisis con GOP y GDH a grandes alturas, en una escalada al Kilimanjaro, en el análisis con GOP, que depende del oxígeno ambiental, se observó un mayor error. Ambos métodos fueron menos exactos a las temperaturas bajas de una gran altitud.

Análisis cinéticos

Los análisis cinéticos son más rápidos que los análisis de punto final

En el análisis descrito en la [figura 6.12](#) y representado gráficamente para varias concentraciones de glucosa en la [figura 6.13A](#), se deja continuar la reacción hasta su punto final, es decir, hasta que se ha oxidado toda la glucosa, y después se mide el cambio de color. El color que resulta se representa luego frente a un estándar para determinar la concentración de glucosa sanguínea (v. [fig. 6.13B](#)). Los analizadores cinéticos de alto rendimiento calculan la concentración de glucosa en una muestra midiendo la velocidad inicial de la reacción. Por ejemplo, el análisis de las curvas cinéticas de la [figura 6.13A](#) indica que en el método de la glucosa oxidasa tanto el punto final como la velocidad inicial dependen de la concentración de glucosa. Por tanto, para calcular la concentración de glucosa (v. [fig. 6.13C](#)), el analizador puede medir el cambio en la absorbancia (o algún otro parámetro) en las primeras fases de la reacción y compararla con la de una solución estándar. Estas determinaciones se realizan en analizadores de inyección de flujo o centrífugos para asegurar el rápido mezclado de los reactivos y la muestra.

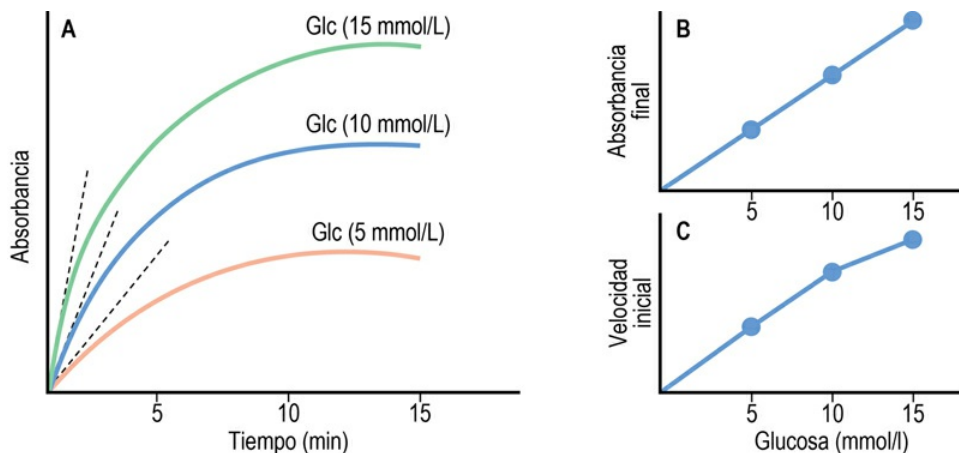


FIG. 6.13 Análisis con glucosa oxidasa/peroxidasa; métodos de punto final frente a métodos cinéticos.

(A) Análisis gráfico de un método de punto final. (B) Las absorbancias

finales (punto final) se representan como una función de la concentración de glucosa, produciendo una línea recta. (C) Las velocidades iniciales de las reacciones se calculan con múltiples mediciones al inicio del análisis (líneas discontinuas en A) y se representan frente a la concentración de glucosa. Cuando se obtienen gráficas no lineales, se analizan con un ordenador.

Los analizadores cinéticos son intrínsecamente más rápidos que los análisis de punto final porque calculan la concentración de glucosa antes de que el análisis llegue al punto final. Estos métodos funcionan porque la glucosa oxidasa y la glucosa deshidrogenasa tienen una K_m alta para la glucosa. A las concentraciones de glucosa halladas en la sangre, la velocidad de reacción de la oxidasa es proporcional a la concentración de glucosa, es decir, en la región de primer orden de la ecuación de Michaelis-Menten donde la concentración de sustrato es menor que la K_m (v. [fig. 6.4](#)).

Aprendizaje activo

1. En una secuencia de varias reacciones enzimáticas, ¿cuál es el paso en el que puede controlarse mejor el flujo de sustrato a través de la vía metabólica? Asimismo, en una vía metabólica de múltiples pasos, ¿qué efecto tiene un inhibidor de una enzima que cataliza la reacción limitante sobre la concentración de sustratos?
2. La mayor parte de los fármacos están diseñados para inhibir enzimas específicas de los sistemas biológicos. La fluoxetina ha tenido un gran efecto sobre el tratamiento médico de la depresión. Revisar la historia del desarrollo de la fluoxetina, explicando la importancia de la especificidad en el mecanismo de acción de los fármacos.
3. Exponer algunos ejemplos de inhibidores enzimáticos reversibles e irreversibles utilizados en medicina.
4. Los ratones *knockout* (KO) carecen de un gen específico. Comentar el impacto de estos ratones en el desarrollo de fármacos en la industria farmacéutica.

Resumen

- La mayor parte del metabolismo está catalizado por catalizadores biológicos muy específicos llamados enzimas, que cuentan con centros activos diseñados para reconocer y catalizar sustratos. Su actividad catalítica depende de coenzimas y cofactores, que muchas veces proceden de las vitaminas.
- La ecuación de Michaelis-Menten se utiliza para representar la cinética enzimática y explica la relación entre la concentración de sustrato y la actividad enzimática. La constante de Michaelis corresponde a la concentración de sustrato para la cual la actividad catalítica de la enzima es el 50% de la máxima.
- Las enzimas se encuentran estrictamente reguladas por diversos mecanismos, como la expresión génica, la activación de zimógenos y el recambio proteínico. Se producen modificaciones covalentes y no covalentes que permiten introducir cambios sensibles y de corta duración en la actividad enzimática.
- La actividad enzimática puede ser inhibida (o activada) por compuestos sintéticos (fármacos), compuestos exógenos (toxinas) y compuestos endógenos (efectores alostéricos).
- Los análisis de enzimas en sangre y los ensayos clínicos enzimáticos también son útiles para diagnosticar y monitorizar algunas enfermedades.

Lecturas recomendadas

- Davies GJ, Williams SJ. Carbohydrate-active enzymes: Sequences, shapes, contortions and cells. *Biochemical Society Transactions*. 2016;44:79–87.
- Hetz C, Chevet E, Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response. *Nature Cell Biology*. 2015;17:829–838.
- Oakes BL, Nadler DC, Savage DF. Protein engineering of Cas9 for enhanced function. *Methods in Enzymology*. 2014;546:491–511.
- Pandya C, Farelli JD, Dunaway-Mariano D, et al. Enzyme promiscuity: Engine of evolutionary innovation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:30229–30236.
- Pettinati I, Brem J, Lee SY, et al. The chemical biology of human metallo- β -lactamase fold proteins. *Trends in Biochemical Sciences*. 2016;41:338–355.
- Quirós PM, Langer T, López-Otín C. New roles for mitochondrial proteases in health, ageing and disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2015;16:345–359.
- Roston D, Cui Q. QM/MM analysis of transition states and transition state analogues in metalloenzymes. *Methods in Enzymology*. 2016;577:213–250.

Páginas web de interés

Bioquímica clínica: <http://www.labtestsonline.org/>

Base de datos MetaCyc de vías metabólicas de todos los ámbitos biológicos: <http://metacyc.org/>

Sistema de información enzimática integral (Comprehensive Enzyme Information System): <http://www.brenda-enzymes.org/>

Nomenclatura de enzimas:

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>

IntEnz (Integrated relational Enzyme database):

<http://www.ebi.ac.uk/intenz/>

Abreviaturas

ALT Alanina aminotransferasa

AST Aspartato aminotransferasa

E Enzima

EP Complejo enzima-producto

ES Complejo enzima-sustrato

K_i Constante de inhibición

K_m Constante de Michaelis

LDH Lactato deshidrogenasa

PSA Antígeno prostático específico (calicreína 3)

S Sustrato

SGOT Glutamato oxalacetato transaminasa sérica

SGPT Glutamato piruvato transaminasa sérica

UI Unidad internacional

$V_{m\acute{a}x}$ Velocidad máxima

CAPÍTULO 7

Vitaminas y minerales

Marek H. Dominiczak

Resumen

En este capítulo se describe el papel que desempeñan las vitaminas y los minerales en el metabolismo. En primer lugar se explican las vitaminas liposolubles A, D, E y K, y a continuación se habla de las vitaminas hidrosolubles B y C. Se describe la función metabólica de cada uno de estos compuestos, así como las consecuencias de su deficiencia y, cuando proceda, de su exceso. Se destaca la importancia de la malabsorción de grasas y de los problemas digestivos derivados de las deficiencias vitamínicas y se habla de los déficits vitamínicos asociados al alcoholismo. Se hace hincapié en el hecho de que una ingesta calórica elevada aumenta la demanda de vitaminas del grupo B, mientras que una elevada ingesta de proteínas aumenta la demanda de piridoxina. Se explican las relaciones existentes entre el ácido fólico y la vitamina B₁₂ y los suplementos de ácido fólico durante el embarazo. Por último, se describe la función que cumplen los minerales en el metabolismo y se subraya el papel desempeñado por el hierro y el cobre, así como el de los oligoelementos metálicos zinc y selenio.

Palabras clave

Anemia perniciosa

Colitis ulcerosa

Enfermedad de Crohn

Factor intrínseco

Vitaminas hidrosolubles: B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇ (biotina), B₉ (ácido fólico), B₁₂, vitamina C

Vitaminas liposolubles: A, D, E y K

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir las vitaminas liposolubles e hidrosolubles.
- Explicar las acciones y conocer las fuentes de las vitaminas.
- Detallar los signos y los síntomas de las deficiencias vitamínicas.
- Describir el papel de los oligoelementos en el metabolismo.



Introducción

Las vitaminas y los oligoelementos son micronutrientes esenciales para el metabolismo

Las vitaminas y los oligoelementos forman **grupos prostéticos de enzimas** o actúan como sus **cofactores**. Participan en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Las vitaminas A y D actúan como **hormonas**. Tanto las vitaminas como los oligoelementos son importantes para el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular, y muchas pueden influir sobre los fenómenos inmunitarios.

Las **deficiencias de micronutrientes** pueden deberse a una ingesta inadecuada, una absorción deficiente desde el tubo gastrointestinal, una utilización ineficiente o un aumento de las pérdidas, o bien por un aumento de las demandas. Estas deficiencias de micronutrientes pueden formar parte de una malnutrición general, ser causa de enfermedad por sí mismas o aparecer en períodos de aumento de la demanda, como sucede durante el embarazo o el estirón de la adolescencia. En los ancianos, las deficiencias pueden deberse a una absorción intestinal menos eficiente ([cap. 30](#)). También pueden aparecer como complicaciones de una cirugía gastrointestinal. Las deficiencias de múltiples micronutrientes son mucho más frecuentes que las deficiencias aisladas. Por último, algunas vitaminas y oligoelementos son tóxicos si se encuentran en exceso.

Vitaminas liposolubles e hidrosolubles

Las vitaminas liposolubles son las vitaminas A, D, E y K, y las hidrosolubles son las vitaminas B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇ (biotina), B₉ (ácido fólico), B₁₂ y vitamina C.

Vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles se almacenan en los tejidos

Las vitaminas liposolubles están asociadas a la grasa corporal y a menudo se almacenan en los tejidos, de modo que las concentraciones circulantes se mantienen relativamente constantes. Por ejemplo, la vitamina A se almacena en el hígado y es transportada en el plasma por proteínas de unión específicas. Estas vitaminas no se absorben o se extraen de la dieta tan fácilmente como las hidrosolubles, pero se almacenan cantidades importantes en los tejidos. Con excepción de la vitamina K, no actúan como coenzimas. Las vitaminas A y D se comportan más como hormonas y pueden ser tóxicas en cantidades excesivas (no así las vitaminas E y K).

La malabsorción de las grasas puede conllevar la aparición de deficiencias de las vitaminas A, D, E y K y puede deberse a enfermedades del hígado o de la vesícula biliar, a una enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca) o a fibrosis quística.

Vitamina A

La vitamina A es un término genérico para designar tres compuestos: **retinol, retinal y ácido retinoico**. El retinal y el ácido retinoico son las formas activas de la vitamina A. El término *retinoides* se ha utilizado para definir estas tres sustancias, así como otros compuestos sintéticos asociados con una actividad similar a la vitamina A.

La provitamina de la vitamina A es el **β -caroteno**, un pigmento vegetal, y otros carotenoides. Todas las formas dietéticas de vitamina A se convierten en retinol. A su vez, el retinol puede convertirse en retinal y ácido retinoico. Los ésteres de retinol son transportados en los quilomicrones y en remanentes de quilomicrones desde el intestino hasta el hígado (fig. 7.1).

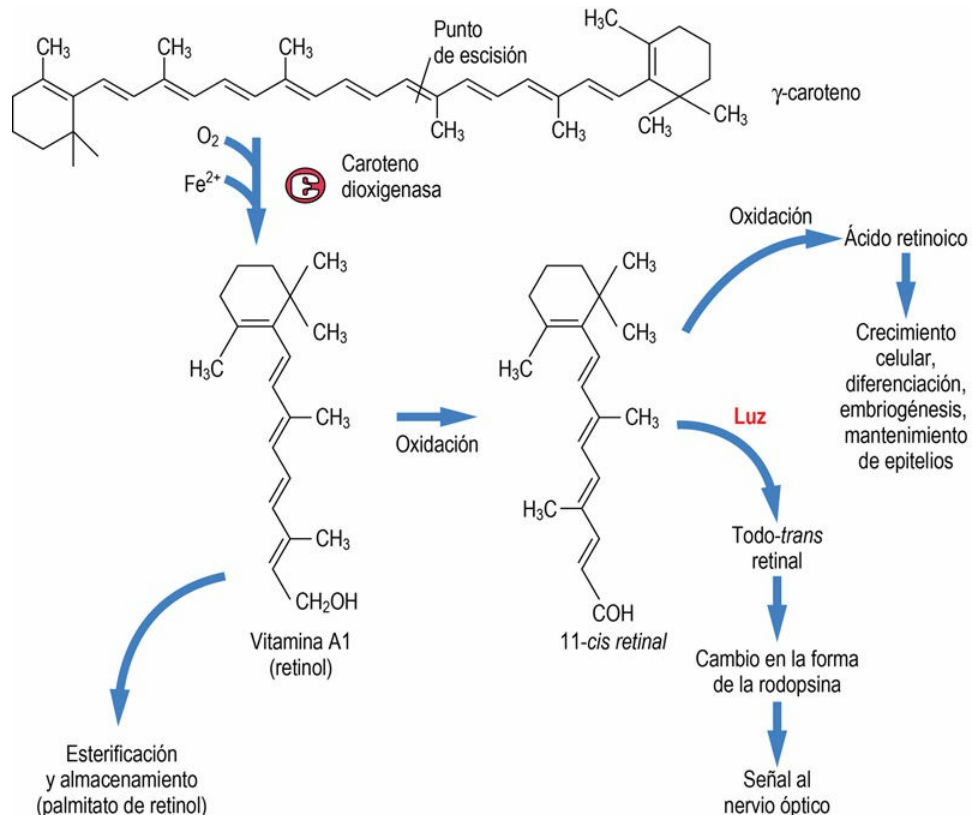


FIG. 7.1 Estructura, metabolismo y función de la vitamina A.

El retinol se forma a partir de la escisión del betacaroteno. Su éster constituye una forma de almacenamiento. Su derivado oxidado, el 11-*cis* retinal, es fotosensible. En los bastones de la retina, la incidencia de la luz sobre el 11-*cis* retinal asociado a la proteína opsina presente en los conos, lo transforma en todo-*trans* retinal. Esta transformación modifica la forma de la opsina, lo que genera una señal que se envía al nervio óptico (v. también [cap. 39](#) y [fig. 39.4](#)). El ácido retinoico, un producto de la oxidación del 11-*cis* retinal, actúa como molécula de señalización.

El β -caroteno es hidrosoluble y se encuentra en alimentos vegetales, sobre todo en verduras de color amarillo y verde oscuro, y en los tomates. La conversión de los carotenoides a vitamina A rara vez tiene una eficacia del 100% y la potencia de los alimentos se describe en forma de equivalentes de actividad de retinol (RAE): 1 μg de retinol equivale a 12 μg de β -caroteno, o 24 μg de otros carotenos. El hígado, el aceite de pescado, la yema del huevo, la mantequilla y la leche son buenas fuentes de retinol preformado y de ácido retinoico.

La vitamina A se almacena en el hígado y debe ser

transportada a sus lugares de acción

La vitamina A es esterificada en el hígado por la lecitina-retinol aciltransferasa y se almacena como ésteres de retinol (palmitato de retinol), unidos a las proteínas citosólicas fijadoras de retinol (CRBP). Las reservas hepáticas constituyen aproximadamente el suministro de 1 año. El retinol se excreta del hígado unido a la proteína sérica fijadora de retinol (RBP) y es captado por las células mediante un receptor de membrana.

Se cree que el ácido retinoico se transporta a las células unido a la albúmina o a una proteína específica fijadora de ácido retinoico (RABP). **El ácido retinoico es una molécula de señalización** que interactúa con los factores de transcripción activados por ligandos, conocidos como receptores nucleares de retinoides. Los **receptores de ácido retinoico (RAR)** unen tanto el todo- *trans* como el 9-*cis* ácido retinoico, mientras que los llamados **receptores de retinoides (RXR)** solo fijan el isómero 9-*cis*. Estos receptores pueden formar **heterodímeros**. Los receptores tipo RXR pueden interactuar también con otros receptores nucleares, como los de la vitamina D₃, las hormonas tiroideas o los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).

El ácido retinoico es importante para el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, para el desarrollo embrionario y la organogénesis y para el mantenimiento de los epitelios.

El déficit de vitamina A se manifiesta como «ceguera nocturna»

El pigmento visual rodopsina, presente en los bastones de la retina, se forma por la unión del 11-*cis*-retinal a la apoproteína opsina. Cuando la rodopsina se expone a la luz, el retinal se disocia, se isomeriza y se reduce a todo-*trans* retinol (fig. 7.1). Esta reacción se acompaña de un cambio conformacional y suscita un impulso nervioso que el cerebro percibe como luz. Los bastones son responsables de la visión con poca luz. Por tanto, la deficiencia de vitamina A se manifiesta como una **visión nocturna defectuosa o «ceguera nocturna»** (es el síntoma más

frecuente del déficit de vitamina A en los niños y en las mujeres embarazadas).

Dado que la vitamina A afecta al crecimiento y a la diferenciación de las células epiteliales, su deficiencia produce una epitelización defectuosa y un reblandecimiento y opacidad de la córnea (queratomalacia).

Un déficit importante de vitamina A conduce a ceguera permanente

El déficit de vitamina A es la **causa más frecuente de ceguera en el mundo**. La deficiencia subclínica de vitamina A puede dar lugar a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. La deficiencia importante de dicha vitamina tiene lugar principalmente en los países en vías de desarrollo, aunque también es bastante común en pacientes con hepatopatía grave o en los que presentan malabsorción de grasas (p. ej., fibrosis quística).

Las mujeres embarazadas y las que amamantan a sus hijos son propensas al déficit de vitamina A. El grupo más vulnerable son los lactantes prematuros, en países en vías de desarrollo, y los niños alimentados con leche materna de madres que tienen déficit de vitamina A.

El exceso de vitamina A es tóxico

En exceso, la vitamina A es tóxica, con síntomas que consisten en aumento de presión intracraneal, cefaleas, visión doble, mareos, dolor óseo y articular, pérdida del cabello, dermatitis, hepatoesplenomegalia, vómitos y diarrea. El aumento de la ingestión de vitamina A también se asocia con teratogenicidad y **debe evitarse durante el embarazo**. Es prácticamente imposible desarrollar toxicidad por vitamina A mediante la ingestión normal de alimentos; sin embargo, la toxicidad puede ser el resultado del uso de suplementos de vitamina A.

Tanto la deficiencia como el exceso de vitamina A pueden provocar anomalías congénitas

Vitamina D

La vitamina D es una hormona que, además de participar en la homeostasis del calcio, influye sobre genes implicados en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular.

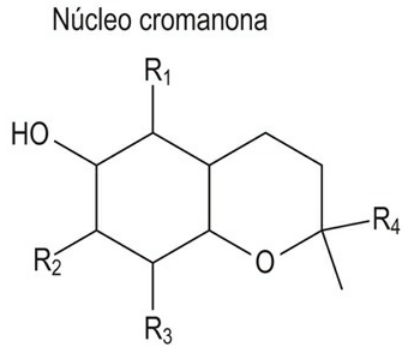
Modula el crecimiento, participa en la función inmunitaria y es antiinflamatoria. El déficit de vitamina D causa raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

La vitamina D en exceso es tóxica

El metabolismo y las acciones de la vitamina D se describen en el [capítulo 38](#).

Vitamina E

La vitamina E de la dieta es una mezcla de varios compuestos conocidos como tocoferoles. El 90% de la vitamina E presente en los tejidos humanos se encuentra en forma de α -tocoferol ([fig. 7.2](#)). Se absorbe a partir de la dieta en el intestino delgado junto con los lípidos. Se empaqueta en los **quilomicrones** y en la circulación se asocia a lipoproteínas.



R ₁ -R ₃		R ₄
α-tocoferol	R ₁ ,R ₂ ,R ₃ ,	Me
β-tocoferol	R ₁ ,R ₃ ,	Me
γ-tocoferol	R ₂ ,R ₃ ,	Me
δ-tocoferol	R ₂ ,R ₃ ,	Me

$$-\text{CH}_2(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2)_3-$$

FIG. 7.2 Estructura de la familia de la vitamina E (tocoferoles). Los R₁-R₃ pueden metilarse en diversas combinaciones. R₄ es una cadena poliisoprenoide. Me, metilo.

La vitamina E es un antioxidante de membrana

La vitamina E es el antioxidante natural más abundante y, por su liposolubilidad, se asocia con todas las estructuras que contienen lípidos: membranas, lipoproteínas y depósitos de grasa. Protege a los lípidos de la oxidación por especies reactivas del oxígeno (ROS). También participa en funciones inmunológicas, en la señalización celular y en la expresión génica. El α-tocoferol inhibe la actividad de la proteína cinasa C (PKC) y colabora en la adhesión celular y en el metabolismo del ácido araquidónico.

Las fuentes naturales más ricas en vitamina E son los aceites vegetales, los frutos secos y también las verduras de hoja verde.

La malabsorción de las grasas disminuye la absorción de vitamina E

La malabsorción de las grasas y la abetalipoproteinemia pueden ocasionar déficit de vitamina E. El déficit también puede ser resultado de una ingesta inadecuada en el embarazo y en los recién nacidos

(sobre todo en los bebés prematuros alimentados con fórmulas lácteas con contenido bajo en vitamina E). En lactantes prematuros, esto produce **anemia hemolítica, trombocitosis y edema, así como neuropatía periférica, miopatía y ataxia.**

Vitamina K

La vitamina K está constituida por un grupo de compuestos relacionados que se diferencian en el número de unidades isoprenoides en su cadena lateral. La vitamina K circula como filoquinona (vitamina K₁) y sus almacenamientos hepáticos se encuentran en forma de menaquinonas (vitamina K₂). En la [figura 7.3](#) se describen la estructura, la nomenclatura y las fuentes de la vitamina K. Su absorción depende de la capacidad para absorber grasa.

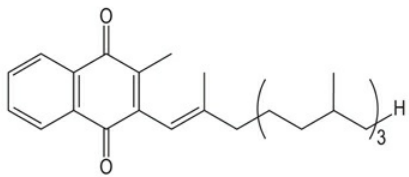
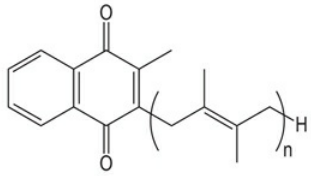
Fuente	Estructura	Grupo
Plantas		Filoquinona (vitamina K ₁)
Tejidos animales Bacterias		Menaquinonas (vitamina K ₂)

FIG. 7.3 Estructura de las diferentes formas de la vitamina K.

La vitamina K es necesaria para la coagulación sanguínea

La vitamina K es necesaria para la modificación postraduccional de los factores de la coagulación (factores II, VII, IX y X; v. [cap. 41](#)). Todas estas proteínas se sintetizan en el hígado como precursores inactivos y

se activan por la carboxilación de residuos específicos de ácido glutámico mediante una enzima dependiente de vitamina K (fig. 7.4). La protrombina (factor II) contiene 10 de estos residuos carboxilados y todos son necesarios para la quelación específica de los iones Ca^{2+} por esta proteína durante su función en la coagulación.

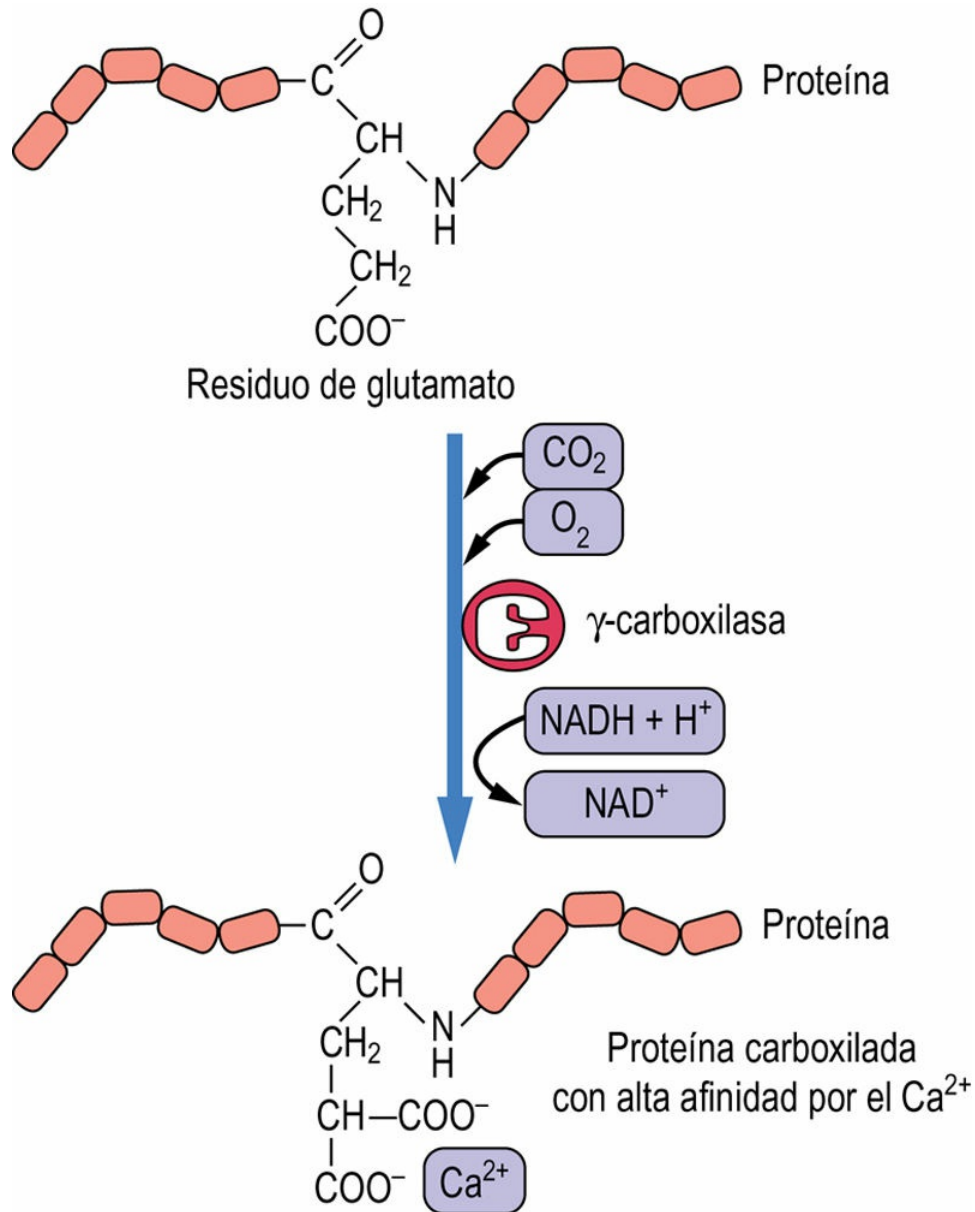


FIG. 7.4 Carboxilación de los residuos glutamato mediada por vitamina K.

Estos residuos carboxilados en una cadena proteica son necesarios para la quelación del Ca^{2+} .

Esta vitamina está ampliamente distribuida en la naturaleza: sus fuentes en la dieta son las verduras de hoja verde, las frutas, los productos lácteos, los aceites vegetales y los cereales. La vitamina K también es producida por la microflora intestinal.

El déficit de vitamina K causa trastornos hemorrágicos

La producción de vitamina K por la microflora intestinal asegura que no tengan lugar deficiencias dietéticas en seres humanos, salvo en los recién nacidos. Aunque la deficiencia es infrecuente, puede desarrollarse en las personas que padecen hepatopatía o malabsorción de grasas. La deficiencia se asocia a trastornos hemorrágicos.

Los lactantes prematuros corren un riesgo excepcional de déficit y pueden desarrollar la enfermedad hemorrágica del recién nacido

La transferencia placentaria de vitamina K materna al feto es ineficaz. Justo después del nacimiento disminuye la concentración circulante. El intestino del recién nacido es estéril, por lo que no hay microflora intestinal que suponga una fuente de vitamina K hasta pasados varios días. Normalmente, la concentración se normaliza al comenzar la absorción de alimentos, pero es posible que el lactante prematuro aún no pueda realizar esta absorción.

Los inhibidores de la acción de la vitamina K son fármacos antitrombóticos valiosos

Los inhibidores específicos de las reacciones de carboxilación dependientes de la vitamina K se utilizan en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la trombosis, por ejemplo, en pacientes con **trombosis venosa profunda** y **tromboembolia pulmonar**, o en aquellos con **fibrilación auricular** con riesgo de trombosis. Hay fármacos del grupo de las dicumarinas (p. ej., **warfarina**) que inhiben la acción de la vitamina K (v. [cap. 41](#)). Este compuesto también se utiliza como veneno para ratas, y la vitamina K

es el antídoto del envenenamiento por este compuesto.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas B y C son hidrosolubles

Con la excepción de la vitamina B₁₂, el organismo no tiene capacidad de almacenamiento para las vitaminas hidrosolubles. En consecuencia, todas deben suministrarse regularmente en la dieta. Cualquier exceso de estas vitaminas se excreta por la orina.

Vitaminas del complejo B

Las vitaminas del complejo B son esenciales para el metabolismo normal y actúan como coenzimas en numerosas reacciones del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas

Cuanto mayor sea la ingesta calórica, mayores serán las necesidades de vitaminas B. Un aumento de aporte energético, en especial de hidratos de carbono simples, requiere un incremento de vitaminas B. **Ante una ingesta elevada de hidratos de carbono es necesaria una ingesta mayor de tiamina y de otras vitaminas del grupo B.** Por lo tanto, en una dieta muy rica en hidratos de carbono podría desarrollarse beri-beri (v. explicación más adelante).

La vitamina B₁ (tiamina) es esencial para el metabolismo de los hidratos de carbono

En su forma activa como **tiamina pirofosfato (TPP)**, la vitamina B₁ es una coenzima de la piruvato deshidrogenasa (la enzima E1 en el complejo de la PDH; v. [cap. 10](#)). Participa en la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato y también en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. También es una coenzima para la transcetolasa en la vía de las pentosas fosfato (v. [cap. 9](#)) y es importante en la producción de ácido clorhídrico en el estómago.

El beri-beri fue la primera «enfermedad por deficiencia» descubierta

La deficiencia importante de tiamina origina el **beri-beri**, ya sea «**seco**» (sin retención de líquidos) o «**húmedo**» (asociado con insuficiencia cardíaca y edema). El beri-beri se caracteriza principalmente por síntomas neuromusculares y se da en poblaciones que se alimentan exclusivamente de arroz descascarillado. Los síntomas y signos de la deficiencia también pueden verse en ancianos o en grupos económicamente desfavorecidos con una dieta pobre.

El déficit de tiamina se asocia con alcoholismo

El agotamiento de la tiamina puede producirse rápidamente (en unos 14 días). Los primeros síntomas de deficiencia de tiamina son pérdida de apetito, estreñimiento y náuseas, pudiendo progresar a depresión, neuropatía periférica e inestabilidad. El deterioro ulterior da lugar a confusión mental (pérdida de memoria inmediata), ataxia y pérdida de la coordinación ocular. Esta combinación, que se observa a menudo en los pacientes alcohólicos, se conoce como **psicosis de Wernicke-Korsakoff**. El beri-beri húmedo se asocia particularmente al alcoholismo.

Entre las pruebas para determinar el estado de tiamina están la medición directa de tiamina por cromatografía líquida de alta presión y la medición de la actividad transcetolasa eritrocítica.

La vitamina B₂ (riboflavina) es necesaria para la síntesis de FMN y FAD

La riboflavina se une al azúcar alcohol ribitol. La molécula es coloreada, fluorescente y se descompone con luz visible, pero es termoestable. La flavina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD) se forman por la transferencia de fosfato y de adenosina monofosfato procedente de ATP (adenosina trifosfato), respectivamente. Se trata de coenzimas de las oxidorreductasas, se encuentran firmemente unidas a la enzima nativa y participan en reacciones de oxidorreducción ([fig. 7.5](#); v. [cap. 8](#)).

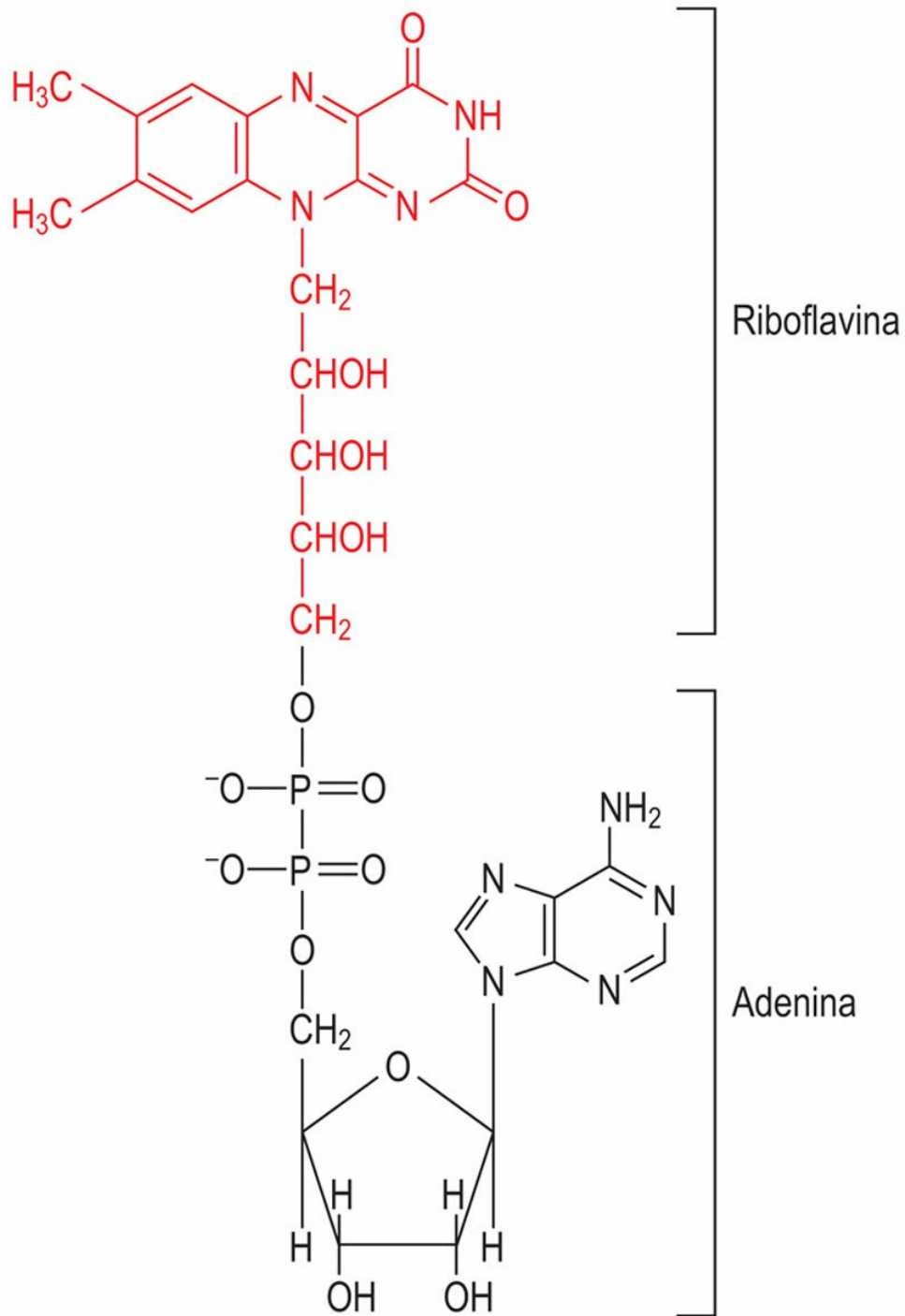


FIG. 7.5 La vitamina B₂ (riboflavina) forma parte del flavina mononucleótido (FMN) y del flavina adenina dinucleótido (FAD, mostrado en la imagen).

La falta de riboflavina en la dieta ocasiona un síndrome de deficiencia que cursa con inflamación de las comisuras de la boca

(estomatitis angular), inflamación de la lengua (glositis) y dermatitis descamativa. También puede haber cierto grado de fotofobia. Debido a su sensibilidad a la luz, la deficiencia de riboflavina puede ocurrir en recién nacidos con ictericia, que se tratan con fototerapia. También se sabe que el hipotiroidismo afecta a la conversión de riboflavina a FMN y FAD.

Las determinaciones de la actividad **glutación reductasa del eritrocito** se utilizan para determinar el estado de riboflavina.

La vitamina B₃ (niacina) es necesaria para la síntesis de NAD⁺ y NADP⁺

La niacina es el nombre genérico del ácido nicotínico o nicotinamida. Los dos son nutrientes esenciales. La niacina es activa como parte de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) o de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺), que participan en las reacciones catalizadas por oxidorreductasas ([fig. 7.6](#)). La forma activa de la vitamina requerida para la síntesis de NAD⁺ o de NADP⁺ es el nicotinato y, por tanto, la nicotinamida debe desaminarse antes de estar disponible para la síntesis de estas coenzimas. **Las necesidades de niacina también se relacionan con el gasto energético.** La niacina puede sintetizarse a partir del triptófano y por ello, en un sentido estricto, no es una vitamina. Sin embargo, la conversión es muy ineficaz y no puede aportar cantidades suficientes de niacina. Además, la conversión requiere tiamina, piridoxina y riboflavina, y con dietas cerca del límite de la deficiencia, esta síntesis puede ser problemática.

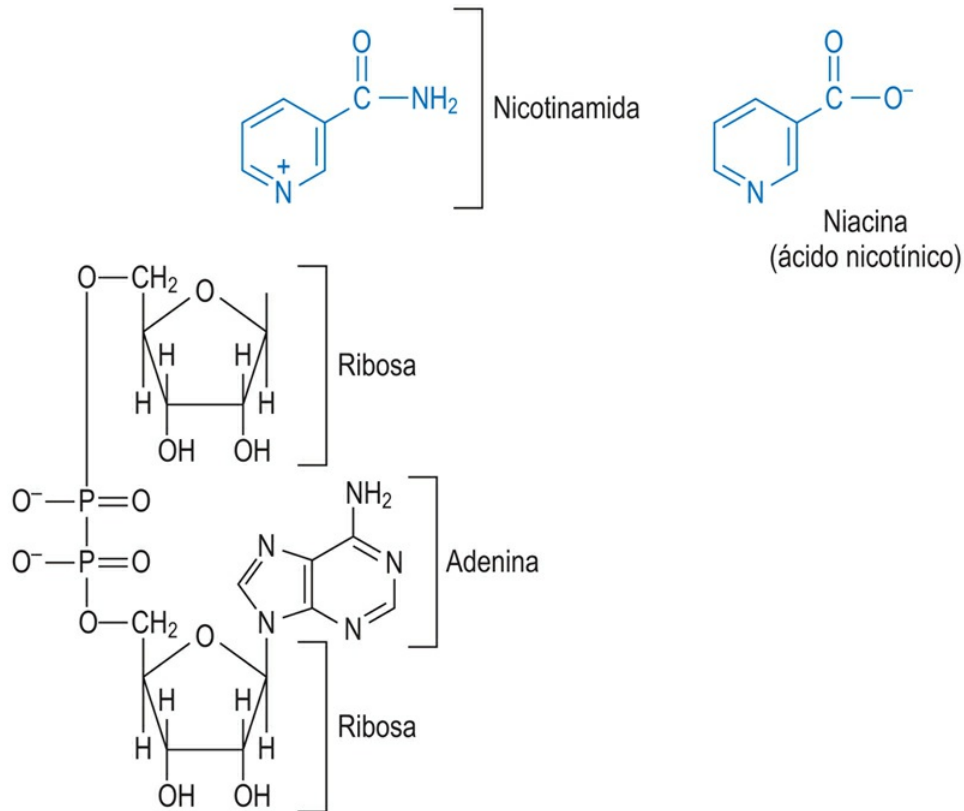


FIG. 7.6 La vitamina B₃ (niacina) forma parte del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺, mostrado en la imagen) y del nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺).

El déficit grave de niacina causa dermatitis, diarrea y demencia

Inicialmente, la deficiencia de niacina origina glositis superficial, pero esta puede progresar a **pelagra**, caracterizada por dermatitis, lesiones cutáneas similares a las quemaduras en áreas del cuerpo expuestas a la luz solar y a la presión, y también por diarrea y demencia. Si no se trata, la pelagra es mortal; no obstante, en la actualidad la pelagra es una curiosidad médica. Ciertos fármacos, como la isoniazida, empleada en el tratamiento de la tuberculosis, también predisponen a la deficiencia de niacina. En cambio, las dosis muy elevadas de niacina pueden causar hepatotoxicidad.

La vitamina B₆ (piridoxina) participa en el metabolismo

de los hidratos de carbono y de los lípidos y es especialmente importante para el metabolismo de los aminoácidos

La vitamina B₆ es una mezcla de piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus ésteres 5'-fosfato. La piridoxina es la principal forma de la vitamina B₆ en la dieta y el fosfato de piridoxal es la forma activa de la vitamina. Se absorbe en el yeyuno.

Los requerimientos de piridoxina aumentan cuanto mayor sea la ingesta de proteínas

El fosfato de piridoxal y la piridoxamina están implicados en más de 100 reacciones del metabolismo de los hidratos de carbono (incluida la reacción de fosforilación del glucógeno) y de los lípidos, en la síntesis, catabolismo e interconversión de los aminoácidos (v. [cap. 15](#)) y en el metabolismo de las unidades monocarbonadas. Se necesita piridoxina para el metabolismo de neurotransmisores como serotonina y noradrenalina (v. [cap. 26](#)), de la esfingosina, un componente de la esfingomielina y los esfingolípidos (v. [cap. 18](#)), y del grupo hemo (v. [cap. 34](#)). Influye en la función inmunitaria. Debido a su papel central en el metabolismo de los aminoácidos, los requerimientos de vitamina B₆ aumentan con la ingestión proteica.

La vitamina B₆ está presente en una amplia gama de alimentos, como pescados, cordero, hígado y aves de corral, así como en patatas y frutas (pero no en cítricos).

El déficit de piridoxina provoca síntomas neurológicos y anemia

El déficit de vitamina B₆ en su forma leve produce irritabilidad, nerviosismo y depresión, y en la deficiencia grave pueden presentarse neuropatía periférica, convulsiones y coma. La deficiencia grave se asocia también con anemia sideroblástica (caracterizada por la presencia de eritrocitos nucleados con gránulos de hierro). También puede aparecer dermatitis, queilosis y glositis. Sus niveles disminuyen

en el **alcoholismo**, la **obesidad** y en los **estados de malabsorción** (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y colitis ulcerosa), así como en la **nefropatía terminal** y en **cuadros autoinmunitarios**.

Al unirse a la piridoxina, la **isoniazida** y los anticonceptivos pueden acelerar la deficiencia, al aumentar la síntesis de enzimas que requieren la vitamina. Continúa el debate respecto a los anticonceptivos, pero por lo general se acepta que conllevan un aumento de las necesidades de piridoxina.

La determinación del estado de piridoxina se basa en la medición de la aspartato aminotransferasa eritrocitaria.

La vitamina B₇ (biotina) participa en las reacciones de carboxilación de la lipogénesis y la gluconeogénesis, así como en el catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada

La biotina (anteriormente llamada vitamina H) actúa como coenzima en complejos multienzimáticos que participan en reacciones de carboxilación de la lipogénesis y la gluconeogénesis, así como en el catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (v. [cap. 15](#)). La biotina es normalmente sintetizada por la flora intestinal. La mayor parte de los requerimientos de biotina se satisfacen mediante la síntesis por las bacterias intestinales.

Los síntomas de deficiencia en biotina incluyen depresión, alucinaciones, dolor muscular y dermatitis. Los niños con deficiencia múltiple de carboxilasa también muestran inmunodeficiencia. El consumo de huevos crudos puede ocasionar deficiencia en biotina porque una proteína de la clara de huevo, la avidina, se combina con la biotina y evita su absorción.

Los derivados de la vitamina B₉ (ácido fólico) son importantes en las reacciones de transferencia de un único carbono y son necesarios para la síntesis de ADN

El ácido fólico (ácido pteroil-L-glutámico) tiene varios derivados que se conocen colectivamente como folatos. Interviene en las **reacciones**

de transferencia de un único carbono, como las reacciones de metilación (importantes en el metabolismo y la regulación de la expresión génica) y en las vías de síntesis de colina, serina, glicina y metionina. El ácido fólico también es necesario para la síntesis de purinas y de la pirimidina timina y, por tanto, para la **síntesis de ácidos nucleicos**. Los polimorfismos asociados a variantes del gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la enzima clave en el metabolismo del folato, se asocian a cuadros como el cáncer de colon, la espina bífida y la leucemia linfocítica aguda.

El ácido fólico es fisiológicamente inactivo hasta que se reduce a ácido dihidrofólico. Sus principales formas son el tetrahidrofolato, el 5-metiltetrahidrofolato (N^5MeTHF) y el N^{10} -formiltetrahidrofolato-poliglutamato, derivado del N^5MeTHF que predomina en el alimento fresco. Antes de que puedan absorberse los poliglutamatos, deben hidrolizarse por la glutamil hidrolasa en el intestino delgado. La principal forma circulante del folato es el monoglutamato N^5 -THF.

El ácido fólico está presente en el hígado, levaduras y verduras de hoja verde (espinacas, etc.) y frutas, incluidos los cítricos. También está presente en cereales y granos enriquecidos en ácido fólico. Puede medirse mediante HPLC.

Los análogos estructurales del folato se usan como antibióticos y antineoplásicos

No es sorprendente que las células en división rápida tengan demandas elevadas de esta vitamina, ya que su papel radica en la síntesis de purinas y de la pirimidina timina necesarias para la síntesis del ADN (v. [cap. 16](#)). Los análogos estructurales del folato muestran una toxicidad selectiva frente a las células con crecimiento rápido, como por ejemplo bacterias y células cancerosas. Esta función del folato es el principio en que se basa el desarrollo de fármacos conocidos como **antagonistas del ácido fólico**, que se usan como antibióticos (p. ej., trimetoprima) y como antineoplásicos (metotrexato).

El déficit de folato es una de las carencias vitamínicas

más frecuentes

Existen numerosas causas de deficiencia de folato, entre ellas una ingesta inadecuada, deterioro de la absorción, alteraciones del metabolismo y aumento de la demanda. Los ejemplos más habituales de aumento de la demanda son el embarazo y la lactancia. Los requerimientos de ácido fólico aumentan drásticamente a medida que el volumen sanguíneo y el número de eritrocitos se incrementan durante el embarazo. En el tercer trimestre del embarazo, la demanda de ácido fólico se duplica. Sin embargo, son infrecuentes las anemias megaloblásticas en el embarazo, a no ser que sea un embarazo múltiple. Sin embargo, el déficit de folato aumenta el riesgo de **defectos del tubo neural, bajo peso al nacer y parto prematuro**. En los lactantes provoca una disminución del ritmo de crecimiento. Otras causas de déficit de folato son el **alcoholismo, la malabsorción, la diálisis y las hepatopatías**. También se observa en los ancianos como consecuencia de una dieta inadecuada y una absorción deficiente.

El déficit de folato en los adultos provoca anemia megaloblástica

La incapacidad de sintetizar metionina y ácidos nucleicos en los estados de deficiencia de folato es responsable de los signos y los síntomas de la **anemia megaloblástica** (es decir, presencia de células blásticas grandes en la médula ósea). Los eritrocitos macrocíticos con membranas frágiles tienen tendencia a hemolizarse. Aparece así una anemia macrocítica asociada a médula ósea megaloblástica. Las anomalías hematológicas son indistinguibles de las del déficit de vitamina B₁₂ (v. explicación más adelante). Los cambios neurológicos son similares. El déficit de folato contribuye a la hiperhomocisteinemia. Muchos de los síntomas son inespecíficos, como la pérdida de apetito, la diarrea y la debilidad.

La ingesta adecuada de folato en torno a la concepción es esencial

La práctica común es suministrar suplementos de folato durante la

gestación. La suplementación con folato durante el período periconcepción (las definiciones de este período son variables; un período usado en estudios clínicos es de 4 semanas antes y 8 semanas después de la concepción) previene la aparición de espina bífida, porque el cierre del tubo neural se produce entre 22 y 28 días después de la concepción.

La vitamina B₁₂ es parte de la estructura del grupo hemo

La vitamina B₁₂ (cobalamina) tiene una estructura compleja en anillo similar al sistema de porfirina del hemo (v. [cap. 34](#)), pero está más hidrogenada. El hierro en el centro del anillo hemo está sustituido por un ion cobalto (Co³⁺). Esta es la única función conocida del cobalto en el organismo. Además, también forma parte de la molécula activa un anillo dimetilbenzimidazol esencial para la quelación del ion cobalto ([fig. 7.7](#)) y para la síntesis de metionina.

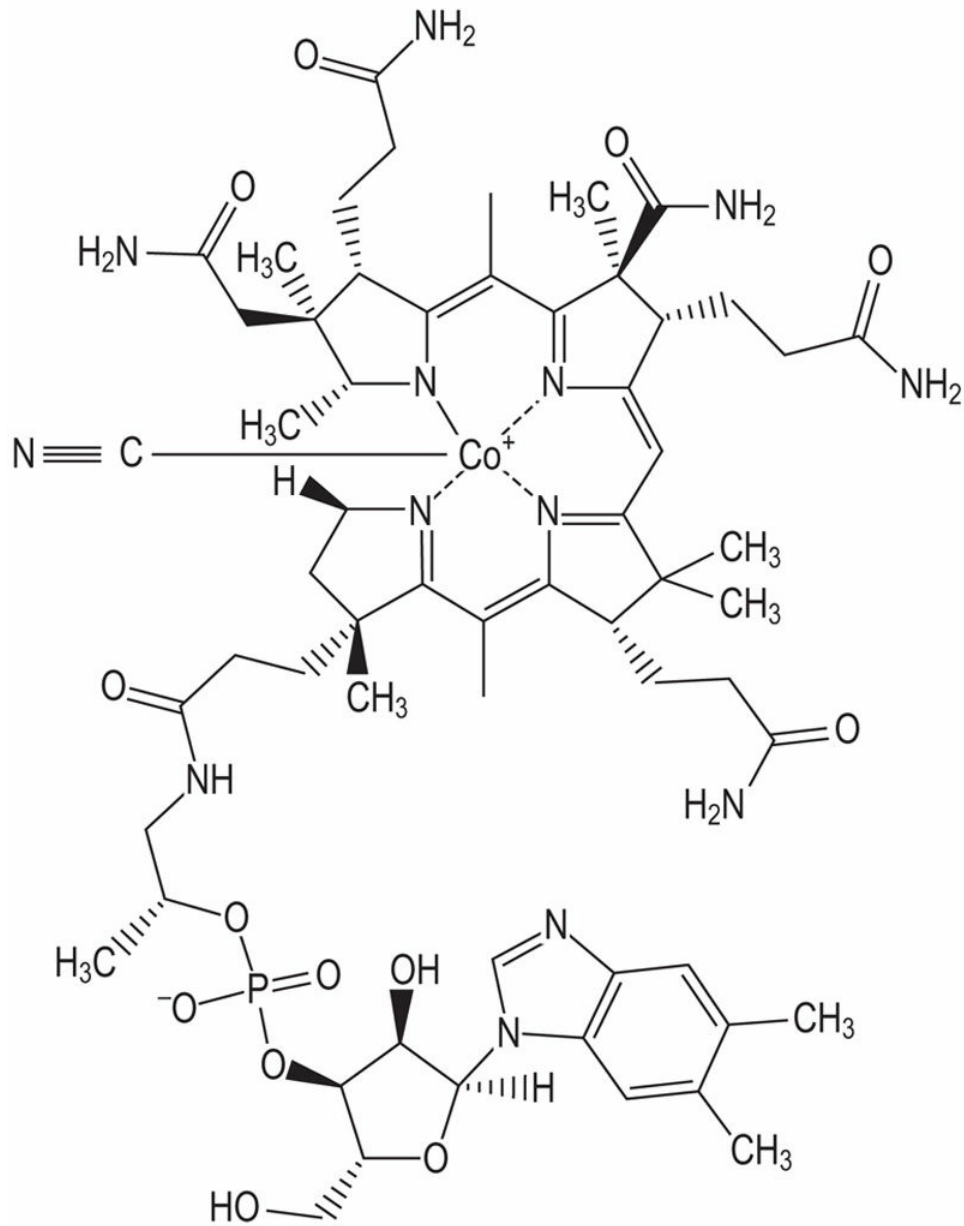


FIG. 7.7 Vitamina B₁₂.

Existe un grupo cianuro (CN) unido al cobalto: este es un artefacto de extracción, pero también es la forma más estable de la vitamina y de hecho está disponible en el mercado. El grupo cianuro debe ser eliminado para la conversión a la forma activa de la vitamina.

La vitamina B₁₂ participa en la **síntesis de ácidos nucleicos**, en la **producción de eritrocitos** y también en el **reciclado de los folatos**. Junto con el folato y la vitamina B₆ controlan el metabolismo de la homocisteína, donde es un cofactor para la metionina sintetasa, que

convierte la homocisteína en metionina. Participa en la síntesis de la molécula donadora de grupos metilo, la **S-adenosilmetionina**. La vitamina B₁₂ solo es necesaria en otra reacción, la conversión del metilmalonil-CoA a succinil-CoA catalizada por la L-metilmalonil-CoA mutasa. La forma de coenzima de la vitamina en este caso es la 5'-desoxiadenosilcobalamina. La vitamina B₁₂ es sintetizada exclusivamente por bacterias. Está ausente de todos los vegetales, pero está concentrada en el hígado de los animales en tres formas: metilcobalamina, adenosilcobalamina e hidroxicobalamina.

La vitamina B₁₂ necesita del factor intrínseco para su absorción

La cobalamina es liberada desde los alimentos por una proteasa gástrica y HCl. Se une al factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas y se absorbe en el íleon distal mediante endocitosis mediada por receptores. La vitamina B₁₂ se excreta por la bilis y experimenta una circulación enterohepática notable ([fig. 7.8](#)).

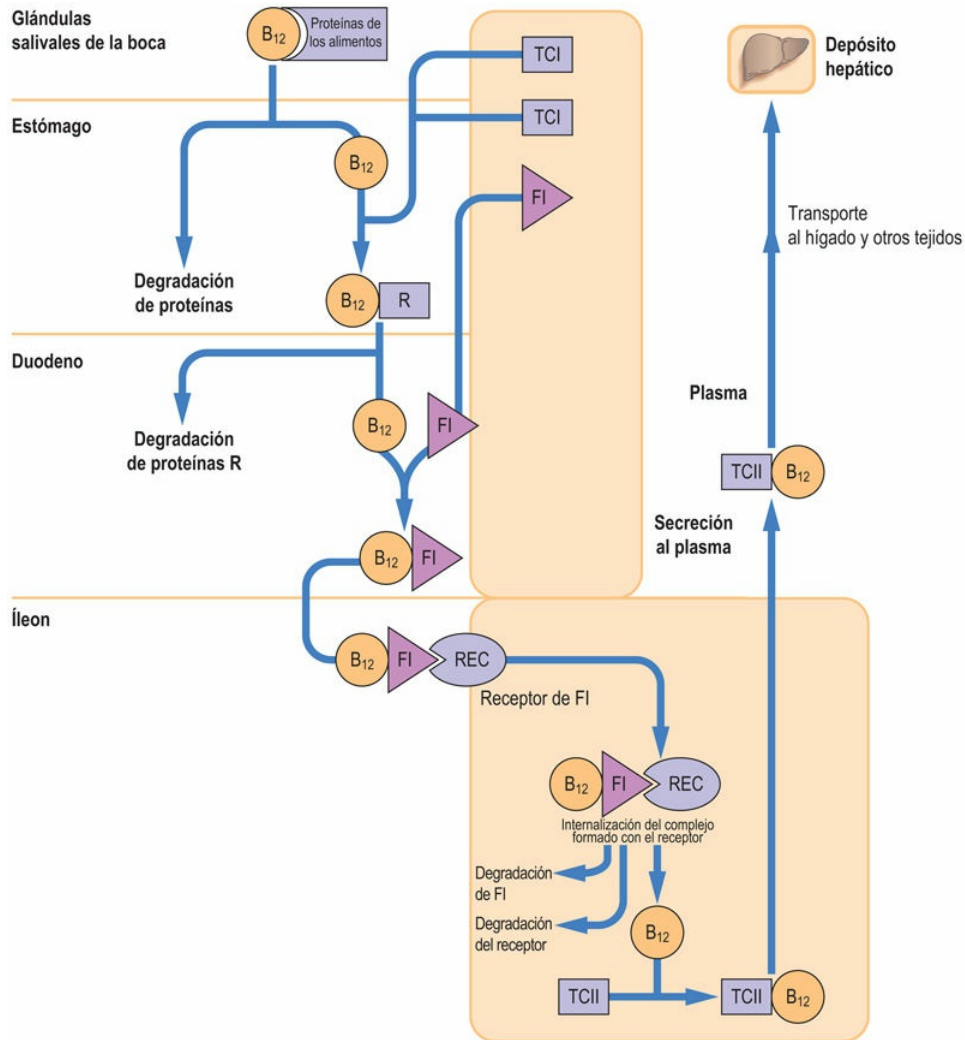


FIG. 7.8 Absorción y transporte de la vitamina B₁₂.

Se muestra un esquema simplificado del sistema. La difusión simple de la vitamina B₁₂ libre a través de la membrana intestinal representa el 3% de la vitamina transportada y la formación del complejo con el factor intrínseco (FI) representa el 97%. Los derivados de la vitamina B₁₂ se liberan en la sangre por la digestión péptica y se unen a varias proteínas conocidas como proteínas R, una de las cuales es la haptocorrina (transcobalamina I [TCI]), y a otras proteínas R producidas por las glándulas salivales. En la imagen solo se muestra la unión a la haptocorrina. En el duodeno, la B₁₂ se libera de la haptocorrina y se une al FI, segregado por las células parietales de la mucosa gástrica. En tramos inferiores del tubo digestivo, el complejo FI-B₁₂ se une a receptores específicos en la mucosa ileal. El factor limitante de este proceso es el número de lugares de fijación del receptor ileales. La haptocorrina (TCI) y la transcobalamina II (TCII) se unen a la B₁₂ y la transportan hasta el hígado. Tanto los complejos TCII-B₁₂ como TCI-B₁₂ (no se muestra) participan en el transporte de

vitamina B₁₂ entre los distintos tejidos.

La vitamina B₁₂ solo está presente en productos animales

La vitamina B₁₂ se encuentra solo en productos animales, como pescados, lácteos y carnes, sobre todo en vísceras como el hígado y el riñón. **Por tanto, los veganos tienen riesgo de desarrollar déficit dietético de vitamina B₁₂.** Los cereales enriquecidos también la contienen.

El déficit de vitamina B₁₂ causa anemia perniciosa

La deficiencia de vitamina B₁₂ se caracteriza por anemia, fatiga, estreñimiento, pérdida de peso, diarrea y síntomas neurológicos, como entumecimiento y hormigueo, pérdida del equilibrio, confusión, trastornos del estado de ánimo y demencia. El déficit puede ser consecuencia de diferentes mecanismos. El más común se conoce como anemia perniciosa, un cuadro autoinmunitario secundario a atrofia gástrica y a la falta de factor intrínseco, que impide la absorción de la vitamina en el íleon terminal. La anemia perniciosa afecta al 1-3% de los adultos de edad avanzada. La carencia de factor intrínseco también puede estar producida por cirugía gástrica y bariátrica (cirugía de la obesidad). Una situación similar, aunque originada por un mecanismo diferente, surge después de la extirpación quirúrgica del íleon, por ejemplo en la enfermedad de Crohn. La deficiencia puede deberse también a la hipoclorhidria asociada a la edad.

La función de la vitamina B₁₂ debe considerarse conjuntamente con el folato

Las funciones de la vitamina B₁₂ y las del folato están interrelacionadas, y el déficit de cualquiera de ellos produce los mismos signos y síntomas. La reacción que implica a ambas vitaminas es la conversión de la homocisteína en metionina (fig. 7.9).

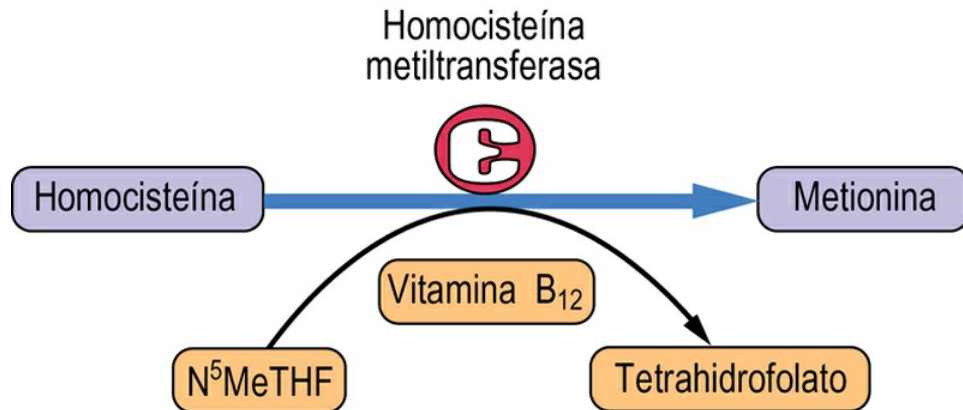


FIG. 7.9 «Trampa de tetrahidrofolato».

La vitamina B₁₂ y el folato participan en la conversión de homocisteína a metionina. La ausencia de vitamina B₁₂ inhibe la reacción y da lugar a la acumulación de N⁵-metiltetrahidrofolato (N⁵MeTHF), conocida como la «trampa de tetrahidrofolato».

La **anemia megaloblástica** característica de la deficiencia en vitamina B₁₂ probablemente se deba a una deficiencia secundaria de folato reducido y a una consecuencia de la acumulación de N⁵-metiltetrahidrofolato. También puede desarrollarse una manifestación neurológica sin anemia. Este trastorno se conoce como **degeneración medular combinada subaguda** y probablemente es secundario a una deficiencia relativa de metionina en la médula.

La deficiencia de vitamina B₁₂ da lugar a la acumulación de ácido metilmalónico y homocisteína, y a las consecuentes **aciduria metilmalónica** y **homocistinuria**.



Conceptos avanzados

Proteínas de transporte de la vitamina B₁₂

El factor intrínseco (FI) es una glucoproteína. Otras proteínas que se unen a la cobalamina son las proteínas R, entre las que se encuentra la glucoproteína haptocorrina (TCI) y la transcobalamina (TCII), que no es una glucoproteína.

A un pH ácido, las proteínas R se unen con más fuerza a la cobalamina que el FI, pero, a diferencia del FI, normalmente son

degradadas por proteinasas pancreáticas. Así pues, en una enfermedad pancreática en que las proteínas R no son degradadas, hay menos cobalamina disponible para unirse al FI, con lo que se pierde capacidad de absorción para esta vitamina.

En las etapas finales del proceso de absorción, la molécula de FI se une al receptor ileal en presencia de Ca^{2+} y a pH neutro. Cuando el complejo FI- B_{12} cruza la membrana ileal, y una vez en el plasma, la haptocorrina fija el 70-80% de la B_{12} , y la transcobalamina fija el 20-30%. La cobalamina unida a la haptocorrina y a la transcobalamina se transporta hasta los tejidos, donde se une a receptores de superficie celular específicos. Penetra en la célula mediante endocitosis y acaba liberando la cobalamina en forma de hidroxicobalamina. Posteriormente, la hidroxicobalamina se convierte en metilcobalamina en el citosol.

Durante el tratamiento con folato debe administrarse vitamina B_{12}

La suplementación de folato sin suplementos de vitamina B_{12} puede enmascarar los síntomas, pero conllevar la aparición de daños neurológicos. La administración de folato sin suplemento de vitamina B_{12} en los casos de déficit de esta última puede agravar la neuropatía. Por lo tanto, si se necesita suplementación durante el estudio de la causa de la anemia megaloblástica, una vez extraídas las muestras de sangre y médula ósea para confirmar el diagnóstico, debe administrarse folato junto con vitamina B_{12} .

En la [figura 7.10](#) se resumen los estados deficitarios de las vitaminas del grupo B. Por último, conviene indicar que la carencia de un solo tipo de vitamina B es infrecuente; lo más habitual es que los pacientes manifiesten varias deficiencias.

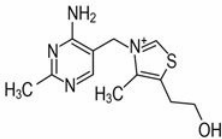
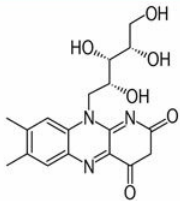
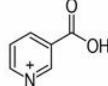
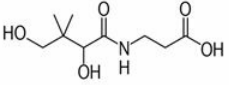
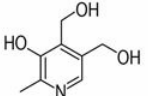
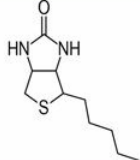
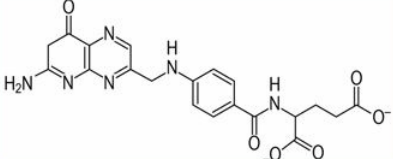
Vitamina	Estructura	Enfermedad por déficit	Fuente dietética
Tiamina (vit B ₁)		Beri-beri	Semillas, frutos secos, germen de trigo, legumbres, carne magra
Riboflavina (vit B ₂)		Pelagra	Carne, frutos secos, legumbres
Niacina (vit B ₃)		Pelagra	Carne, frutos secos, legumbres
Ácido pantoténico (vit B ₅)			Levaduras, cereales, yema de huevo, hígado
Piridoxina (vit B ₆)		Síntomas neurológicos	Levadura, hígado, germen de trigo, frutos secos, judías, bananas
Biotina (vit B ₇)		Síntomas neurológicos, dermatitis, conjuntivitis, uñas quebradizas, alopecia	Maíz, soja, yema de huevo, hígado, riñón, tomates
Folato (vit B ₉)		Anemia	Levadura, hígado, verdura de hoja
Cobalamina (vit B ₁₂)	Complejo	Anemia perniciosa	Hígado, riñón, huevo, queso

FIG. 7.10 Estructura, fuentes y enfermedades por déficit de vitaminas del grupo B.

Ácido pantoténico

El ácido pantoténico se encuentra ampliamente distribuido en animales y vegetales

El ácido pantoténico forma parte de la molécula de la coenzima A

(CoA; [fig. 7.11](#)). No hay datos sobre su deficiencia en seres humanos, excepto en los que reciben dietas experimentales.

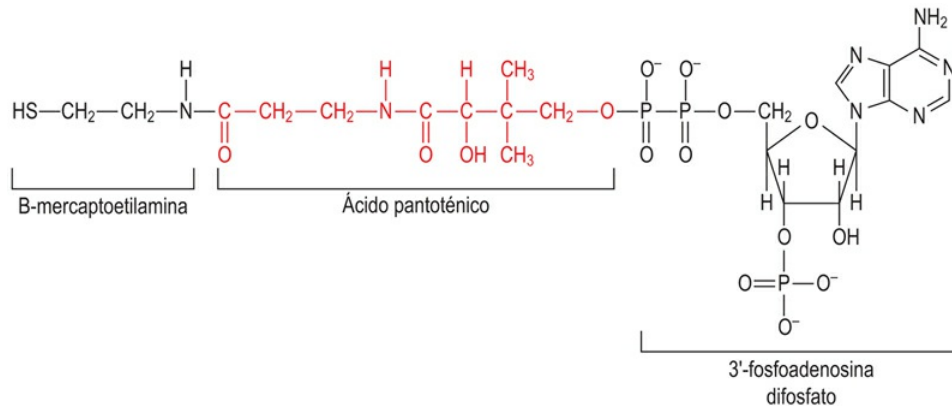


FIG. 7.11 El ácido pantoténico (vitamina B₅) forma parte de la molécula de coenzima A.

Vitamina C

La vitamina C actúa como un agente reductor y su forma activa es el ácido ascórbico, que se oxida a ácido deshidroascórbico durante la transferencia de equivalentes de reducción. La vía de síntesis de la vitamina C y su estructura se muestran en la [figura 7.12](#) y su actividad antioxidante se ilustra en el [capítulo 42](#). Esta vitamina participa en la regeneración de otra vitamina antioxidante, el α -tocoferol. La vitamina C interviene en la síntesis del colágeno y de la adrenalina, en la síntesis de esteroides, en la degradación de la tirosina, en la formación de ácidos biliares y también en la síntesis de L-carnitina y de neurotransmisores. Mejora la absorción de hierro no hémico y participa en el metabolismo mineral del hueso. La función primaria de este compuesto es mantener los cofactores metálicos en su estado de valencia más baja (p. ej., Fe^{2+} y Cu^{2+}). En la síntesis del colágeno se requiere específicamente para la hidroxilación de la prolina (v. [cap. 19](#)).

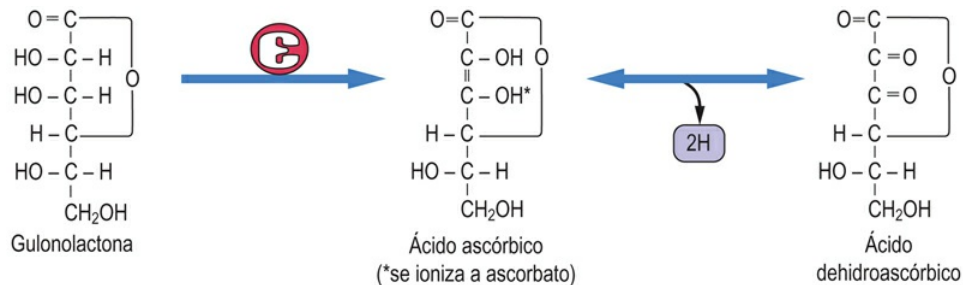


FIG. 7.12 Estructura y síntesis de la vitamina C (ácido ascórbico).

Obsérvese que la enzima que convierte la gulonolactona a ácido ascórbico está ausente en los seres humanos y en los primates superiores.

La vitamina C se absorbe en el intestino gracias a un transportador dependiente de sodio y se reabsorbe en los túbulos proximales. A medida que aumenta la ingesta de vitamina C, también lo hace su excreción por la orina.

Los seres humanos no pueden sintetizar ácido ascórbico; por lo tanto, es un nutriente esencial

La vitamina C es lábil: se destruye fácilmente por el oxígeno, iones metálicos, aumento del pH, el calor y la luz. Los cítricos, las frutas blandas, los tomates y los pimientos son fuentes importantes de vitamina C.

El déficit de vitamina C causa escorbuto y pone en peligro la función inmunitaria

La deficiencia de vitamina C causa defectos en la síntesis del colágeno. El **escorbuto** se caracteriza por fragilidad capilar que conlleva la aparición de hemorragias subcutáneas y en otros puntos, debilidad muscular, encías blandas, hinchadas y hemorrágicas, aumento de la movilidad dental, defectos en la cicatrización de las heridas y anemia. También puede aparecer fatiga, malestar general y depresión. La incapacidad para mantener la matriz ósea, junto con la desmineralización, dan lugar a osteoporosis.

Excepto en los individuos de mayor edad, la deficiencia de vitamina C no suele causar el cuadro clínico completo de escorbuto.

Son más frecuentes las variantes más leves del déficit de vitamina C y entre sus manifestaciones están la facilidad de aparición de hematomas y la formación de petequias (hemorragias pequeñas y puntiformes bajo la piel). La función inmunitaria también está comprometida. Esta reducción de la competencia inmunitaria ha sido la razón para la administración de megadosis de esta vitamina para prevenir el resfriado común y también para su papel en la prevención del cáncer. Sin embargo, no hay pruebas sólidas que respalden estas afirmaciones realizadas por primera vez por Linus Pauling en la década de 1970. Es cierto que la vitamina C se necesita para que los leucocitos funcionen con normalidad y las cifras de vitamina C leucocitaria disminuyen vertiginosamente durante el estrés secundario a traumatismos o infecciones. Los individuos de edades avanzadas están expuestos a un mayor riesgo de déficit, al igual que los fumadores y los lactantes alimentados con leche hervida o evaporada.

No hay pruebas de que el exceso de vitamina C sea tóxico. Teóricamente, como se metaboliza a oxalato, hay cierto riesgo de desarrollar cálculos renales de oxalato en los individuos susceptibles. Sin embargo, esto no se ha demostrado en la práctica.

Suplementos vitamínicos en la dieta

El suplemento de algunas vitaminas proporciona un claro beneficio para la salud. Entre ellos están los suplementos de ácido fólico en las mujeres embarazadas o que están planeando quedarse embarazadas, para prevenir defectos del tubo neural. La administración de vitamina D a las personas que viven en zonas con luz solar escasa también se ha observado que es beneficiosa.

Los beneficios de los suplementos de vitamina en el cáncer y la enfermedad cardiovascular son inciertos

Dado que el suplemento de ácido fólico y de vitaminas B₆ y B₁₂ disminuye la concentración de homocisteína en el plasma, se ha sugerido que puede ser beneficioso en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Asimismo, ha habido sugerencias de que el suplemento con vitaminas A, C y E protege contra el cáncer. Algunos estudios observacionales sugerían que el suplemento de vitaminas C y E podía ser útil también en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los estudios prospectivos relativos a esta posibilidad arrojaron resultados controvertidos.

Los suplementos vitamínicos pueden ser nocivos

Como se mencionó anteriormente, los suplementos vitamínicos a dosis elevadas pueden ser nocivos: un ejemplo de ello son la reducción de la densidad mineral ósea, la hepatotoxicidad y la teratogenicidad, asociada a dosis elevadas de vitamina A. También se sabe que el suplemento de β -caroteno en fumadores es perjudicial, ya que da lugar a un aumento de la mortalidad por cáncer pulmonar.

Las frutas y las verduras son las mejores fuentes de vitaminas

En los estudios clínicos, las vitaminas se aportaban en forma pura, más que en alimentos completos, lo que probablemente explique que

los beneficios de la suplementación no fuesen evidentes. Claramente resulta beneficioso seguir dietas ricas en verduras y frutas, que son las fuentes más importantes de vitaminas. Sin embargo, aparte de los ejemplos probados de toxicidad por exceso de suplementación, no hay razón para desanimar a las personas para que tomen suplementos vitamínicos.

En la [tabla 7.1](#) se resumen las funciones metabólicas que desempeñan las vitaminas.

Tabla 7.1

Funciones metabólicas de las vitaminas

Vitamina		Función metabólica
Vitaminas liposolubles		
A	Retinol, retinal	Visión
A	Ácido retinoico	Desarrollo embrionario; organogénesis; mantenimiento de los epitelios; crecimiento, proliferación y diferenciación celular
D	Colecalciferol, ergocalciferol y derivados	Metabolismo óseo y homeostasis del calcio
E	Tocoferoles	Eliminación de ROS (antioxidantes de membrana)
K	Derivados de la 2-metil-1,4-naftoquinona (3-)	Coagulación de la sangre
Vitaminas hidrosolubles		
B ₁	Tiamina	Metabolismo de los hidratos de carbono: piruvato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa, metabolismo de los aminoácidos
B ₂	Riboflavina	Oxidoreductasas, FMN, FAD
B ₃	Niacina	Oxidoreductasas, NAD + , NADP+
B ₅	Ácido pantoténico	Estructura de la coenzima A
B ₆	Piridoxina	Metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos; síntesis de neurotransmisores; síntesis de esfingolípidos; síntesis del hemo
B ₇	Biotina	Reacciones de carboxilación, lipogénesis, gluconeogénesis, metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada
B ₉	Ácido fólico	Reacciones de transferencia de un solo carbono, síntesis de aminoácidos que contienen colina, síntesis de purinas y pirimidinas (timina)
B ₁₂	Cobalamina	Estructura del hemo, reciclado de folatos, síntesis de la molécula donadora de grupos metilo S-adenosil metionina
C	Ácido ascórbico	Función antioxidante, síntesis de colágeno, síntesis de ácidos biliares, síntesis de neurotransmisores

Minerales

Los minerales más importantes en el cuerpo humano son sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato y magnesio

Las necesidades diarias de minerales oscilan entre gramos (sodio, calcio, cloro, fósforo) y miligramos (hierro, yodo, magnesio, manganeso y molibdeno) hasta microgramos (zinc, cobre, selenio, otros oligoelementos). Muchos de ellos son esenciales para el funcionamiento normal de organismo.

El **sodio** y el **cloro** son importantes para el mantenimiento de la osmolalidad del líquido extracelular y el volumen celular (v. [cap. 35](#)). El sodio participa en fenómenos electrofisiológicos y, junto con el potasio, es esencial para mantener el potencial transmembrana y la transmisión del impulso (v. [cap. 4](#)). El **potasio** es el principal catión intracelular. El potasio es abundante en verduras y frutas, sobre todo en los plátanos y en los zumos de frutas. La ingesta dietética de potasio debe limitarse en los casos de nefropatía, ya que su excreción está alterada, con la consiguiente tendencia a la hiperpotasemia (v. [cap. 35](#)). Es importante señalar que tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia pueden conllevar la aparición de arritmias potencialmente mortales.

El **magnesio** actúa como cofactor de numerosas enzimas y también es importante para el mantenimiento del potencial eléctrico de la membrana. Su cometido va unido al del potasio y el calcio. Tiene importancia en el desarrollo esquelético y para mantener el potencial eléctrico en las membranas nerviosa y muscular. Actúa como cofactor en enzimas que necesitan ATP y desempeña un papel importante en la replicación del ADN y en la síntesis de ARN. Su déficit se desarrolla en situaciones de inanición, en individuos con malabsorción y después de experimentar pérdidas digestivas por diarreas o vómitos. A veces ocurre como resultado del tratamiento con diuréticos. También se asocia a pancreatitis aguda y alcoholismo. **La hipomagnesemia suele acompañarse de hipocalcemia e**

hipopotasemia. El déficit de magnesio conlleva la aparición de debilidad y arritmias cardíacas.

El **calcio** y el **fosfato** son esenciales para el metabolismo óseo, los procesos secretores y la señalización celular. La concentración plasmática de calcio está regulada por la hormona paratiroidea y la vitamina D (v. [cap. 38](#)). El calcio está presente en la leche y en los productos lácteos, así como en algunos vegetales. Los fosfatos son abundantes en células animales y vegetales.

El **yodo** es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas (v. [cap. 27](#)). El contenido de yodo de los alimentos depende de la composición del suelo donde crecen. Los pescados marinos y los mariscos son los que tienen el contenido más alto. También está presente en pescados de agua dulce, carnes, lácteos, legumbres, verduras y frutas.

El **flúor** influye sobre la estructura del hueso y el esmalte dental. En muchas áreas se añade flúor al agua potable para prevenir la caries dental. Su exceso provoca descoloración de los dientes y fragilidad ósea.

Metabolismo del hierro

El hierro es importante en la transferencia de oxígeno molecular

El hierro forma parte del grupo hemo de la hemoglobina y la mioglobina (v. [cap. 5](#)), así como de los citocromos *a*, *b* y *c* (v. [cap. 8](#)). El cuerpo contiene en total entre 3 y 4 gramos de hierro, el 75% del cual se encuentra en la hemoglobina y la mioglobina y el 25% se almacena en tejidos como la médula ósea, el hígado y el sistema reticuloendotelial.

Entre las fuentes dietéticas de hierro están algunos productos de casquería, las aves de corral, los pescados y las ostras, las yemas de los huevos, las judías secas, los higos y los dátiles secos, así como algunas verduras de hoja verde.

El hierro se transporta en el plasma unido a la transferrina

El hierro se absorbe en la parte alta del intestino delgado (fig. 7.13). La carne y el ácido ascórbico aumentan su absorción, mientras que la fibra vegetal la inhibe. **Se transporta en sangre unido a la transferrina y se almacena en forma de ferritina y hemosiderina.** En condiciones normales, la transferrina está saturada en un 30% con hierro. El hierro se pierde a través de la piel y el aparato digestivo.

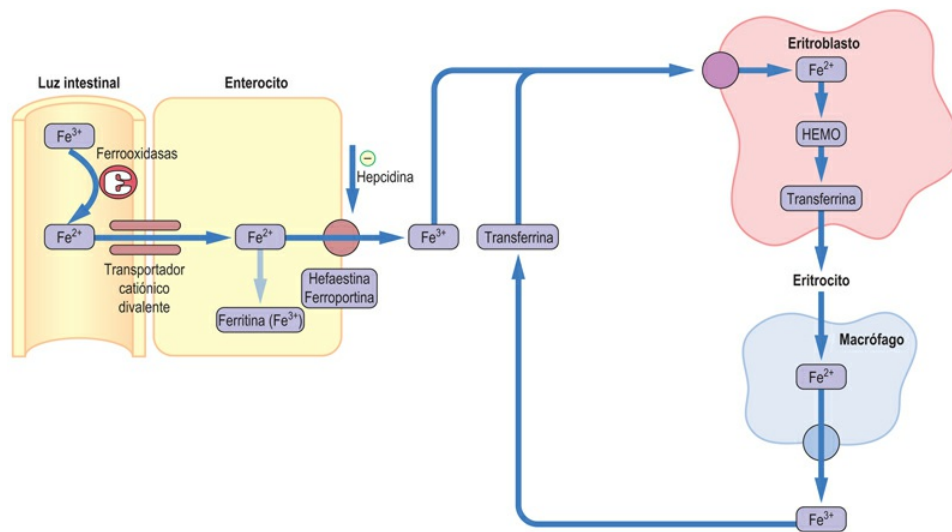


FIG. 7.13 Metabolismo del hierro.

El hierro de la dieta se absorbe en el intestino y o bien se almacena en los enterocitos en forma de ferritina, o bien es transportado fuera del plasma. La hefaestina y la ferroportina son transportadores de hierro localizados en la membrana basolateral del enterocito. En el plasma, el hierro permanece unido a la transferrina. Es captado por células como los eritroblastos, a través de la mediación del receptor de membrana de transferrina. En los eritroblastos el hierro se incorpora al hemo y, de esta forma, a la hemoglobina. Los eritrocitos viejos son degradados por los macrófagos en el sistema reticuloendotelial. El hierro liberado sale de las células y se recicla uniéndose a la transferrina. Obsérvese que el hierro de la dieta está en forma férrica (Fe^{3+}). Esta forma se reduce al ion ferroso (Fe^{2+}) en el borde en cepillo intestinal. La forma transportada del hierro es férrica de nuevo, pero la forma incorporada en el grupo hemo es ferrosa.

El hierro de la dieta está en forma férrica (Fe^{3+}). Se reduce en el

aparato gastrointestinal hasta el Fe^{2+} divalente gracias al ascorbato y a una ferrirreductasa localizada en el borde en cepillo intestinal. El Fe^{2+} es transportado al interior de las células mediante un transportador de metales divalentes (que también transporta la mayoría de los oligoelementos). Las reservas de hierro en el interior del enterocito están controladas por una serie de proteínas reguladoras del hierro.

El contenido de hierro del eritrocito influye sobre su absorción desde el intestino

Cuando los eritrocitos son ricos en hierro, este se almacena en los enterocitos incorporado en la ferritina. De otro modo, se transporta a través de la membrana basolateral, donde una de las proteínas facilitadoras del transporte, la ferroxidasa, también llamada hefaestina, oxida el Fe^{2+} a Fe^{3+} , que posteriormente se une a la transferrina en el plasma. En la médula ósea, la transferrina es captada por las células precursoras de los eritrocitos mediante un proceso dependiente de un receptor. En el interior de las células, el hierro se libera, se reduce de nuevo a Fe^{2+} y es transportado a las mitocondrias para su incorporación al grupo hemo. Tras la destrucción de los eritrocitos envejecidos por parte de los macrófagos en el sistema reticuloendotelial, el hierro es liberado en forma de Fe^{2+} , vuelve a oxidarse a Fe^{3+} y se carga de nuevo en la transferrina. En la [figura 7.13](#) se esquematiza el metabolismo del hierro.

El déficit de hierro provoca anemia

Las necesidades de hierro aumentan durante el crecimiento y el embarazo. El déficit de hierro condiciona una **eritropoyesis ineficaz** y da lugar a una **anemia normocítica o microcítica**. Esto es más probable que se produzca en lactantes y adolescentes, en mujeres embarazadas o menstruales, y en los ancianos. La causa más frecuente de déficit de hierro son las pérdidas sanguíneas anormales, por lo que **si una persona acude con anemia ferropénica deben buscarse siempre posibles causas de sangrado**, y en concreto desde el aparato digestivo. La valoración del estado del hierro abarca la

determinación de los valores de transferrina y ferritina en plasma, las variables hematológicas y un frotis de médula ósea. Los seres humanos no tienen ningún mecanismo para excretar el hierro, y el hierro libre es tóxico.



Conceptos clínicos

Hemocromatosis

La hemocromatosis es un trastorno autosómico recesivo secundario a un incremento en la absorción de hierro. Es el trastorno hereditario más frecuente en personas con ascendentes del Norte de Europa.

El hierro se acumula en el corazón, el hígado y el páncreas y puede provocar cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes, artritis e insuficiencia cardíaca. En la forma clásica de la hemocromatosis, el gen mutado codifica una proteína conocida como proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE), estructuralmente similar a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase I (v. cap. 43). En la actualidad se sabe que las mutaciones de otras proteínas pueden causar un cuadro sumamente parecido.

Metabolismo del zinc

El zinc es un oligoelemento presente en aproximadamente 100 enzimas asociadas con el metabolismo de los hidratos de carbono y el metabolismo energético, con la síntesis de proteínas y su degradación, y con la síntesis de ácidos nucleicos

El zinc desempeña un papel en el transporte celular y en el funcionamiento inmunitario, en la división y el crecimiento celular, y en la protección contra el daño oxidativo. La espermatogénesis también es un proceso dependiente de zinc. Interviene en el mantenimiento de la función exocrina y endocrina del páncreas. Es importante en el mantenimiento de la integridad cutánea y en la

cicatrización de las heridas.

El zinc comparte los mecanismos de transporte intestinales con el cobre y el hierro

Durante la absorción, el zinc se encuentra ligado a la proteína metalotioneína, que es rica en cisteína y que también se asocia con la fijación de otros iones metálicos divalentes como el cobre. La síntesis de metalotioneína depende de la cantidad de oligoelementos presentes en la dieta. El aumento de su síntesis forma parte de la respuesta metabólica a los traumatismos y se debe a una reducción de la concentración de zinc en suero.

La deficiencia de zinc es frecuente

El zinc puede perderse en cantidades importantes en las quemaduras graves y en los pacientes con fracaso renal. La pérdida de zinc en la nefropatía se debe a su asociación a la albúmina plasmática y se acompaña de pérdida de proteínas por la orina. También pueden perderse cantidades importantes de zinc en la diálisis. Puede darse una deficiencia sintomática durante la alimentación por vía intravenosa. El zinc no se almacena en el organismo.

El zinc se encuentra en las **ostras** (contenido máximo), la **carne roja**, las **aves de corral**, las **judías** y los **frutos secos**. Los fitatos se unen al zinc. La deficiencia de zinc puede ser resultado de un cuadro de malabsorción asociado a cirugía gastrointestinal, un síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y puede aparecer en las hepatopatías y las nefropatías, así como en enfermedades crónicas como diabetes, neoplasias malignas y diarrea crónica. Las mujeres embarazadas y los individuos alcohólicos son propensos a la deficiencia.

El déficit de zinc afecta al crecimiento, la integridad cutánea y la cicatrización de las heridas

El déficit de zinc en los niños se caracteriza por retraso del crecimiento, lesiones cutáneas, deterioro de la función inmunitaria y

alteración del desarrollo sexual. En la década de 1970 se identificó un defecto hereditario específico en la absorción de zinc en el intestino. Sus manifestaciones clínicas eran lesiones cutáneas graves (**acrodermatitis enteropática**), diarrea y pérdida de pelo (alopecia). Su deficiencia también da lugar a alteración en el gusto y el olfato y, además, en la **cicatrización de las heridas**.

El zinc es probablemente el menos tóxico de los oligoelementos, pero el aumento de la ingesta oral interfiere en la absorción del cobre y puede dar lugar a déficit de cobre y anemia.

Los suplementos de zinc se utilizan en el tratamiento de la diarrea en los niños

Se demostró que la administración de suplementos de zinc reduce la gravedad y la duración de la diarrea en los niños de los países en vías de desarrollo, además de evitar episodios futuros de diarrea. Por lo tanto, tanto la OMS como UNICEF recomiendan actualmente administrar suplementos de zinc junto con el tratamiento de rehidratación oral.

El método habitual para determinar el estado del zinc es la determinación de su concentración plasmática. Numerosas afecciones y factores ambientales pueden afectar a su concentración en el plasma, como la inflamación, el estrés, el cáncer, el tabaquismo, la administración de esteroides y la hemólisis.



Conceptos clínicos

Hombre tratado con nutrición parenteral que desarrolló exantema generalizado: déficit de zinc

Un hombre de 34 años que necesitó alimentación intravenosa total había estado recibiendo la misma prescripción durante unos 4 meses, sin determinación de su estado en oligoelementos. Durante ese tiempo siguió presentando pérdidas gastrointestinales importantes y pirexia intermitente. Al principio desarrolló un exantema en la cara, la cabeza y el cuello, acompañado de pérdida del

pelo. Presentaba claramente una deficiencia manifiesta de zinc, con una concentración sérica de zinc menor de $1 \mu\text{mol/l}$ ($6,5 \mu\text{g/dl}$, intervalo de referencia: $9\text{-}20 \mu\text{mol/l}$; $60\text{-}130 \mu\text{g/dl}$).

Comentario

Los pacientes con enfermedades catabólicas importantes y aumento de las pérdidas gastrointestinales tienen un aumento notorio de los requerimientos de zinc. El estado de agotamiento de zinc que ha desarrollado este paciente podría agravar su enfermedad, dificultando la cicatrización de sus lesiones gastrointestinales, y haciéndole más susceptible a la infección por alteración de su función inmunitaria. En los pacientes que reciben alimentación intravenosa se debe controlar el estado de micronutrientes periódicamente.

Metabolismo del cobre

El cobre elimina el superóxido y otras especies reactivas del oxígeno

Una de las principales funciones del cobre es la eliminación del superóxido y otras especies reactivas del oxígeno. El cobre se asocia con varias **enzimas oxigenasas**, como la citocromo oxidasa y la superóxido dismutasa (requiriendo también esta última el zinc para su actividad). También se requiere cobre para el entrecruzamiento del colágeno, siendo un componente esencial de la lisil oxidasa.

Las vías del metabolismo del cobre son compartidas con otros metales

La absorción del cobre desde el intestino, de manera similar al zinc, se asocia con la metalotioneína ([fig. 7.14](#)). La disponibilidad de cobre en la dieta resulta menos afectada por otros constituyentes de la dieta aparte del zinc, aunque la ingestión elevada de fibra reduce la disponibilidad, al formar un complejo con el cobre. En el plasma, el cobre absorbido se une a la albúmina. El complejo cobre-albúmina es captado rápidamente por el hígado. Dentro del hepatocito, el cobre se

asocia con metalotioneínas intracelulares, que también pueden unirse a zinc y cadmio. El cobre se transporta dentro del hepatocito a lugares de síntesis proteica mediante una proteína acompañante (chaperona) y se incorpora a la apoceruloplasmina. Esta incorporación es catalizada por una ATPasa llamada ATP7B. A continuación se libera la ceruloplasmina a la circulación. El único mecanismo de excreción de cobre es su eliminación por la bilis ([fig. 7.14](#)). Consúltense también el apartado correspondiente.

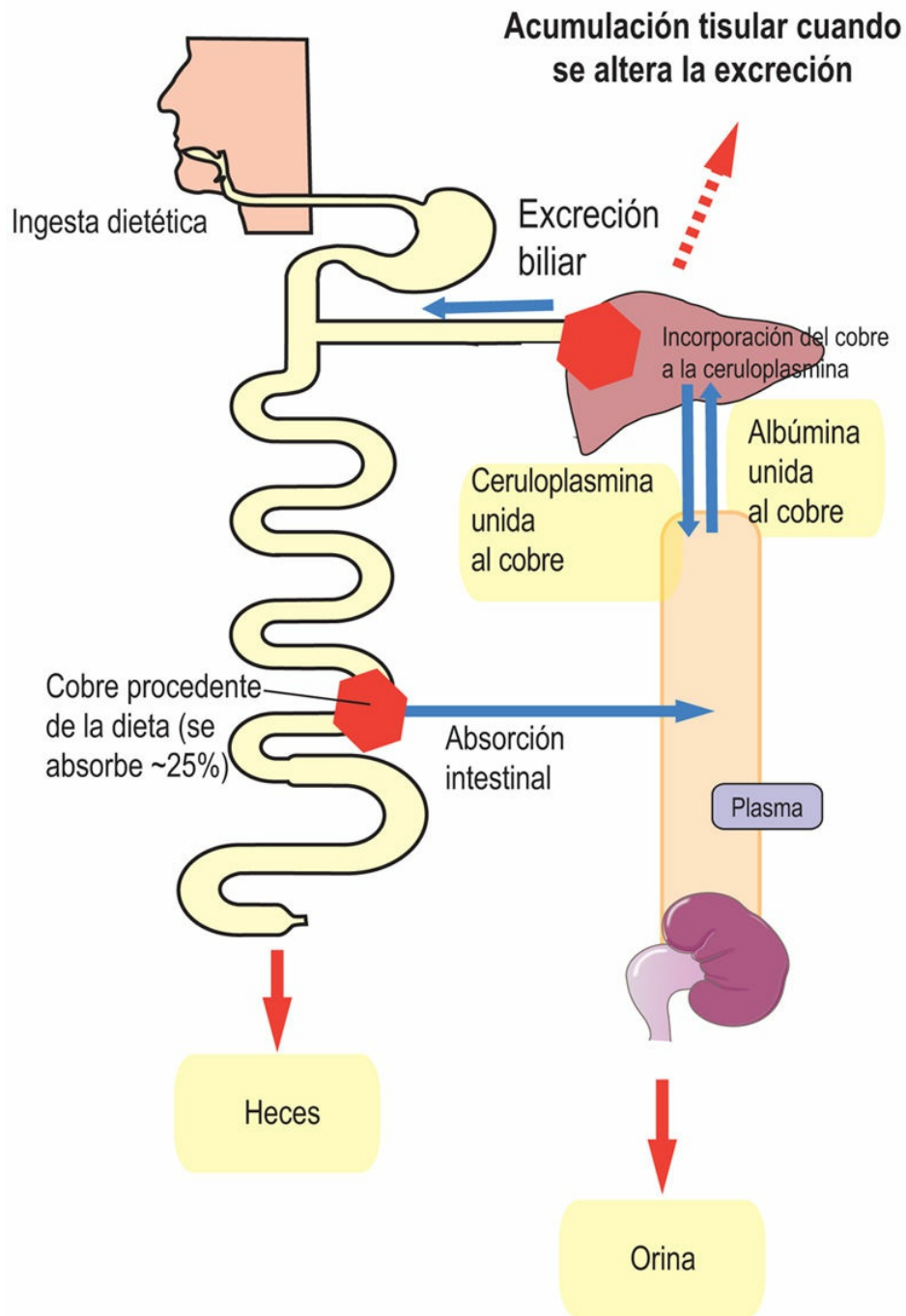


FIG. 7.14 Metabolismo del cobre.

Reproducido de Dominczak MH. Medical Biochemistry Flash Cards. London: Elsevier, 2012, Card 42.

El déficit de cobre da lugar a anemia, pero también pueden verse afectados la piel y el pelo

La deficiencia de cobre, que es muy poco frecuente, se debe a una ingestión reducida o a una pérdida excesiva (p. ej., durante la diálisis renal). La deficiencia se manifiesta como una **anemia hipocrómica microcítica** resistente a la terapia con hierro. Asimismo, el número de leucocitos en la sangre es reducido (neutropenia) y hay una degeneración del tejido vascular con hemorragia secundaria a defectos en la producción de elastina y colágeno. En las deficiencias graves también se produce despigmentación cutánea y alteración de la estructura del pelo. El síndrome de Menkes, sumamente infrecuente, aparece como consecuencia del agotamiento del cobre por un déficit de la ATPasa ATP7B intestinal.

El exceso de cobre causa cirrosis hepática

El cobre no suele ser tóxico cuando se toma por vía oral, pero en grandes dosis se acumula en los tejidos. La ingestión crónica excesiva da lugar a cirrosis hepática. La toxicidad aguda se manifiesta por hemólisis acusada y daño en las células hepáticas y del cerebro. Esto último se observa en el defecto metabólico hereditario autosómico dominante de la **enfermedad de Wilson**, en la que está alterada la capacidad del hígado para sintetizar ceruloplasmina. La causa son mutaciones en la codificación génica para la ATPasa ATP7B. El resultado es una incorporación reducida del cobre en la ceruloplasmina y su acumulación celular. El exceso de apoceruloplasmina se degrada. El cobre se acumula en tejidos como el cerebro y la córnea. Los pacientes acuden con síntomas neurológicos o cirrosis hepática y tienen los **anillos de Kaiser-Fleischer** característicos en la córnea. También es habitual una concentración plasmática de ceruloplasmina baja y una alta excreción urinaria de cobre.

Selenio

El selenio está presente en todas las células en forma de los aminoácidos selenometionina y selenocisteína

El selenio es un componente de las selenoproteínas, que contienen el aminoácido selenocisteína. La enzima antioxidante **glutación peroxidasa** es una selenoproteína, al igual que las **yodotironina desyodasas**, enzimas que producen triyodotironina (T_3) y T_3 inversa (rT_3). Las **tiorredoxina reductasas** que participan en la proliferación y apoptosis celular y en la síntesis del ADN también contienen selenocisteína. El selenio influye en las funciones del sistema inmunitario, como la estimulación de la diferenciación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos T activados, así como en el aumento de actividad de las células citolíticas (*natural killer*). También desempeña cierto papel en la espermatogénesis.

El selenio se absorbe en el intestino delgado. En la circulación se encuentra ligado a proteínas y se excreta en la orina. La selenoproteína P contiene 10 residuos de selenocisteína y transporta el selenio en el plasma desde el hígado hasta el cerebro, los testículos y los riñones. El selenio está presente en la dieta como selenometionina y selenocisteína. Las nueces de Brasil constituyen su fuente más rica. Entre sus fuentes dietéticas también están algunos productos de casquería, pescados (túnidos) y mariscos, así como los cereales. Su contenido en los vegetales depende de la composición de la tierra.

El estado del selenio puede influir en el riesgo de muchos cuadros crónicos

La disminución del selenio se asocia a un declive en la función inmunitaria y con problemas cognitivos. Se han observado concentraciones bajas en individuos con convulsiones epilépticas y también en las mujeres con preeclampsia. La deficiencia de selenio también puede desarrollarse durante la **nutrición parenteral total**. Hay una miocardiopatía rara que responde a la administración de selenio (**enfermedad de Keshan**), que es endémica en China en áreas con una ingesta de selenio sumamente baja. El déficit de selenio puede dar lugar a dolor muscular crónico, lechos ungueales anormales y miocardiopatía. Por otra parte, el exceso de selenio causa cirrosis hepática, esplenomegalia, hemorragia gastrointestinal y depresión.

Durante la lactancia puede que aumenten las necesidades de

selenio. En varios estudios se señalan los efectos beneficiosos del selenio sobre el riesgo de padecer cáncer de pulmón, próstata y vejiga, entre otros. Se ha demostrado que polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de la selenoproteína son importantes para determinar el riesgo de cuadros como diferentes tipos de cánceres, preeclampsia y posiblemente enfermedad cardiovascular.

En la actualidad parece que las personas con una concentración baja de selenio pueden beneficiarse de la administración de suplementos de este oligoelemento, mientras que la administración de estos suplementos a personas con valores normales o altos puede ser nociva.

Otros metales

Para la función biológica normal son necesarios otros muchos oligoelementos, como manganeso, molibdeno, vanadio, níquel y cadmio. Algunos, al igual que sucede con el zinc y el cobre, forman grupos prostéticos de enzimas. Entre ellos están el **molibdeno** (xantina oxidasa) y el **manganeso** (superóxido dismutasa y piruvato carboxilasa). El **romo** se ha asociado a la tolerancia a la glucosa.

Antiguamente se pensaba que muchos de estos metales eran tóxicos. De hecho, su exceso en el ambiente provoca toxicidad, como la toxicidad renal observada en los trabajadores de astilleros expuestos al **cadmio** durante períodos prolongados. Sin duda, a medida que se desarrollen las técnicas para su aislamiento y su análisis, se conocerán otros metales y otras funciones de minerales esenciales conocidos. Esto dará lugar a un mejor conocimiento de la epidemiología de algunas enfermedades que tienen, al menos en parte, una etiología medioambiental.

Aprendizaje activo

1. Comparar y contrastar las deficiencias de vitamina B₁₂ y ácido fólico.
2. ¿Cuándo un aumento de la ingesta de un nutriente o de energía

puede precipitar deficiencias de vitaminas?

3. ¿Son inocuos los suplementos de vitamina A?
4. Describir la importancia clínica del cobre.
5. ¿Qué vitaminas intervienen en el desarrollo de la hiperhomocisteinemia?

Resumen

- Las vitaminas actúan fundamentalmente como cofactores de enzimas.
- Las vitaminas liposolubles pueden almacenarse en el tejido adiposo, pero habitualmente solo hay un suministro a corto plazo de las hidrosolubles.
- Las deficiencias dietéticas de micronutrientes son más probables en grupos susceptibles con aumento de las necesidades o en personas incapaces de mantener una ingesta suficiente. Los niños, las mujeres gestantes, los ancianos, los alcohólicos y los grupos económicamente débiles son particularmente vulnerables.
- Una elevada ingesta calórica incrementa las necesidades de vitaminas del grupo B; una ingesta rica en proteínas aumenta las necesidades de piridoxina.
- La enfermedad gastrointestinal y la cirugía gastrointestinal son causas potenciales de deficiencias de micronutrientes.
- Los suplementos de vitaminas y oligoelementos son especialmente importantes en los pacientes que siguen dietas artificiales y nutrición parenteral.
- Aunque hay controversia respecto a los suplementos de algunas vitaminas, la recomendación más segura es la ingesta de frutas y verduras como fuente de micronutrientes.

Lecturas recomendadas

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369:397–408.
- Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *J Int Med*. 2002;251:372–392.
- Bhutta ZA, Haider BA. Maternal micronutrient deficiencies in developing countries. *Lancet*. 2008;371:186–187.
- Chan YM, Bailey R, O'Connor DL. Folate. *Advances in Nutrition*. 2013;4:123–125.
- Fisher Walker CL, Black RE. Zinc treatment for serious infections in young infants. *Lancet*. 2012;379:2031–2033.
- Hughes CF, Ward M, Hoey L, et al. Vitamin B12 and aging: Current issues and interaction with folate. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013;50:315–329.
- Lonsdale DA. Review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *eCAM*. 2006;3:49–59.
- Rayman M. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379:1256–1268.
- Schneider BD, Leibold EA. Regulation of mammalian iron homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2000;3:267–273.

Páginas web de interés

Repositorio corporativo de documentos de la FAO: necesidades de vitaminas y minerales en seres humanos, capítulo 5: vitamina B12:
<http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0b.htm>

Valores de referencia de ingesta calórica:
<https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachme>

Repositorio corporativo de documentos de la FAO: necesidades de vitaminas y minerales en seres humanos:
<http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e01.htm#TopOfPage>

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes de este capítulo.

Abreviaturas

CRBP Proteínas citosólicas fijadoras de retinol

FAD Flavina adenina dinucleótido

FI Factor intrínseco

FMN Flavina mononucleótido

HFE Proteína de la hemocromatosis hereditaria

HPLC Cromatografía líquida de alta presión

MTHFR 5,10- metilentetrahidrofolato reductasa

NAD⁺ Nicotinamida adenina dinucleótido

NADP⁺ Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

N⁵MeTHF N⁵-metiltetrahidrofolato

PDH Piruvato deshidrogenasa

PKC Proteína cinasa C

PPAR Receptor activado por proliferadores de peroxisomas

RABP Proteína fijadora de ácido retinoico

RAE Equivalente de actividad del retinol

RAR Receptor de ácido retinoico

RBP Proteína sérica fijadora de retinol

ROS Especies reactivas del oxígeno

RXR Receptor de retinoides

rT3 T3 inversa

T3 Triyodotironina

T4 Tiroxina

TCI Transcobalamina I

TCII Transcobalamina II

TPP Tiamina pirofosfato

CAPÍTULO 8

Bioenergética y metabolismo oxidativo

Norma Frizzell

L. William Stillway

Resumen

El metabolismo oxidativo de los combustibles, como los hidratos de carbono y las grasas, da origen a las coenzimas reducidas NADH y FADH₂. Estas coenzimas donan sus electrones a complejos de la cadena de transporte de electrones situada en la membrana mitocondrial interna (MMI). El proceso de transferencia de electrones genera un gradiente de protones a través de la MMI. El transporte de protones de vuelta al interior de la mitocondria a través de una ATP sintasa da lugar a la producción intramitocondrial de ATP. Después el ATP, la moneda energética de la célula, es exportado al citoplasma por medio de una ADP-ATP translocasa. Todo este proceso de fosforilación oxidativa permite obtener energía a partir de los combustibles para poder realizar un trabajo útil. La cadena de transporte de electrones utiliza como coenzimas los dinucleótidos de nicotinamida y de flavina adenina, así como la coenzima Q y proteínas que contienen complejos hierro-azufre y grupos hemo (citocromo). Existen numerosos defectos congénitos, compuestos farmacológicos y venenos que actúan como inhibidores o desacoplantes de la cadena de transporte de electrones y que limitan así la producción de ATP.

Palabras clave

Ácido bongkrékico

ADP-ATP translocasa

Amital

Antimicina A

ATP sintasa

Atractilósido

Azida

Cadena de transporte de electrones

Catálisis rotatoria

Cianuro

Citocromo

Coenzima Q

Compuesto de alta energía

Crestas

Desacoplante

Dinitrofenol

Energía libre de Gibbs

Enlace fosfo-anhídrido

F₀F₁-ATPasa/ATP sintasa

Flavoproteína

Fosforilación oxidativa

Fuerza motriz de protones

Gradiente de protones

Grasa parda

Mecanismo de cambio de la fijación

Mitocondrias

Monóxido de carbono

Oligomicina

Porina

Poros de transición de permeabilidad mitocondrial

Proteínas con complejos hierro-azufre

Punto de cruce

Relación P:O

Rotenona

Termogénesis

Termogenina

Ubiquinona

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir cómo la termodinámica está relacionada con la nutrición y la obesidad.
- Esquematizar el sistema de transporte de electrones mitocondrial mostrando los 8 principales transportadores de electrones.
- Explicar cómo participan en el transporte de electrones la ubiquinona, el grupo hemo y los

complejos hierro-azufre.

- Definir el potencial de membrana y el gradiente electroquímico y explicar su cometido en la síntesis del ATP y la termogénesis.
 - Explicar cómo funcionan los desacoplantes y describir el papel de las proteínas desacoplantes en la termogénesis.
 - Describir el mecanismo de la ATP sintasa.
 - Describir los efectos de diversos inhibidores, como rotenona, antimicina A, monóxido de carbono, cianuro y oligomicina, sobre la captación mitocondrial de oxígeno.
-

Introducción

El ATP es la «moneda» metabólica más importante

La oxidación de los combustibles metabólicos es esencial para la vida. En los organismos superiores, los combustibles como hidratos de carbono y lípidos son metabolizados mediante oxidación a dióxido de carbono y agua, generando una «moneda» metabólica central, el adenosina trifosfato (ATP). La mayor parte de la energía metabólica tiene su origen en las reacciones de oxidorreducción (redox) en las mitocondrias. La regulación del metabolismo energético es de gran importancia, puesto que los animales de sangre caliente presentan unas demandas de energía variables a partir de procesos como la termogénesis a bajas temperaturas y el acoplamiento de la síntesis de ATP con la velocidad de la respiración durante el trabajo y el ejercicio físico. En este capítulo se ofrece una introducción al concepto de energía libre, a la vía de la fosforilación oxidativa y a la transducción de energía desde los combustibles hasta el trabajo útil. Se estudian las vías y las moléculas específicas a través de las que se transportan los electrones al oxígeno, así como el mecanismo de generación de ATP; asimismo, estas vías y moléculas se relacionan con la estructura de la mitocondria, que es la central energética de la célula y la principal fuente de ATP celular.

Oxidación como fuente de energía

Contenido energético de los alimentos

La nutrición y los trastornos como la obesidad, la diabetes y el cáncer exigen una adecuada comprensión de la termodinámica. Por ejemplo, la obesidad es un trastorno en el que existe un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Por tanto, es importante conocer el contenido energético de los alimentos. En la [tabla 8.1](#) se muestran los valores más aceptados para las cuatro principales clases de alimentos. El alcohol se ha incluido porque es un componente significativo de la dieta de algunas personas. Estos valores se obtienen oxidando (quemando) por completo muestras de cada alimento en el laboratorio mediante una bomba calorimétrica. Biológicamente, cerca del 40% de la energía de los alimentos se conserva en forma de ATP y el 60% restante se libera en forma de calor.

Tabla 8.1

Contenido energético de las principales clases de alimentos

	Combustible metabólico (kJ/g)	Contenido energético (kcal/g)
Grasas	38	9
Hidratos de carbono	17	4
Proteínas	17	4
Alcohol	29	7

Obsérvese que el término termodinámico «kilocaloría» (kcal; energía necesaria para aumentar 1 °C la temperatura de 1 kg [1 l] de agua) es equivalente al término nutricional más común «Caloría» (C mayúscula), es decir, 1 Cal = 1 kcal; 1 kcal = 4,2 kJ.

Metabolismo basal

El metabolismo basal es una medida del gasto diario total de energía por parte del cuerpo en reposo

Casi todas las reacciones químicas que ocurren en el organismo son

exotérmicas. La suma de todas ellas en reposo se denomina metabolismo basal (BMR, *basal metabolic rate*). El BMR puede medirse con dos métodos básicos: **calorimetría directa**, mediante la cual se determina el calor total liberado por un animal durante un tiempo determinado, y **calorimetría indirecta**, en la que el BMR se calcula a partir de la cantidad de oxígeno consumido, que está directamente relacionada con el BMR. La producción de calor por las mitocondrias constituye la mayor parte del BMR. El BMR de hombre adulto (70 kg) es de aproximadamente 7.500 kJ (1.800 kcal) diarios y el de una mujer equivale a unos 5.400 kJ (1.300 kcal). El BMR puede variar por un factor de dos entre individuos, según la edad, el sexo y la masa y la composición corporal. El BMR se mide bajo condiciones controladas: después de dormir 8 horas, en posición reclinada, en estado postabsorción y habitualmente después de 12 horas de ayuno.

Otra medida utilizada a menudo es el metabolismo en reposo (RMR, *resting metabolic rate*), que es prácticamente igual al BMR, pero medido en condiciones menos restrictivas. El RMR es una medida del gasto de energía mínimo en reposo; suele ser de alrededor del 70% de todo el gasto de energía diario. Los científicos que estudian el ejercicio físico utilizan con frecuencia el término equivalente metabólico (MET, *metabolically equivalent task*) como medida de la tasa de gasto energético en reposo. Caminar con un ritmo entre lento y enérgico supone una actividad de 2 a 4 MET; correr con un ritmo enérgico sobre una cinta rodante puede consumir una energía correspondiente a más de 15 MET (es decir, 15 veces el metabolismo en reposo).

Estadios de la oxidación del combustible

La oxidación de los combustibles puede dividirse en dos estadios generales: la producción de coenzimas de nucleótidos reducidas durante la oxidación de los combustibles y el empleo de la energía libre obtenida de la oxidación de las coenzimas reducidas para producir ATP (fig. 8.1).

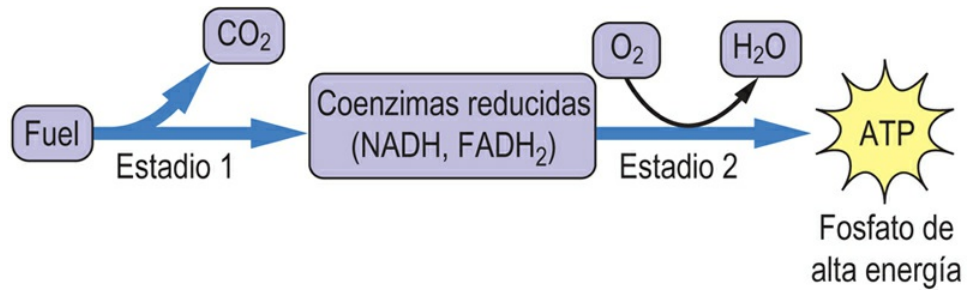


FIG. 8.1 Estadios de la oxidación de combustible.
NADH, nicotinamida adenina dinucleótido reducido; FADH₂, flavina adenina dinucleótido reducido.

Energía libre

La dirección de una reacción depende de la diferencia entre la energía libre de los reactivos y los productos

La energía libre de Gibbs (ΔG) de una reacción es la cantidad máxima de energía que puede obtenerse a partir de una reacción a temperatura y presión constantes. Las unidades de la energía libre son kcal/mol (kJ/mol). Aunque no es posible medir directamente el contenido absoluto en energía libre de una sustancia, cuando un reactivo A reacciona para formar un producto B puede determinarse el cambio de energía libre de esta reacción (ΔG).

Para la reacción $A \rightarrow B$:

$$\Delta G = G_B - G_A$$

donde G_A y G_B son la energía libre de A (reactivo) y B (producto), respectivamente. Se considera que todas las reacciones de los sistemas biológicos son reversibles, de modo que la energía libre de la reacción inversa ($B \rightarrow A$) es numéricamente equivalente, pero de signo contrario, a la de la reacción $A \rightarrow B$.

Si en equilibrio existe una concentración de B mayor que de A (es decir, $K_{eq} > 1$), la conversión de $A \rightarrow B$ es favorable, es decir, la reacción tiende a avanzar en este sentido desde un estado estándar en el que A y B estén presentes a concentraciones iguales. En este caso se dice que la reacción es espontánea o exergónica, y su energía libre se define como negativa: es decir, $\Delta G < 0$, lo que indica que la reacción libera energía. Por el contrario, si en el equilibrio la concentración de A es superior a la concentración de B, la reacción $A \rightarrow B$ se considera desfavorable, no espontánea o endergónica, y presenta una energía libre positiva, es decir, si se empieza a concentraciones iguales, B tiende a convertirse en A, en lugar de A en B. En este caso, se requeriría una entrada de energía para favorecer la reacción $A \rightarrow B$.

desde su posición de equilibrio hasta el estado estándar en que A y B están presentes a concentraciones iguales. La energía libre total procedente de una reacción depende tanto de su tendencia a avanzar hacia delante desde el estado estándar (ΔG) como de la cantidad de reactivo (moles) que se convierte en producto.

Según la ecuación de Gibbs, la energía libre de las reacciones metabólicas está relacionada con sus constantes de equilibrio

Las determinaciones termodinámicas están basadas en condiciones de estado estándar en las que el reactivo y el producto están presentes a concentraciones de 1 molar, la presión de todos los gases es de 1 atmósfera y la temperatura es de 25 °C (298 °K). En la mayoría de los casos se determinan las concentraciones de reactivos y productos una vez alcanzado el equilibrio. Las energías libres estándar se representan por el símbolo ΔG° y la variación de energía libre estándar biológica, por $\Delta G^{\circ'}$, de manera que el símbolo prima indica que el pH es igual a 7. La energía libre útil de una reacción puede calcularse a partir de su constante de equilibrio mediante la ecuación de Gibbs:

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K'_{eq}$$

donde T es la temperatura absoluta (en grados Kelvin), $\ln K'_{eq}$ es el logaritmo neperiano de la constante de equilibrio para la reacción a pH 7 y R es la constante de los gases ideales:

$$R = (8,3 \text{ J mol}^{-1} / \text{K} \text{ o bien } \sim 2 \text{ cal mol}^{-1} / \text{K})$$

En la [tabla 8.2](#) se muestran varios intermediarios metabólicos frecuentes, junto con las constantes de equilibrio y las energías libres de sus reacciones de hidrólisis. Los intermediarios con variaciones de

energía libre iguales o superiores a las del ATP, el transductor de energía central de la célula, se consideran **compuestos de alta energía**. Por regla general, presentan enlaces anhídrido o tioéster. Los compuestos de bajo poder energético de la tabla son ésteres de fosfato y, en comparación, su hidrólisis no proporciona tanta energía libre. Esta es la reacción de hidrólisis de la glucosa-6-fosfato (Glc-6-P):

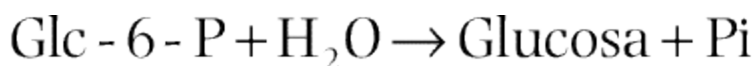


Tabla 8.2

Termodinámica de las reacciones de hidrólisis

Metabolito	K'eq	ΔG° (kJ/mol)	(kcal/mol)
Fosfoenolpiruvato	$1,2 \times 10^{11}$	-61,8	-14,8
Fosfocreatina	$9,6 \times 10^8$	-50,2	-12,0
1,3-bisfosfoglicerato	$6,8 \times 10^8$	-49,3	-11,8
Pirofosfato	$9,7 \times 10^5$	-33,4	-8,0
Acetil-coenzima A	$4,1 \times 10^5$	-31,3	-7,5
ATP	$2,9 \times 10^5$	-30,5	-7,3
Glucosa-1-fosfato	$5,5 \times 10^3$	-20,9	-5,0
Fructosa-6-fosfato	$7,0 \times 10^2$	-15,9	-3,8
Glucosa-6-fosfato	$3,0 \times 10^2$	-13,8	-3,3

Constantes de equilibrio y energía libre de hidrólisis de diversos intermediarios metabólicos a pH 7 (ΔG°).

Esta reacción tiene una energía libre negativa y ocurre espontáneamente. La reacción inversa, es decir, la síntesis de Glc-6-P a partir de glucosa y fosfato, requiere energía.

Conservación de la energía por acoplamiento de reacciones con la hidrólisis de ATP

El ATP es un producto de las reacciones catabólicas e impulsa las reacciones de biosíntesis

Los sistemas vivos han de transferir energía de una molécula a otra sin que se pierda toda en forma de calor. Parte de la energía debe conservarse en forma química para impulsar las reacciones de biosíntesis no espontáneas. De hecho, casi la mitad de la energía obtenida en la oxidación de los combustibles metabólicos es canalizada hacia la síntesis de **ATP, que es el principal transductor de energía de los sistemas vivos**. A menudo se denomina al ATP «moneda común» de la energía metabólica, puesto que se emplea para impulsar numerosas reacciones que la requieren. El ATP está formado por la base púrica adenina, el azúcar de 5 carbonos ribosa y grupos fosfato α , β y γ (fig. 8.2). Posee dos enlaces fosfo-anhídrido que se denominan de alta energía, puesto que su hidrólisis da lugar a una gran variación negativa de energía libre. Cuando se utiliza ATP en el trabajo metabólico, estos enlaces de alta energía se rompen y el ATP se convierte en ADP o AMP.

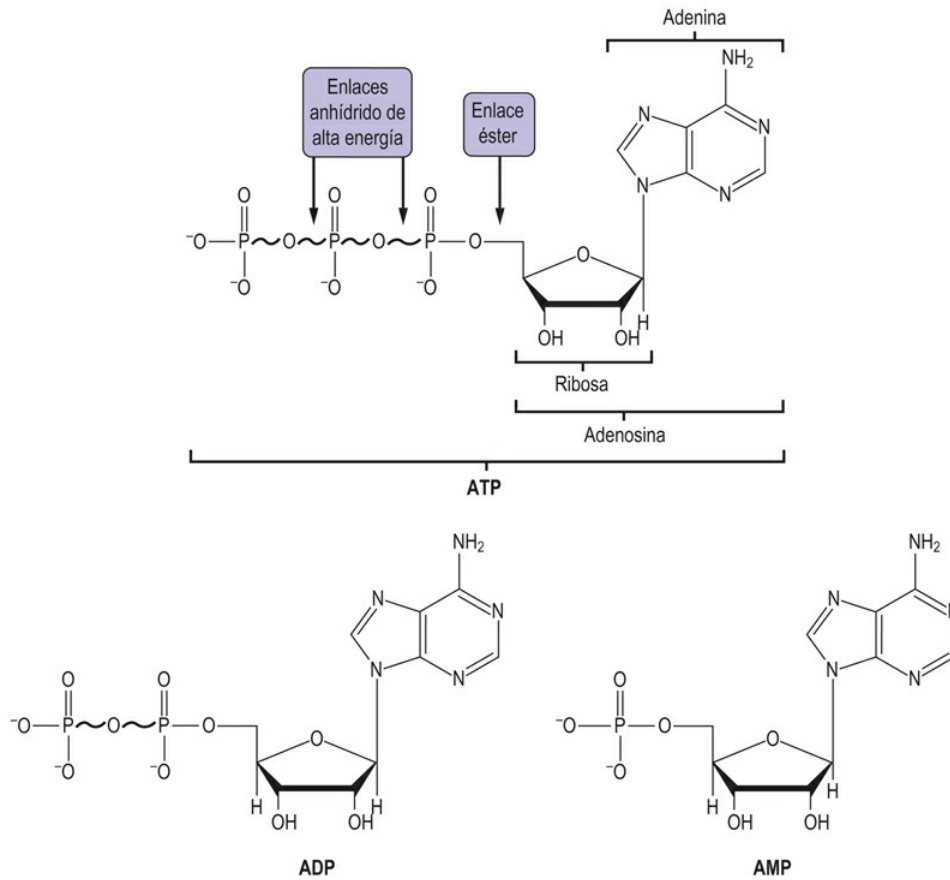


FIG. 8.2 Estructuras de los nucleótidos de adenina.

Se muestra el ATP junto con sus productos de hidrólisis, adenosina difosfato (ADP) y adenosina monofosfato (AMP). El ATP tiene dos enlaces fosfo-anhídrido de alta energía; el ADP tiene uno, y el AMP solo tiene un enlace fosfo-éster de baja energía.

La energía libre de un enlace de alta energía, como los enlaces fosfo-anhídrido del ATP, puede utilizarse para impulsar o favorecer reacciones que de otro modo serían desfavorables. De hecho, aunque casi todas las vías de biosíntesis son termodinámicamente desfavorables, se convierten en favorables acoplando varias reacciones con la hidrólisis de compuestos de alta energía. Por ejemplo, el primer paso del metabolismo de la glucosa es la síntesis de Glc-6-P (v. [fig. 3.4](#)). Como se muestra en la [tabla 8.2](#), esta no es una reacción favorable; la hidrólisis de Glc-6-P ($\Delta G^{\circ} = -13,8 \text{ kJ/mol}$ o $-3,3 \text{ kcal/mol}$) es la reacción favorable. Sin embargo, y como se demuestra en la siguiente serie, la síntesis de Glc-6-P (reacción I) puede **acoplarse energéticamente** con la hidrólisis de ATP (reacción

II), obteniéndose una «reacción neta» III que es favorable a la síntesis de Glc-6-P:

	ΔG°
I: $\text{Glc} + \text{Pi} \rightarrow \text{Glc-6-P} + \text{H}_2\text{O}$	+3,3 kcal/mol
II: $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi}$	-7,3 kcal/mol
Neta: $\text{Glc} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glc-6-P} + \text{ADP}$	-4 kcal/mol

Esto es posible gracias a la alta energía libre o «potencial de transferencia de grupo» del ATP. La transferencia física del fosfato del ATP a la glucosa tiene lugar en el centro activo de una cinasa, como la glucocinasa. Esta manera de usar el ATP para impulsar reacciones de biosíntesis, procesos de transporte o la actividad muscular es frecuente en las vías metabólicas.

Síntesis mitocondrial de adenosina trifosfato a partir de coenzimas reducidas

La fosforilación oxidativa es el mecanismo por el cual la energía procedente de la oxidación de los combustibles se conserva en forma de ATP

El metabolismo de los hidratos de carbono empieza en el citoplasma a través de la vía glucolítica (v. [cap. 9](#)). En cambio, la producción de energía a partir de los ácidos grasos tiene lugar exclusivamente en la mitocondria. Las mitocondrias son orgánulos subcelulares del tamaño de una bacteria, aproximadamente. Las mitocondrias son esenciales para el metabolismo aerobio de los organismos eucariotas. Su principal función es la oxidación de los combustibles metabólicos y la conservación de la energía libre mediante la síntesis de ATP.

Las mitocondrias están delimitadas por un sistema de dos membranas ([fig. 8.3](#)). La **membrana mitocondrial externa (MME)** contiene enzimas y proteínas de transporte y, gracias a la proteína porina (P, también conocida como canal aniónico dependiente de voltaje) formadora de poros, es permeable a prácticamente todos los iones, moléculas pequeñas (S) y proteínas de menos de 10.000 Da. Las proteínas grandes deben ser transportadas por los complejos **TOM** (*translocase in the outer mitochondrial membrane*, translocasa en la membrana mitocondrial externa) y **TIM** (*translocase in the inner mitochondrial membrane*, translocasa en la membrana mitocondrial interna). Este aspecto es fundamental para la célula, puesto que casi todas las proteínas mitocondriales se codifican en el núcleo y deben transportarse luego a la mitocondria. El **genoma mitocondrial**, ADNmt, codifica 13 subunidades vitales de las bombas de protones y la ATP sintasa. La **membrana mitocondrial interna (MMI)** está replegada, formando unas estructuras conocidas como **crestas**. Además, es impermeable a la mayor parte de los iones y moléculas

pequeñas, como nucleótidos (incluido el ATP), coenzimas, fosfato y protones. Las proteínas transportadoras son necesarias para facilitar la translocación selectiva de moléculas específicas a través de la membrana interna. La membrana interna también contiene componentes de la fosforilación oxidativa, el proceso por el que la oxidación de las coenzimas nucleotídicas reducidas se acopla a la síntesis de ATP.

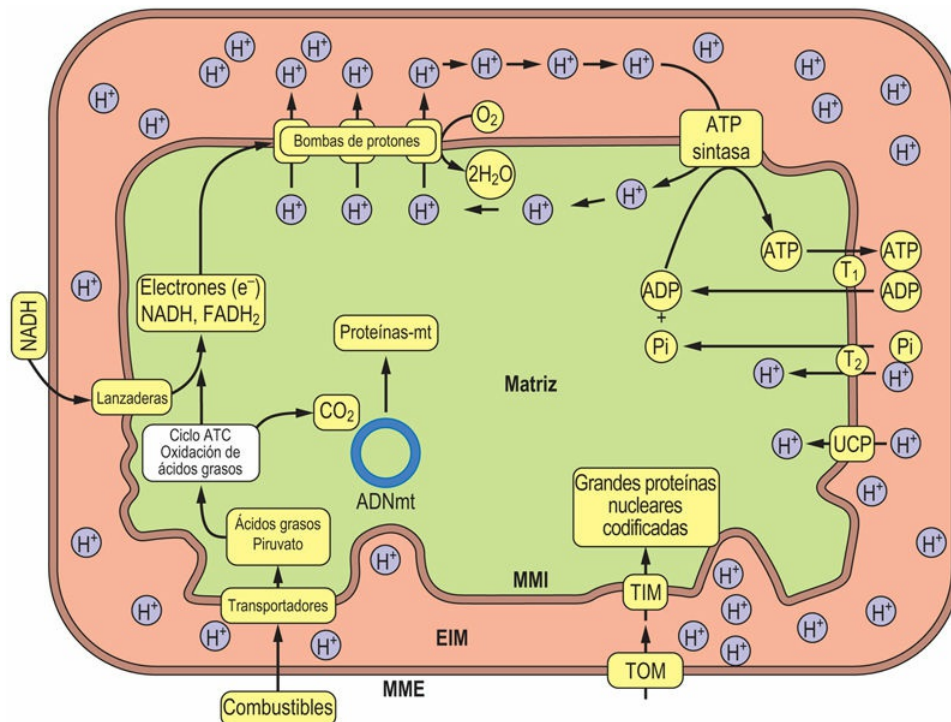


FIG. 8.3 Estructura mitocondrial y vías de transducción de la energía: el mecanismo de la fosforilación oxidativa.

Los combustibles más importantes, como el piruvato y los ácidos grasos (AG), son transportados hacia el interior de la matriz mitocondrial, donde se oxidan y producen CO₂ y las coenzimas reducidas NADH y FADH₂. La oxidación de estos nucleótidos mediante el sistema de transporte de electrones reduce el oxígeno hasta formar agua y bombea protones mediante 3 bombas de protones fuera de la matriz al espacio intermembranoso (EIM), con lo que se crea un gradiente de pH, que es el principal factor que genera el potencial de membrana. En el espacio intermembranoso, los protones difunden libremente a través de la membrana externa gracias a la proteína porina, un canal de protones, de modo que el pH del espacio intermembranoso equivale aproximadamente al del citosol. Aunque el potencial de membrana se debe principalmente al gradiente de

protones, en realidad está compuesto por varios gradientes electroquímicos y se expresa en forma de voltaje. El flujo de entrada controlado de protones a través de la ATP sintasa impulsa la síntesis de ATP por esta enzima (F-ATPasa, v. [tabla 4.3](#)). A continuación, el ATP mitocondrial es intercambiado por ADP citoplasmático a través de la ADP-ATP translocasa (T_1). Para la síntesis del ATP también se requiere fosfato (P_i), que es transportado por la fosfato translocasa (T_2). La membrana interna contiene asimismo proteínas desacoplantes (UCP) que pueden utilizarse para permitir un movimiento controlado en sentido inverso de protones hacia la matriz. ADNmt, ADN mitocondrial; ATC, ciclo de los ácidos tricarbónicos; EIM, espacio intermembranoso; MME, membrana mitocondrial externa; MMI, membrana mitocondrial interna; proteínas-mt, proteínas mitocondriales; TOM y TIM, translocasas de las membranas mitocondriales externa e interna.



Conceptos avanzados

Ejercicio físico y biogénesis mitocondrial

El ejercicio físico aumenta la capacidad de oxidación de los músculos esqueléticos induciendo una biogénesis mitocondrial. El ejercicio físico continuado consume energía e incrementa la concentración celular de AMP. La proteína cinasa activada por el AMP es un sensor de combustible que desempeña una función fundamental en el inicio de la producción de nuevas mitocondrias y componentes del transporte de electrones. Estos mecanismos son importantes no solo en el entrenamiento físico, sino también para la regeneración de tejidos después de una lesión física, como un traumatismo, un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Transducción de la energía desde las coenzimas reducidas al fosfato de alta energía

Las principales coenzimas redox son NAD^+ , FAD y FMN

Las principales coenzimas de oxidorreducción (redox) que participan en la transducción de la energía desde los combustibles al ATP son:

nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+), flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido (FMN) (fig. 8.4). Durante el metabolismo energético se transfieren electrones desde los hidratos de carbono y las grasas a estas coenzimas, que pasan a sus formas reducidas NADH , FADH_2 y FMNH_2 . En todos los casos se transfieren dos electrones, pero el número de protones transferido es distinto. El NAD^+ acepta un ion hidruro (H^-), formado por un protón y dos electrones; el protón restante es liberado en la disolución. El FAD y el FMN aceptan dos electrones y dos protones.

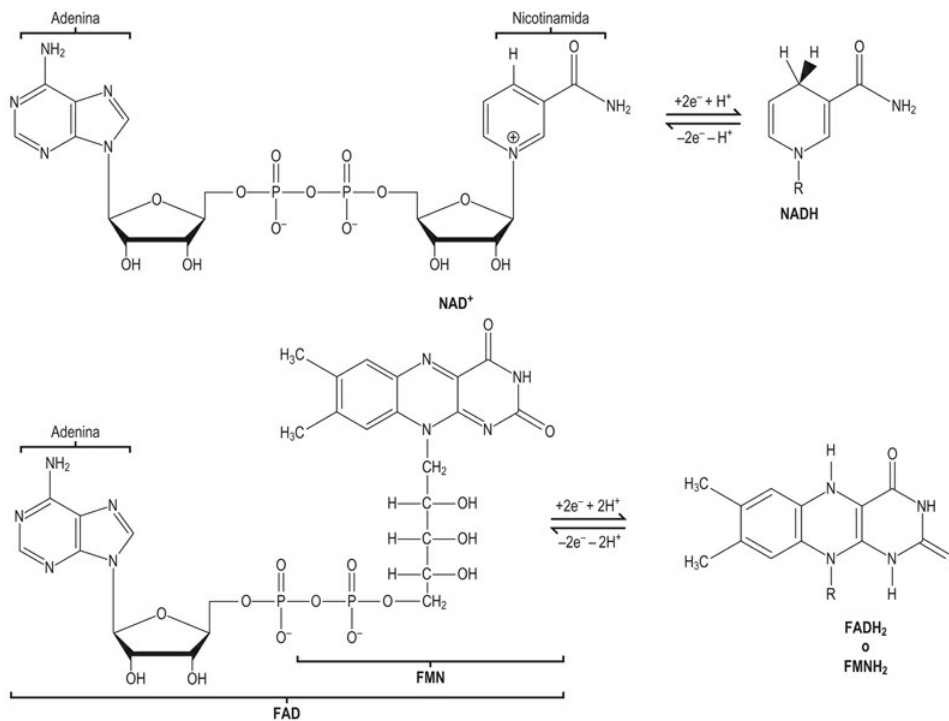
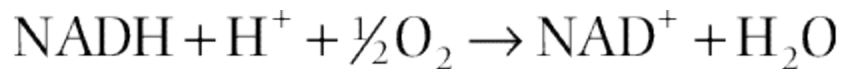


FIG. 8.4 Estructura de las coenzimas redox.

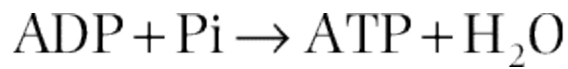
El NAD^+ y su forma reducida NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) están formados por adenina, 2 unidades de ribosa, 2 fosfatos y nicotinamida; asimismo, el FAD (flavina adenina dinucleótido) y su forma reducida FADH_2 están formados por riboflavina, 2 fosfatos, ribosa y adenina; el FMN (flavina mononucleótido) y su forma reducida FMNH_2 están formados por riboflavina fosfato. Durante las reacciones de transferencia de electrones (reacciones redox), los componentes de nicotinamida y de riboflavina de estas coenzimas son oxidados y reducidos de manera reversible. NADH y FADH_2 se denominan a menudo coenzimas

reducidas o nucleótidos reducidos.

La oxidación de los nucleótidos reducidos por el sistema de transporte de electrones produce una gran cantidad de energía libre. Cuando la oxidación de 1,0 mol de NADH se acopla a la reducción de 0,5 moles de oxígeno para formar agua, la energía producida teóricamente es suficiente para sintetizar 7,0 moles de ATP:



$$\Delta G^{\circ'} = -220 \text{ kJ / mol} (-52,4 \text{ kcal / mol})$$



$$\Delta G^{\circ'} = -30,5 \text{ kJ / mol} (-7,3 \text{ kcal / mol})$$

Dividiendo 220,0 kJ/mol de $\Delta G^{\circ'}$, disponible a partir de la oxidación de NADH, entre el valor de $\Delta G^{\circ'}$ 30,5, requerido para la síntesis de ATP, teóricamente se obtienen 7,0 moles de ATP/mol de NADH. Tal como se analiza en el siguiente apartado, actualmente se acepta que el rendimiento real es de aproximadamente 2,5 moles de ATP/mol de NADH oxidado.

La energía libre de la oxidación de NADH y FADH_2 se utiliza en el sistema de transporte electrónico para bombear protones hacia el espacio intermembranoso. La energía producida cuando estos protones vuelven a entrar en la matriz mitocondrial se utiliza para sintetizar ATP. Este proceso se conoce como fosforilación oxidativa (v. [fig. 8.3](#)).



Conceptos avanzados

La función metabólica del ATP requiere magnesio

El ATP forma fácilmente un complejo con el ion magnesio, y este complejo es necesario en todas las reacciones en las que participa el ATP, incluida su síntesis. Una deficiencia de magnesio altera prácticamente todo el metabolismo, puesto que no puede producirse ni utilizarse ATP en cantidades adecuadas.

El sistema de transporte de electrones mitocondrial

La cadena de transporte de electrones mitocondrial transfiere electrones en una secuencia definida de múltiples pasos desde los nucleótidos reducidos al oxígeno

El sistema de transporte de electrones, conocido también como cadena de transporte de electrones o cadena respiratoria, se localiza en la membrana mitocondrial interna (fig. 8.5). Está formado por varios complejos de proteínas grandes y por dos pequeños componentes independientes: la ubiquinona y el citocromo c. Los componentes proteicos son muy complejos; por ejemplo, el complejo I, que acepta electrones procedentes del NADH, contiene 45 subunidades como mínimo. Cada paso de la cadena de transporte de electrones implica una reacción redox en la que los electrones son transferidos desde los componentes que tienen potenciales de reducción más negativos a los componentes con potenciales de reducción más positivos. Los electrones son conducidos a través de este sistema en una secuencia definida desde coenzimas de nucleótidos reducidas hasta el oxígeno; asimismo, los cambios de energía libre impulsan el transporte de protones desde la matriz hasta el espacio intermembranoso mediante tres bombas de protones. Después de cada paso, los electrones se encuentran en un estado de energía más bajo.

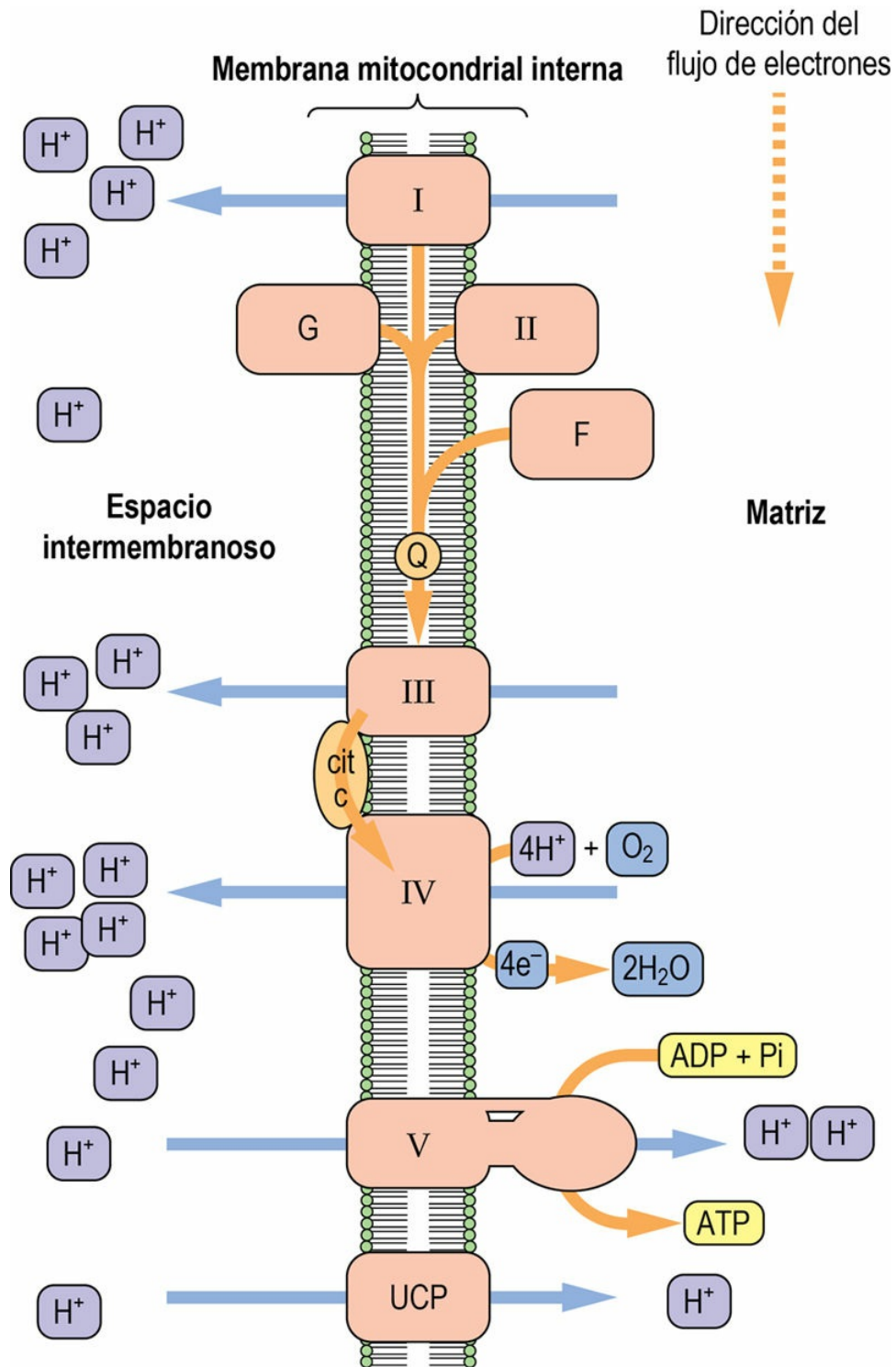
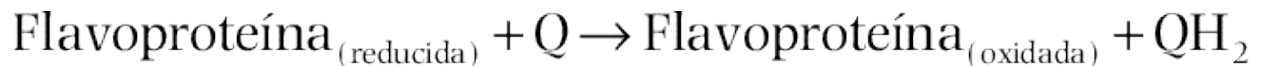


FIG. 8.5 Corte de la membrana mitocondrial interna que muestra el sistema de transporte de electrones y la ATP sintasa.

I, complejo I; II, complejo II (succinato deshidrogenasa); III, complejo III; IV, complejo IV; V, complejo V o ATP sintasa; G, glicerol-3-fosfato deshidrogenasa; F, acil-CoA deshidrogenasa; Q, ubiquinona; cit c, citocromo c; UCP, proteína desacoplante.

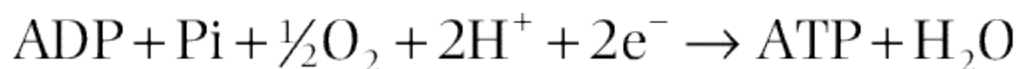
En la cadena de transporte de electrones, los electrones son canalizados por diversas flavoproteínas

Hay cuatro flavoproteínas en la cadena de transporte de electrones: el complejo I, que contiene FMN, y otras tres, que contienen FAD. Estas flavoproteínas reducen la pequeña molécula lipofílica **ubiquinona (Q o coenzima Q₁₀)**, localizada al inicio de la cadena de transporte de electrones común formada por Q, el complejo III, el citocromo *c* y el complejo IV.



Los protones son bombeados desde la matriz hasta el espacio intermembranoso por los complejos I, III y IV. Al final de la cadena, el aceptor final de electrones es el oxígeno (O₂), que es reducido hasta formar dos moléculas de agua mediante la transferencia de cuatro electrones desde el complejo IV y cuatro protones desde el compartimento de la matriz mitocondrial.

La eficiencia de la fosforilación oxidativa se mide dividiendo la cantidad de fosfato incorporado al ADP entre la cantidad de oxígeno atómico reducido. Se reduce un átomo de oxígeno por cada dos electrones (par de electrones).



Por cada par de electrones transportado mediante los complejos I, III o IV, cada complejo bombea el número suficiente de protones para la síntesis de aproximadamente 1,0 mol de ATP/complejo. Si el transporte de electrones comienza con un par de electrones a partir de NADH, en realidad se sintetizan aproximadamente 2,5 moles de ATP; en cambio, un par de electrones procedente de cualquiera de las otras tres flavoproteínas que contienen FADH₂ produce unos 1,5 moles de

ATP, puesto que no se utiliza la capacidad de bombeo de protones del complejo I.



Conceptos clínicos

El déficit de hierro ocasiona anemia

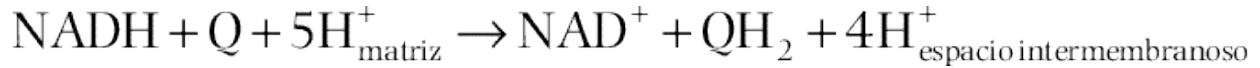
Una mujer de 45 años está pálida y cansada. Es vegetariana y sus menstruaciones son intensas y prolongadas todos los meses. Su hematocrito es de 0,32 (intervalo de referencia, 0,36-0,46) y su concentración de hemoglobina es de 90 g/l (intervalo normal, 120-160 g/l; 12-16 g/dl).

Comentario

La anemia ferropénica es un trastorno nutricional frecuente que se observa muy a menudo en las mujeres durante la menstruación y en las mujeres gestantes, puesto que en ellas aumentan las necesidades de hierro de la dieta. Los varones necesitan aproximadamente 1 mg de hierro/día; las mujeres que menstrúan, unos 2 mg/día, y las gestantes, unos 3 mg/día. El hierro es necesario para mantener cantidades normales de hemoglobina, los citocromos y los complejos de hierro y azufre que son fundamentales para el transporte de oxígeno y el metabolismo energético. Todos estos procesos se ven alterados con el déficit de hierro.

Las flavoproteínas contienen grupos prostéticos FAD o FMN

El complejo I, también denominado NADH-Q reductasa o NADH deshidrogenasa, es una flavoproteína que contiene FMN. Oxida el NADH mitocondrial y, a través de FMN y complejos de hierro y azufre (FeS), transfiere electrones a la ubiquinona. De este modo se consigue suficiente energía para bombear cuatro protones desde la matriz mediante la reacción:



Otras tres flavoproteínas transfieren electrones desde sustratos oxidables mediante el FADH₂ a la ubiquinona (Q; v. [fig. 8.5](#)):

- La succinato-Q reductasa (complejo II o succinato deshidrogenasa del ciclo de los ácidos tricarboxílicos; v. [cap. 10](#)) oxida el succinato a fumarato y reduce el FAD a FADH₂.
- La glicerol-3-fosfato-Q reductasa, una parte de la lanzadera del glicerol-3-P (v. explicación más adelante), oxida el glicerol-3-P citoplasmático a dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y reduce el FAD a FADH₂.
- La acil-CoA deshidrogenasa cataliza el primer paso de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (v. [cap. 11](#)) y produce también FADH₂.

Tanto el FMN como el FAD contienen la vitamina hidrosoluble riboflavina. Un déficit dietético de riboflavina puede deteriorar gravemente la función de estas y otras flavoproteínas.



Conceptos avanzados

Complejos de hierro y azufre

Los complejos de hierro y azufre participan en las reacciones tipo redox. El hierro es un componente importante de las proteínas con grupo hemo, como hemoglobina, mioglobina, citocromos y catalasa, pero también se encuentra en los complejos de hierro y azufre (FeS) o en proteínas con hierro no hemo que actúan como transportadores de electrones en el sistema de transporte de electrones mitocondrial. En la figura 8.6 se muestran los tipos Fe₂S₂ y Fe₄S₄. En ambos casos, el centro ferro sulfurado está unido a un péptido mediante residuos de cisteína. Los complejos FeS llevan a cabo reacciones redox de un electrón que inducen una distorsión y relajación reversibles. Se dice

que la energía redox se conserva como «energía conformacional» de la proteína.

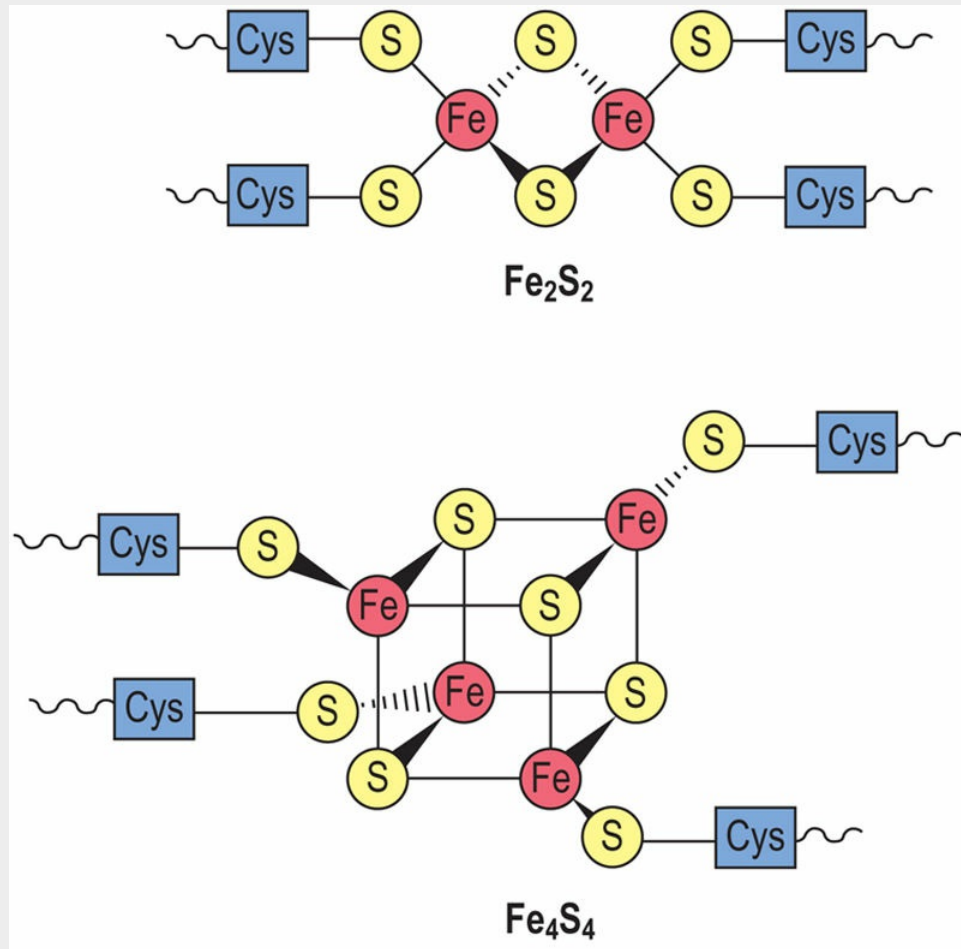


FIG. 8.6 Complejos de hierro y azufre.
Cys, cisteína.

Transferencia de electrones de NADH a las mitocondrias

Lanzaderas de electrones

Las lanzaderas de electrones son necesarias para la oxidación mitocondrial del NADH producido en el compartimento citoplasmático

Durante el metabolismo de los hidratos de carbono se produce NADH en el citosol. El NADH no puede atravesar la membrana mitocondrial interna y, por tanto, no puede ser oxidado por el sistema de transporte de electrones. Dos lanzaderas redox permiten la oxidación de NADH citosólico sin su transferencia física a la mitocondria. Una característica de estas lanzaderas es que están accionadas por isoformas citoplasmáticas y mitocondriales de la misma enzima, que cataliza reacciones opuestas en lados opuestos de la membrana. La más sencilla de las dos lanzaderas es la del glicerol-3-P (*fig. 8.7, arriba*). El glicerol-3-P transfiere los electrones del NADH desde el citoplasma a la mitocondria reduciendo FAD a FADH₂. La glicerol-3-P deshidrogenasa citoplasmática cataliza la reducción de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) con NADH para formar glicerol-3-P, regenerando NAD⁺. El glicerol-3-fosfato citoplasmático vuelve a ser oxidado a DHAP por otra isoforma de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa que se encuentra en la superficie externa de la membrana mitocondrial interna. Esta enzima es una flavoproteína en la que el FAD es reducido a FADH₂. Los electrones son transferidos a continuación a la vía común por la ubiquinona. Puesto que los electrones son transferidos al FAD, el rendimiento del ATP desde el NADH citoplasmático por esta vía es aproximadamente de 1,5 moles de ATP; en cambio, a través del complejo NADH-Q reductasa (complejo I) mitocondrial pueden conseguirse hasta 2,5 moles de ATP.

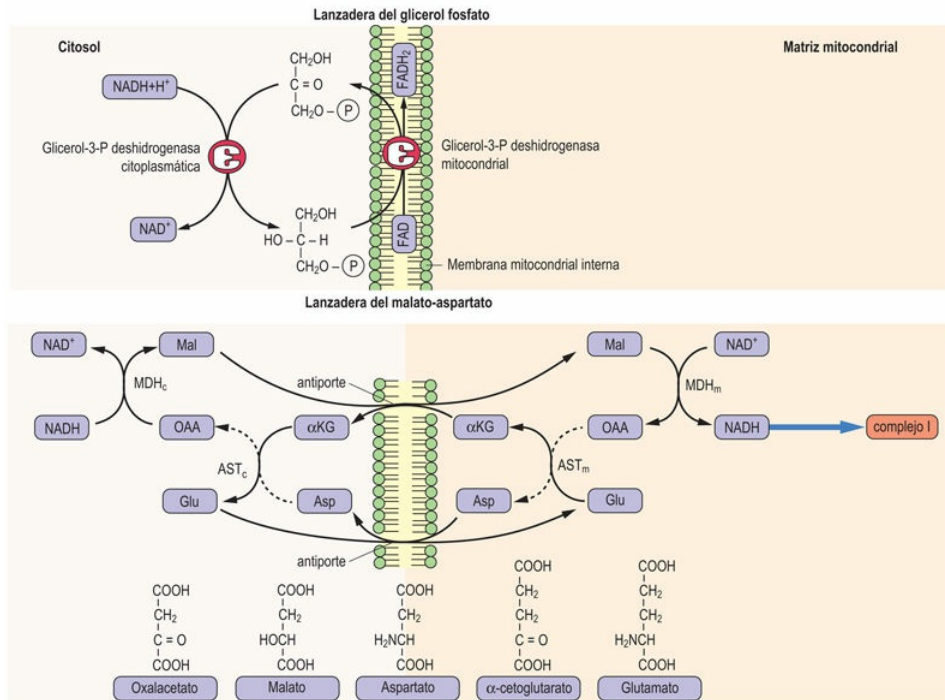


FIG. 8.7 Lanzaderas redox en la membrana mitocondrial interna. En la parte superior se muestra la lanzadera del glicerol fosfato y en la inferior, la lanzadera del malato-aspartato; MDH, malato deshidrogenasa. AST, aspartato aminotransferasa. Los subíndices c y m hacen referencia a isoenzimas citoplasmáticas y mitocondriales.

Numerosas células (p. ej., las del músculo esquelético) utilizan la lanzadera del glicerol 3-P, pero el corazón y el hígado utilizan la lanzadera del malato-aspartato (v. [fig. 8.7, abajo](#)), que produce 2,5 moles de ATP por mol de NADH. La lanzadera del malato-aspartato es más complicada, puesto que el sustrato (malato) es capaz de atravesar la membrana mitocondrial interna, pero la membrana es impermeable al producto (oxalacetato), ya que no hay transportador de oxalacetato. Por tanto, el intercambio se consigue por interconversión entre α -cetoácidos y α -aminoácidos, con participación de glutamato y α -cetoglutarato citoplasmático y mitocondrial, así como de isoenzimas de glutamato-oxalacetato transaminasa (aspartato aminotransferasa).

Ubiquinona (coenzima Q₁₀)

La ubiquinona transfiere electrones desde las flavoproteínas al complejo III

La ubiquinona se denomina así porque se encuentra en prácticamente todos los sistemas vivos. Es un pequeño compuesto liposoluble que se halla en la membrana interna de las mitocondrias de animales y plantas y en la membrana plasmática de las bacterias. La forma primaria de la ubiquinona de los mamíferos contiene una cadena lateral de 10 unidades de isopreno y se denomina a menudo CoQ₁₀. Difunde en la membrana interna, acepta electrones de las cuatro principales flavoproteínas mitocondriales y los transfiere al complejo III (QH₂-citocromo *c* reductasa). La ubiquinona puede transportar 1 o 2 electrones (fig. 8.8) y también se cree que es una fuente importante de radicales superóxido en la célula (v. cap. 42).

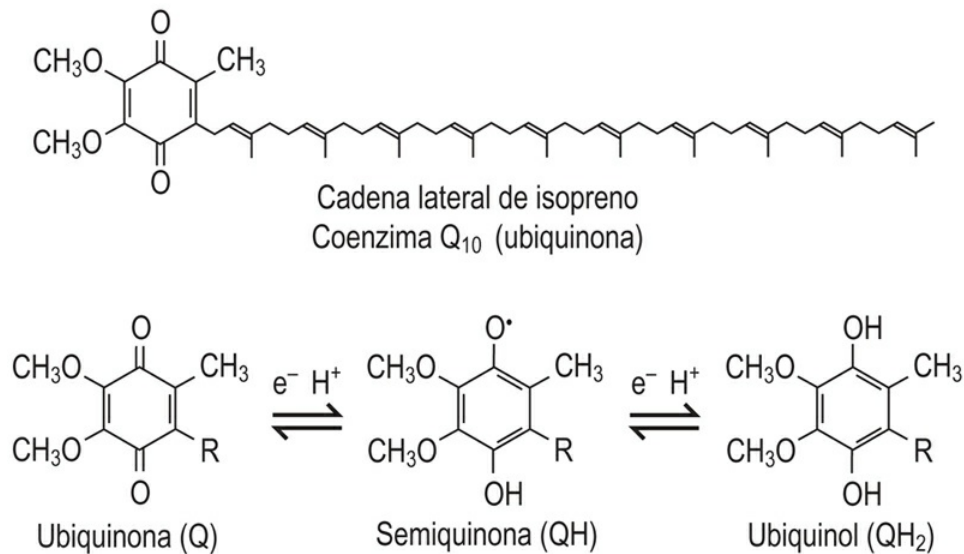


FIG. 8.8 La coenzima Q₁₀ o ubiquinona acepta 1 o 2 electrones y los transfiere desde las flavoproteínas al complejo III. La forma semiquinona es un radical libre.



Conceptos clínicos

Un déficit infrecuente de coenzima Q₁₀

Un niño de 4 años acude al médico con convulsiones, debilidad muscular progresiva y encefalopatía. La acumulación de lactato, un producto del metabolismo anaerobio de la glucosa, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sugería un defecto del metabolismo oxidativo en las mitocondrias. Tras aislar mitocondrias de músculo para su estudio, se comprobó que las actividades de los complejos aislados I, II, III y IV eran normales, pero había una disminución significativa de las actividades combinadas de los complejos I + III y II + III. El tratamiento con coenzima Q₁₀ mejoró la debilidad muscular, pero no la encefalopatía.

Comentario

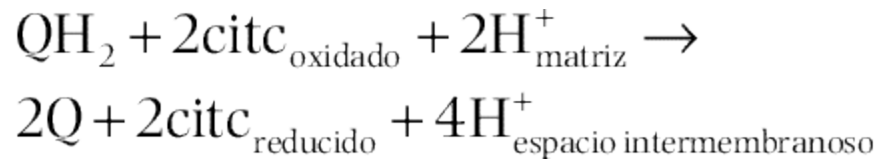
Los defectos mitocondriales relacionados con el sistema de transporte de electrones pueden causar debilidad muscular grave, encefalopatía o ambas en las llamadas miopatías mitocondriales. Estos y otros defectos que también afectan a la piruvato carboxilasa o al complejo de la piruvato deshidrogenasa (v. cap. 10) se denominan de forma colectiva enfermedades mitocondriales. La disminución de las actividades combinadas de los complejos I + III y II + III sugirió un diagnóstico de deficiencia de coenzima Q₁₀, que se confirmó por determinaciones directas.

Complejo III: citocromo c reductasa

El complejo III acepta electrones desde la ubiquinona y bombea cuatro hidrogeniones a través de la membrana mitocondrial interna

Este complejo enzimático, conocido también como ubiquinona-citocromo *c* reductasa o QH₂-citocromo *c* reductasa, oxida la ubiquinona y reduce el citocromo *c*. La ubiquinona reducida canaliza los electrones que recoge desde las flavoproteínas mitocondriales y los transfiere al complejo III. Los electrones de la ubiquinona son transferidos a través de dos clases de citocromo *b* a un centro FeS, al citocromo *c*₁ y, finalmente, al citocromo *c*. El transporte de dos

electrones al citocromo *c* proporciona suficiente energía y bombeo de protones para sintetizar cerca de 1 mol de ATP. La reacción global es:



Durante esta reacción se bombean cuatro protones, dos desde la ubiquinona totalmente reducida y dos desde la matriz.

Citocromo *c*

El citocromo *c* es una proteína periférica de membrana que transporta electrones desde el complejo III al complejo IV

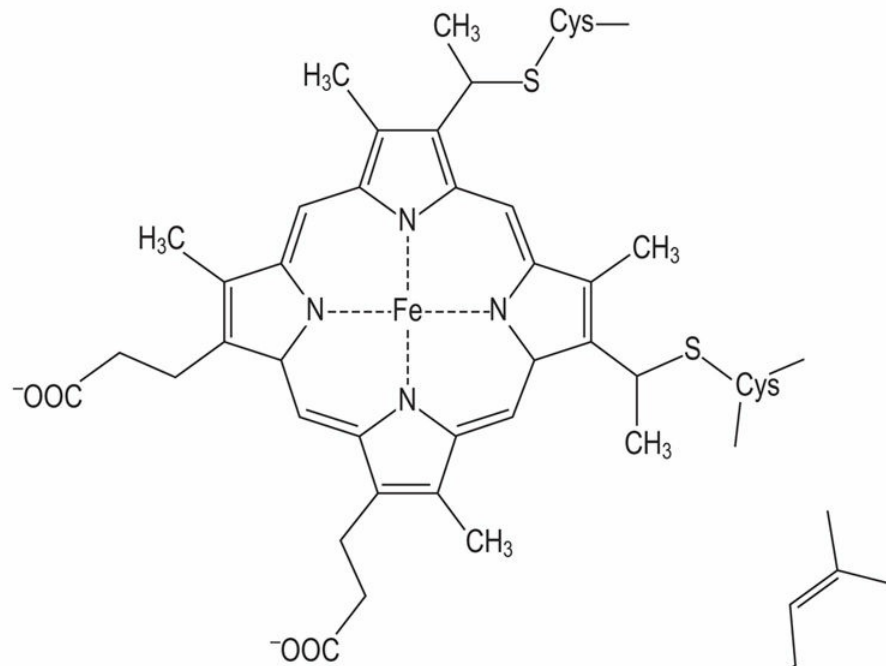
El citocromo *c* es una pequeña proteína con grupo hemo que se halla unida débilmente a la superficie externa de la membrana interna y que transporta electrones del complejo III al complejo IV. Cada citocromo *c* transporta solo un electrón, por lo que la reducción de O₂ a 2H₂O por el complejo IV requiere la presencia de 4 moléculas de citocromo *c* reducidas. La unión del citocromo *c* a los complejos III y IV es en gran parte de tipo electrostático, y está relacionada con la presencia de varios residuos de lisina en la superficie de la proteína. La reducción de ferricitocromo *c* (Fe³⁺) a ferrocitocromo *c* (Fe²⁺) por el citocromo *c*₁ origina un cambio en la estructura tridimensional, la distribución de la carga y el momento dipolar de la proteína, favoreciendo la transferencia de electrones al citocromo *a* en el complejo IV (v. [fig. 8.5](#)). En respuesta al estrés oxidativo y a la lesión celular (v. [cap. 42](#)), el citocromo *c* puede ser liberado de la membrana mitocondrial interna y verse al citosol, induciendo apoptosis (muerte celular).



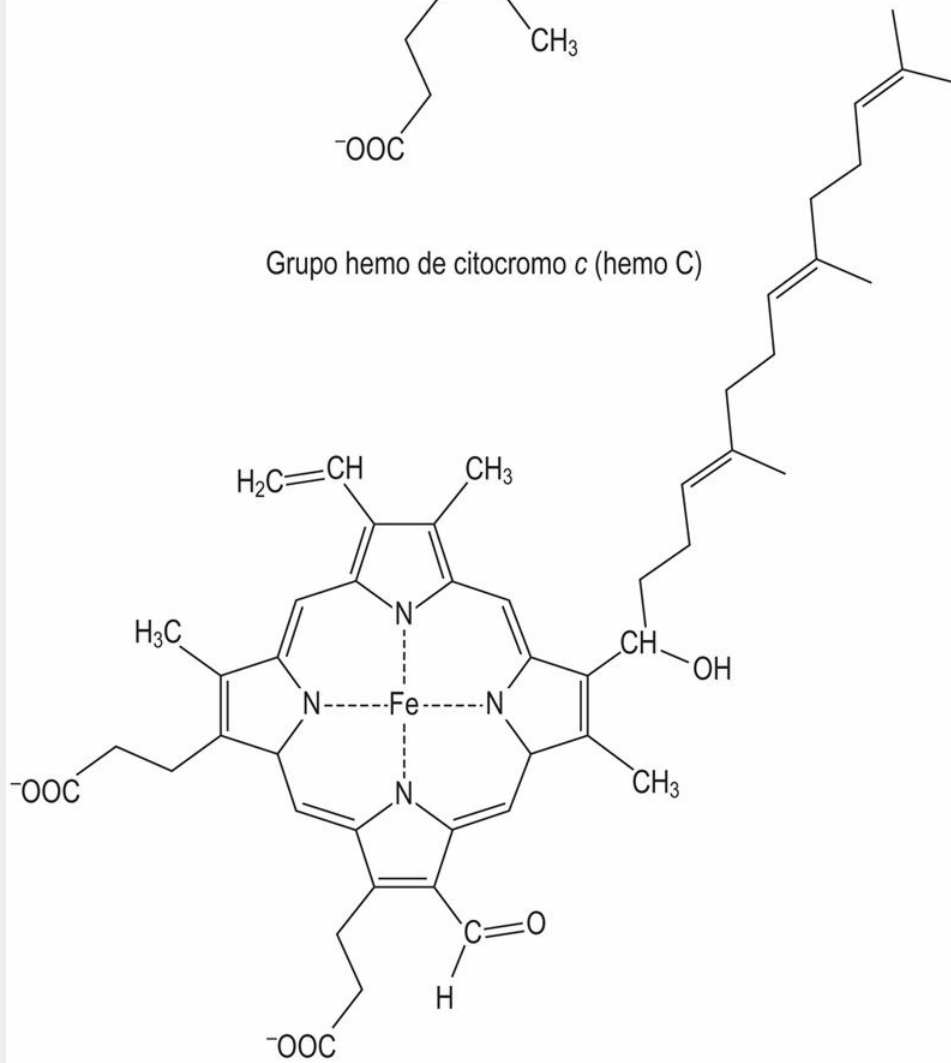
Conceptos avanzados

Citocromos

Los citocromos que se encuentran en la mitocondria y en el retículo endoplásmico son proteínas que contienen grupos hemo (fig. 8.9) pero que no participan en la unión ni en el transporte de oxígeno. La estructura central de estos grupos hemo es un anillo tetrapirrólico similar al de la hemoglobina que, a veces, difiere solo en la composición de las cadenas laterales. El grupo hemo de los citocromos *b* y *c*₁ se conoce como protoporfirina IX-hierro y es el mismo que el de la hemoglobina, la mioglobina y la catalasa. El citocromo *c* contiene el grupo hemo C, que está unido covalentemente a la proteína a través de residuos de cisteína. Los citocromos *a* y *a*₃ contienen el grupo hemo A, que, al igual que la ubiquinona, contiene una cadena lateral hidrofóbica de isoprenos. En la hemoglobina y la mioglobina, el grupo hemo ha de permanecer en estado ferroso (Fe^{2+}); en los citocromos, el hierro del grupo hemo es reducido y oxidado de forma reversible entre los estados Fe^{2+} y Fe^{3+} a medida que los electrones son transportados de una molécula proteínica a otra.



Grupo hemo de citocromo c (hemo C)



Grupo hemo de citocromo a (hemo A)

FIG. 8.9 Variaciones de las estructuras del grupo hemo entre los citocromos.

Los citocromos son proteínas que contienen grupos hemo.

Complejo IV

El complejo IV, al final de la cadena de transporte de electrones, transfiere electrones al oxígeno, produciendo agua

El complejo IV, conocido como citocromo *c* oxidasa o citocromo oxidasa, se encuentra en forma de dímero en la membrana mitocondrial interna. Oxida el citocromo *c* móvil y transporta electrones a través de los citocromos *a* y *a*₃. Finalmente, reduce el oxígeno a agua en una reacción de transferencia de cuatro electrones (fig. 8.10). El **cobre** es un componente común de esta y de otras oxidasas. Moléculas venenosas pequeñas, como **azida**, **cianuro** y **monóxido de carbono**, se fijan al grupo hemo del citocromo *a*₃ en la citocromo *c* oxidasa e inhiben el complejo IV. Al igual que los complejos I y III, el complejo de la citocromo oxidasa bombea protones hacia el exterior de las mitocondrias, con lo que se sintetiza aproximadamente 1 mol de ATP por cada par de electrones transferidos al oxígeno. El número real de protones bombeados es de 4. Además, se necesitan 4 más para reducir el O₂ a agua. La reacción global catalizada por el complejo IV es:

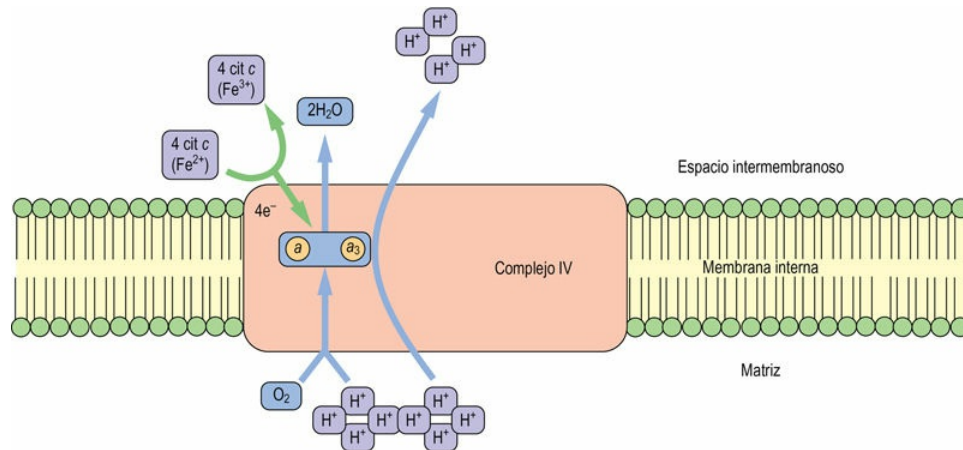
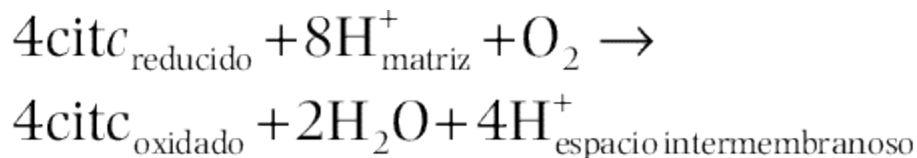


FIG. 8.10 Complejo IV.

El complejo IV utiliza 4 electrones del citocromo *c* y 8 protones de la matriz. Cuatro protones y los electrones reducen el oxígeno a agua. Otros 4 protones son bombeados fuera de la matriz. El complejo IV está regulado alostéricamente por el ATP, por una fosforilación-desfosforilación reversible y por la hormona tiroidea (T_2 o diyodotironina). *a*, citocromo *a*; a_3 , citocromo a_3 .



Conceptos clínicos

Déficit de cobre en los recién nacidos

Para una nutrición humana óptima se necesitan unas cantidades mínimas de cobre. Aunque la deficiencia de cobre es rara en los adultos, en los lactantes los depósitos son bajos y pueden padecer un déficit de este oligoelemento. El trastorno causa anemia y miocardiopatía, puesto que no se sintetizan las cantidades adecuadas de citocromo *c* oxidasa y otras enzimas, como varias cuproenzimas que participan en la síntesis del grupo hemo.

Comentario

El déficit de cobre puede alterar la producción de ATP inhibiendo la reacción terminal de la cadena de transporte de electrones, lo que causa enfermedad cardíaca porque la demanda de energía del corazón es elevada. En los recién nacidos prematuros, la lactancia artificial debe contener una cantidad adecuada de cobre; la leche de vaca es inadecuada porque su contenido en cobre es bajo.

Síntesis de adenosina trifosfato: hipótesis quimiosmótica

Según la hipótesis quimiosmótica, las mitocondrias producen ATP utilizando la energía libre procedente del gradiente de protones generado durante la oxidación de NADH y FADH₂. Esta energía se describe como una **fuerza motriz de protones**, un **gradiente electroquímico** creado por el gradiente de concentración de protones y una diferencia de carga (exterior positivo) a través de la membrana mitocondrial interna. Para funcionar requiere un sistema de membrana interna que sea impermeable a los protones, excepto a través de la ATP sintasa o de otros complejos, de una forma regulada. Cuando los protones son bombeados fuera de la matriz, el espacio intermembranoso se convierte en más ácido y con mayor carga positiva que la matriz.

El complejo de la ATP sintasa (complejo V) es un ejemplo de catálisis rotatoria

Revistiendo la cara matricial interna de la membrana mitocondrial interna se encuentran miles de copias del complejo de la ATP sintasa, también denominado complejo V o F₀F₁-ATP sintasa (F, factor de acoplamiento; v. [cap. 4](#)). La ATP sintasa también se conoce como ATPasa, puesto que puede hidrolizar el ATP, la reacción preferida desde el punto de vista termodinámico. La ATP sintasa está formada por dos complejos principales ([fig. 8.11](#)). El componente de la membrana interna, denominado F₀, es el motor impulsado por protones y con una estequiometría de a , b_2 y c_{10-14} . Las subunidades c forman el anillo c , que rota en el sentido de las agujas del reloj en respuesta al flujo de protones a través del complejo. Dado que las subunidades γ y ϵ están unidas al anillo c , giran con él e inducen la aparición de grandes cambios conformacionales en los tres dímeros $\alpha\beta$. Las dos proteínas β inmovilizan el segundo complejo (F₁-ATP

sintasa).

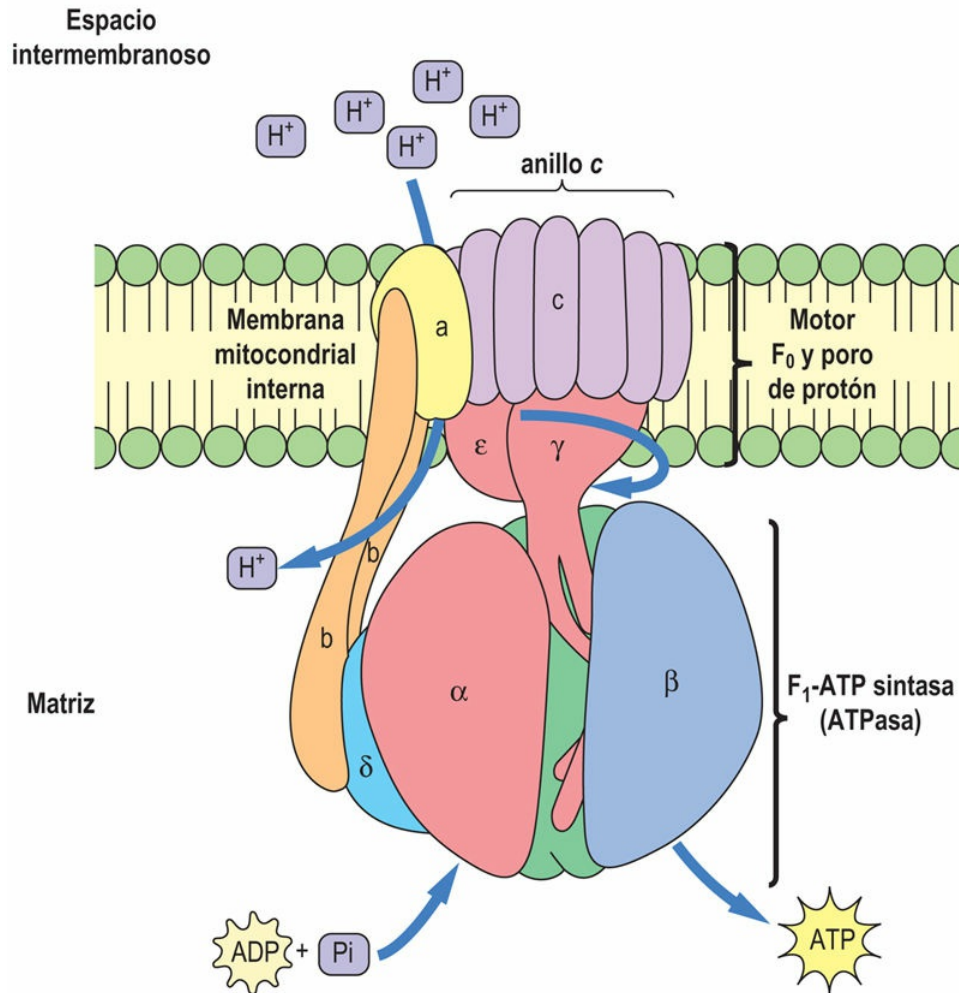


FIG. 8.11 Complejo de la ATP sintasa.

El complejo de la ATP sintasa está formado por un motor (F₀) y un generador (F₁). El poro de protones consta del anillo c y la proteína a. El componente rotatorio es la subunidad γ enroscada en espiral, que está unida a la subunidad ε y al anillo c. El componente estacionario es la unidad hexamérica α₃β₃, que es mantenida en su lugar por las proteínas δ, b y a.

F₁ tiene una estequiometría de α₃, β₃, γ, δ, ε. La parte principal de F₁ está formada por 3 dímeros αβ dispuestos como gajos de naranja, con la actividad catalítica localizada en las subunidades β. Cada

rotación de 120° de la subunidad γ induce cambios conformacionales en los dímeros de las subunidades $\alpha\beta$, de forma que los centros de fijación de nucleótidos van alternando entre tres estados: en el primero se fija ADP y P_i ; en el segundo se sintetiza ATP, y en el tercero se libera ATP, con lo que en cada vuelta se producen 3 ATP. Este mecanismo se conoce como **mecanismo de cambio de la fijación** (fig. 8.12). Sorprendentemente, la energía libre motriz de protones utilizada por la ATP sintasa no se emplea para sintetizar ATP, sino para liberarlo. Así, cuando el gradiente de protones es demasiado bajo para favorecer la liberación de ATP, este permanece fijado a la ATP sintasa y se interrumpe la síntesis de ATP. El ADP y el P_i se unen al complejo tan pronto como sale el ATP. Los dímeros $\alpha\beta$ son asimétricos, puesto que cada uno de ellos presenta una conformación diferente en cada momento. Este complejo es un motor impulsado por protones y un ejemplo de catálisis rotatoria. Para sintetizar cada ATP se requieren unos tres protones. Este complejo actúa de forma independiente respecto a la cadena de transporte de electrones. La adición de un ácido débil, como el ácido acético, a una suspensión de mitocondrias aisladas es suficiente para inducir la biosíntesis de ATP *in vitro*.

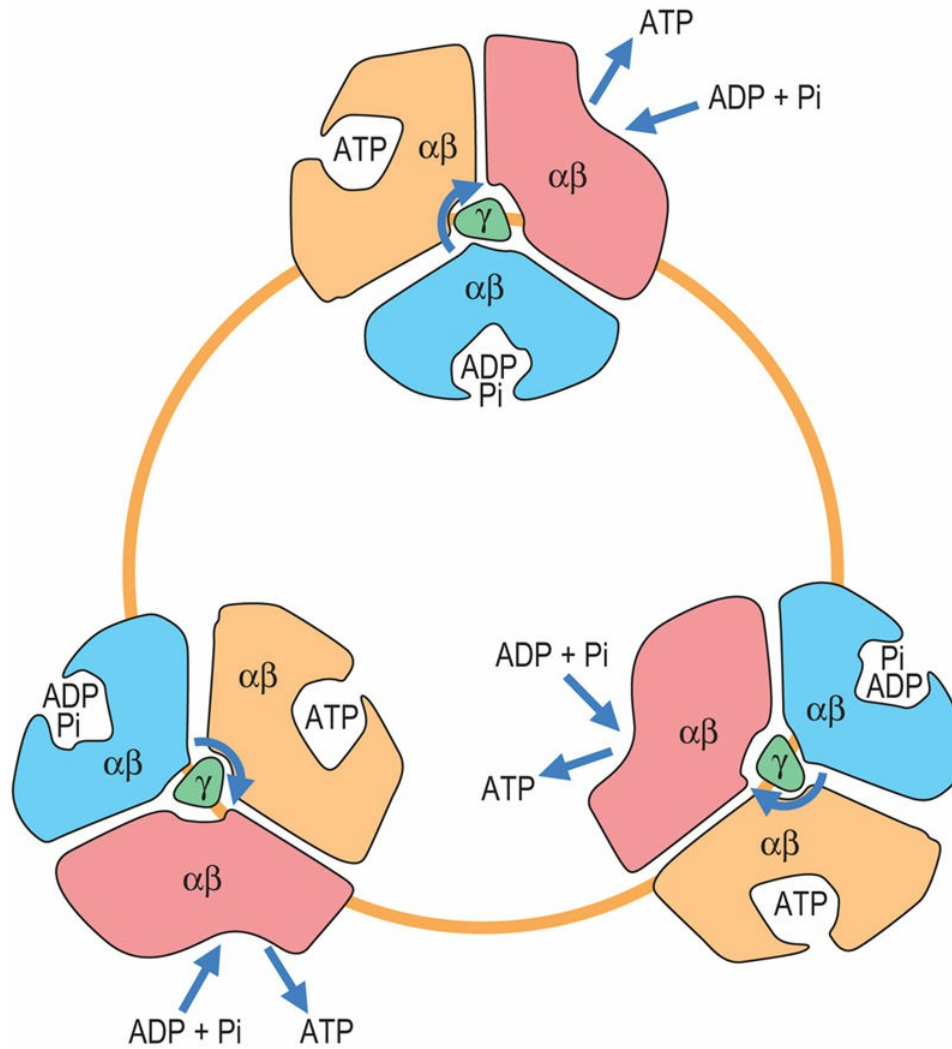


FIG. 8.12 Mecanismo de cambio de la fijación de la ATP sintasa. Empujada por los protones, la rotación de la subunidad y de la ATP sintasa induce cambios de conformación simultáneos en los tres dímeros $\alpha\beta$. Cada rotación de 120° causa la eyección de un ATP, la fijación de ADP y P_i , y la síntesis de ATP.

Relaciones P:O

La relación P:O es una medida del número de fosfatos de alta energía (es decir, de la cantidad de ATP) sintetizados por cada átomo de oxígeno consumido, o por cada mol de agua producido. La relación P:O puede calcularse a partir de los moles de ADP utilizados para sintetizar ATP y de los átomos de oxígeno captados por las mitocondrias. Por ejemplo, si se convierten 2,0 mmol de ADP en ATP

y se captan 0,5 mmol de oxígeno (1,0 miliátomos de oxígeno), la relación P:O es de 2,0. Como se ha mencionado antes, el rendimiento teórico de ATP por cada mol de NADH es de aproximadamente 7,0 moles; sin embargo, en la medición real con mitocondrias aisladas, **la relación P:O respecto a la oxidación de los metabolitos que producen NADH es de ~ 2,5 y la relación para los que producen FADH₂ es de ~ 1,5.** La energía restante disponible de la oxidación de NADH y FADH₂ se libera en forma de calor.

El «control respiratorio» es la dependencia de la captación de oxígeno por las mitocondrias según la disponibilidad de ADP

En condiciones normales, la oxidación y la fosforilación están estrechamente acopladas: los sustratos se oxidan, los electrones se transportan y el oxígeno se consume solo cuando se requiere síntesis de ATP (respiración acoplada). Por tanto, las mitocondrias en reposo consumen oxígeno a una velocidad lenta, pero que puede incrementarse enormemente añadiendo ADP ([fig. 8.13](#)). El ADP es captado por las mitocondrias y estimula la ATP sintasa, que disminuye el gradiente de protones. Entonces aumenta la respiración, puesto que son estimuladas las bombas de protones para restablecer el gradiente de protones. Cuando ocurre una depleción de ADP, se detiene la síntesis de ATP y la respiración recupera su velocidad original. Asimismo, cuando la concentración de ADP se reduce y se detiene la síntesis de ATP, la captación de oxígeno disminuye hasta su velocidad original.

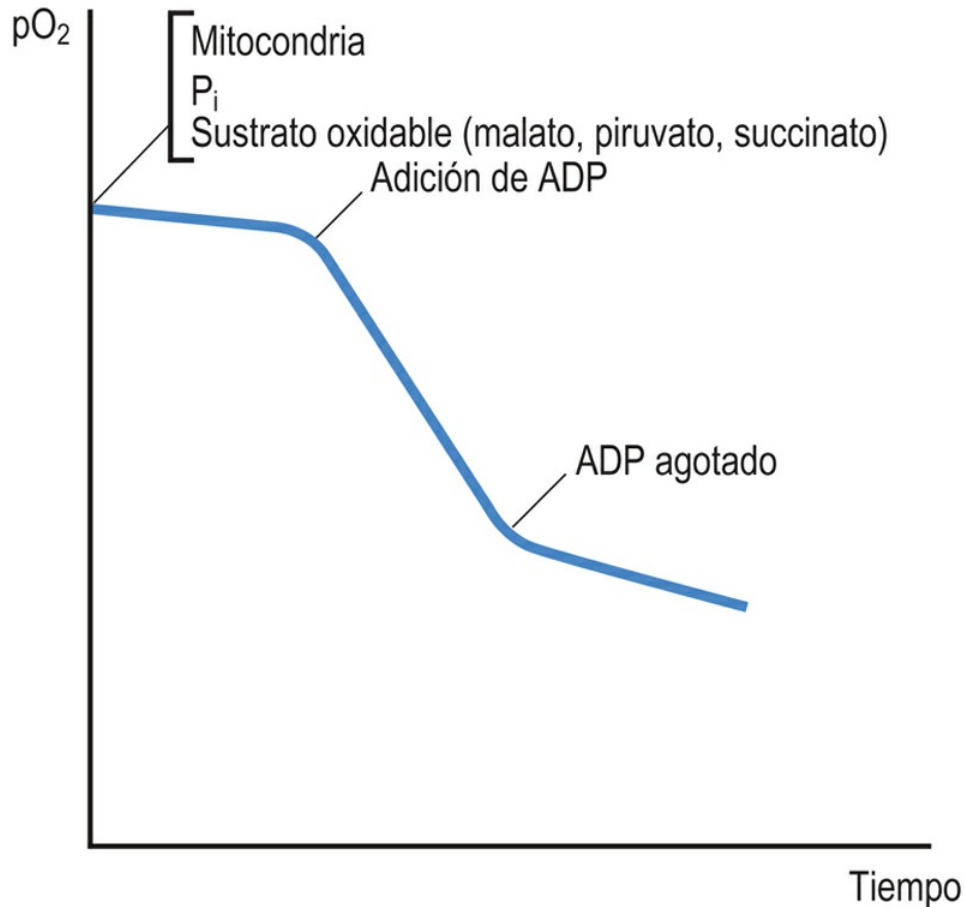


FIG. 8.13 Efecto del ADP sobre la captación de oxígeno por mitocondrias aisladas.

Este efecto puede estudiarse en un sistema aislado (sellado) con un electrodo de oxígeno y un dispositivo de registro. La gráfica muestra un registro característico de consumo de oxígeno (pO_2 , presión parcial de oxígeno) por mitocondrias normales tras la introducción de ADP.

Las mitocondrias pueden desacoplarse parcialmente si la membrana interna pierde su integridad estructural. En este caso, se dice que son «porosas», puesto que los protones pueden difundir a través de la membrana interna sin necesitar la ATP sintasa. Esto ocurre si se tratan mitocondrias aisladas con detergentes suaves que rompen la membrana interna, o bien si han estado almacenadas durante mucho tiempo. Se dice que estas mitocondrias están «desacopladas»; la oxidación sucede sin producción de ATP y las mitocondrias desacopladas pierden el control respiratorio porque los protones bombeados por la cadena de electrones evitan la ATPasa y se vierten de forma no productiva de nuevo en la matriz. La relación P:O

se reduce bajo estas condiciones.

El mecanismo del control respiratorio depende de la necesidad de fijación del ADP y el Pi al complejo de la ATP sintasa; en ausencia de ADP y Pi, los protones no pueden entrar en la mitocondria a través de este complejo y el consumo de oxígeno disminuye notablemente, porque las bombas de protones no pueden bombear protones contra una presión alta de protones en sentido contrario. Esto sucede porque la energía libre de las reacciones de transporte de electrones es suficiente para generar un gradiente de pH de solo unas 2 unidades a través de la membrana. Si el gradiente de pH no puede descargarse para producir ATP, se establece el gradiente de dos unidades de pH y las bombas se estancan y quedan en un punto muerto. La cadena de transporte de electrones se reduce y disminuye la oxidación de sustratos y el consumo de oxígeno. Una pequeña actividad física, con consumo de ATP y formación de ADP y Pi, abre los canales de la ATPasa, descargando el gradiente de protones y activando la cadena de transporte de electrones y el consumo de combustible y oxígeno. A nivel corporal global, durante el ejercicio físico respiramos más deprisa para aportar el oxígeno adicional necesario para el aumento de la fosforilación oxidativa.

Desacoplantes

Los desacoplantes y las proteínas desacopladoras son termogénicos

Los desacoplantes de la fosforilación oxidativa transportan de nuevo los protones al interior de las mitocondrias y hacen desaparecer el gradiente de protones sin intervención de la ATP sintasa. Los desacoplantes estimulan la respiración y la producción de calor, porque el sistema intenta restablecer el gradiente de protones oxidando más combustible y bombeando más protones hacia el exterior de las mitocondrias. **Los desacoplantes suelen ser compuestos hidrofóbicos y bases o ácidos débiles, con un pK_a cercano al pH 7.** El desacoplante clásico, 2,4-dinitrofenol (DNP;

fig. 8.14), está protonado en disolución en el lado externo, más ácido, de la membrana mitocondrial interna. A causa de su carácter hidrofóbico, puede difundir libremente a través de la membrana mitocondrial interna. Cuando llega a la matriz mitocondrial, encuentra un pH más básico y se libera el protón, descargándose así efectivamente el gradiente de pH. Otros desacoplantes son algunos conservantes y algunos antimicrobianos, como pentaclorofenol y *p*-cresol.

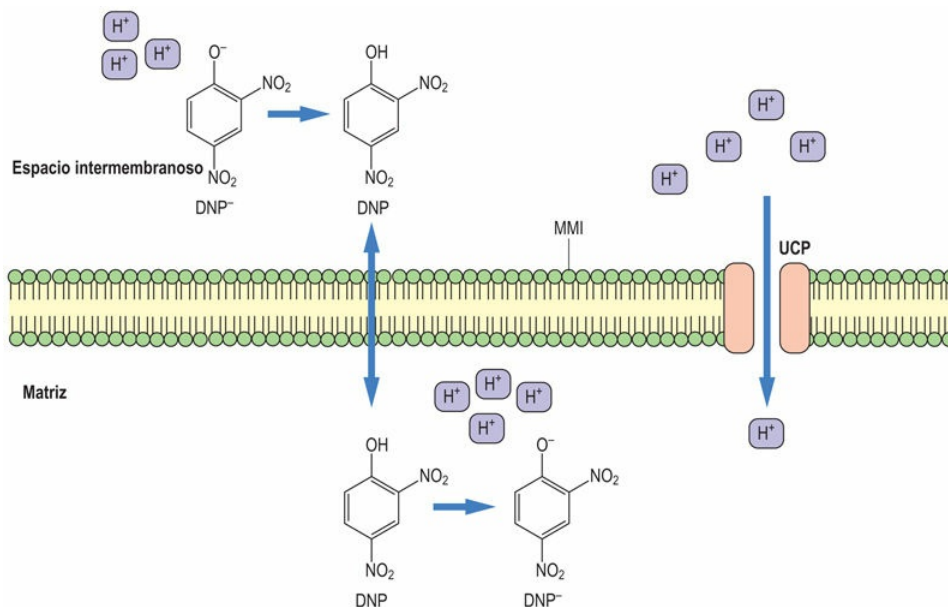


FIG. 8.14 Transporte de protones por desacoplantes.

Los desacoplantes transportan protones al interior de la mitocondria, eliminando así el gradiente de protones. El 2,4-dinitrofenol (DNP) es un ejemplo de desacoplante exógeno. Las proteínas desacoplantes (UCP) son desacoplantes endógenos localizados en la membrana mitocondrial interna que están regulados por hormonas. El gradiente debido a protones y otros factores constituye el potencial de membrana mitocondrial (PMM), que se expresa en milivoltios (mV).
MMI, membrana mitocondrial interna.

Proteínas desacoplantes (UCP)

Según la hipótesis quimiosmótica, la membrana mitocondrial interna está topológicamente cerrada. Sin embargo, los protones también

pueden ser transportados desde el espacio intermembranoso a la matriz mitocondrial por vías distintas al complejo de la ATP sintasa y los transportadores de membrana interna. Actualmente, se cree que gran parte del metabolismo basal se debe principalmente a unos componentes de la membrana interna, las denominadas proteínas desacoplantes (UCP, *uncoupling proteins*). La primera de estas proteínas que se descubrió fue la proteína desacoplante 1 (UCP1), conocida antiguamente como **termogenina**, que se encuentra de modo exclusivo en la **grasa parda**, que debe su color pardo a su elevado contenido en mitocondrias. La única función de la UCP1 es proporcionar calor corporal durante el estrés por frío en los animales jóvenes y algunos adultos (y puede inducirse por una exposición a un frío moderado). Esto se consigue desacoplando el gradiente de protones, lo que permite el transporte de protones sin pasar por la ATPasa, generando así calor (termogénesis) en lugar de ATP. Las proteínas desacoplantes se expresan a altas concentraciones en animales en hibernación, lo que les permite mantener la temperatura corporal sin movimiento ni ejercicio.

El genoma humano expresa otras 4 proteínas desacoplantes: UCP2, UCP3, UCP4 y UCP5. Mientras que UCP1 es exclusiva de la grasa parda, UCP2 se expresa de modo ubicuo, UCP3 se expresa principalmente en el músculo esquelético y UCP4 y UCP5 se expresan en el cerebro. Con la excepción de UCP1, no se conocen bien las funciones fisiológicas de estas proteínas; sin embargo, podrían tener gran importancia para conocer mejor trastornos y enfermedades como la diabetes, la obesidad, el cáncer, las enfermedades del tiroides y el envejecimiento. Como desacopladoras, estas proteínas se han relacionado con diversas funciones fundamentales. Por ejemplo, existen indicios de que la obesidad induce la síntesis de UCP2 en las células β del páncreas. Esto podría tener importancia en la disfunción de las células β observada en la diabetes tipo 2, puesto que disminuye la concentración intracelular de ATP, necesaria para la secreción de insulina. Se ha demostrado que en la rata, la hormona tiroidea (T_3) favorece la síntesis de UCP3 en el músculo esquelético, estimulando así la termogénesis. Por supuesto, la fiebre inducida por la infección

por microorganismos se debe probablemente al desacoplamiento causado por estas proteínas.

Inhibidores del metabolismo oxidativo

Inhibidores del sistema de transporte de electrones

Los inhibidores del transporte de electrones inhiben de modo selectivo los complejos I, III o IV, interrumpiendo así el flujo de electrones a lo largo de la cadena respiratoria. Se interrumpen así la bomba de protones, la síntesis de ATP y la captación de oxígeno. En la práctica médica habitual es frecuente encontrarse con varios inhibidores venenosos fácilmente asequibles, como el antidiabético metformina, que a concentraciones elevadas inhibe el complejo I. Como la metformina no se metaboliza, sino que se elimina mediante secreción tubular renal, los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de acidosis láctica inducida por metformina (MALA, *metformin-associated lactic acidosis*) en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal. Debe señalarse que los defectos genéticos en los componentes de la cadena respiratoria a menudo simulan los efectos de estos inhibidores y provocan una acidosis láctica, al existir una mayor dependencia de la glucólisis para producir ATP (v. [cap. 10](#)).

La rotenona inhibe el complejo I (NADH-Q reductasa)

La rotenona, un insecticida de uso común, y algunos barbitúricos (p. ej., amital) inhiben el complejo I. Puesto que el malato y el lactato son oxidados por NAD^+ , la rotenona disminuirá su oxidación. Sin embargo, los sustratos que generan FADH_2 aún pueden ser oxidados, porque se omite el paso por el complejo I y los electrones se donan a la ubiquinona desde el FADH_2 . La adición de ADP a una suspensión de mitocondrias suplementada con malato y fosfato ([fig. 8.15](#)) estimula notablemente la captación de oxígeno a medida que ocurre la síntesis de ATP. Asimismo, la rotenona inhibe notablemente la captación de oxígeno; sin embargo, cuando se añade succinato recomienzan la

síntesis de ATP y el consumo de oxígeno hasta que se agota el aporte de ADP. La inhibición del complejo I por la rotenona causa la reducción de todos los componentes previos al punto de inhibición, dado que no pueden ser oxidados, mientras que después del punto de inhibición se oxidan por completo. Este es el denominado **punto de cruce**, que puede determinarse mediante espectrofotometría, ya que la absorción de la luz por los componentes de la cadena respiratoria cambia según su estado redox. Este tipo de análisis se utilizó para definir la secuencia de componentes en la cadena respiratoria.

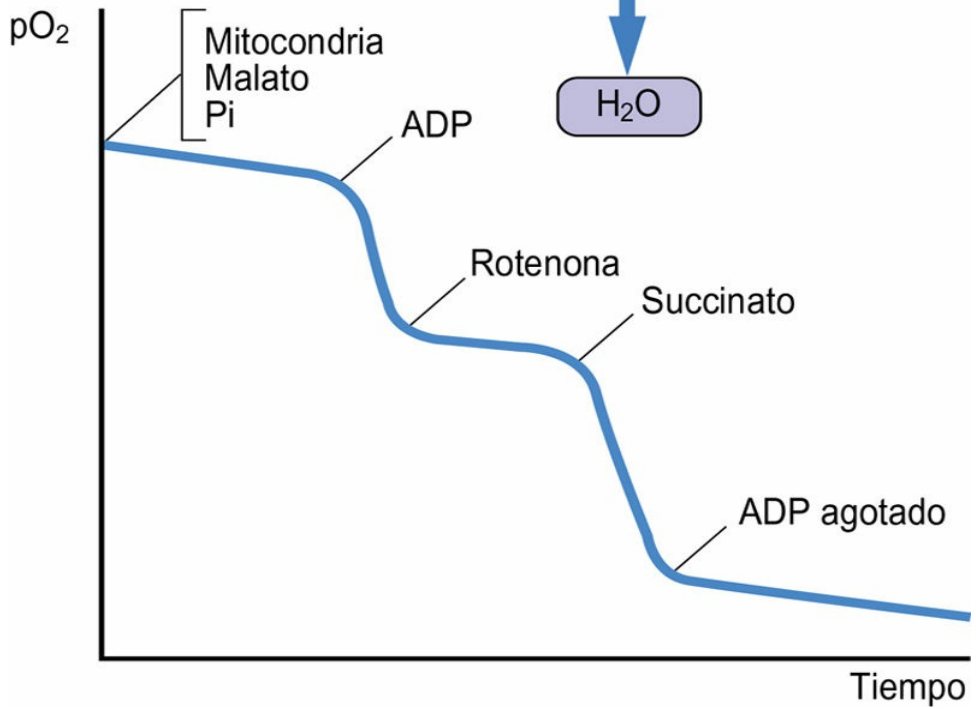
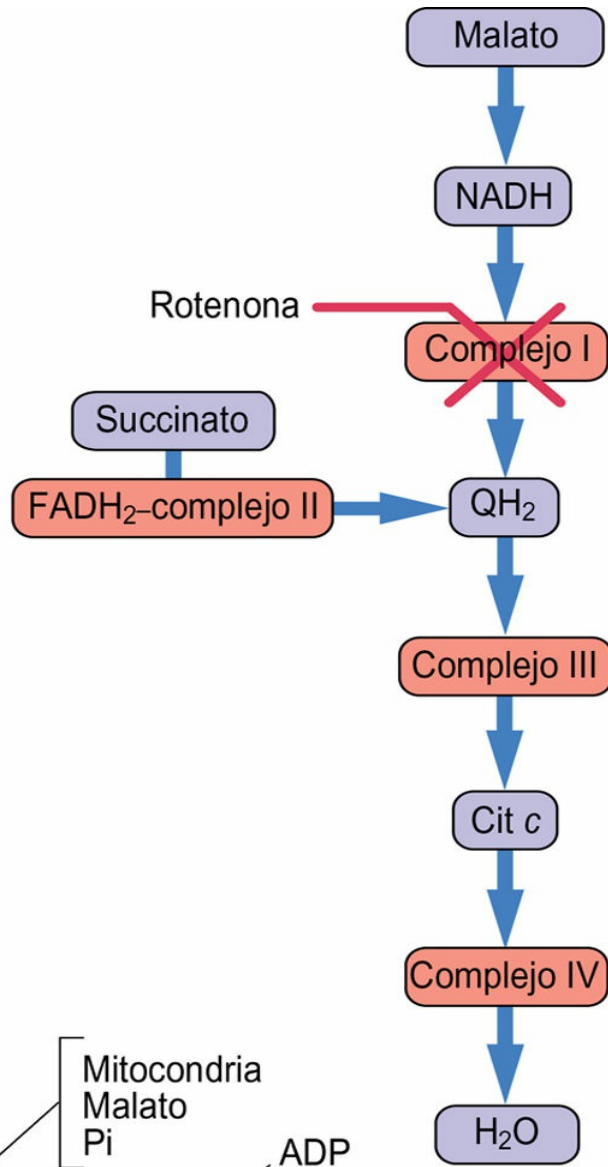


FIG. 8.15 Inhibición del complejo I.

Inhibidores como la rotenona inhiben la captación de oxígeno por las mitocondrias cuando se oxidan sustratos productores de NADH.

La antimicina A inhibe el complejo III (QH₂-citocromo c reductasa)

La inhibición del complejo III por la **antimicina A** impide la transmisión al citocromo *c* de electrones procedentes del complejo I o bien de flavoproteínas que contengan FADH₂. En este caso, los componentes que preceden al complejo III se reducen por completo, y los posteriores se oxidan. La curva de captación de oxígeno ([fig. 8.16](#)) muestra que la antimicina A inhibe la estimulación de la respiración por el ADP, pero la adición de succinato no contrarresta la inhibición. El ácido ascórbico puede reducir el citocromo *c*, y la adición de ácido ascórbico restablece la respiración, lo que demuestra que la antimicina A no afecta al complejo IV.

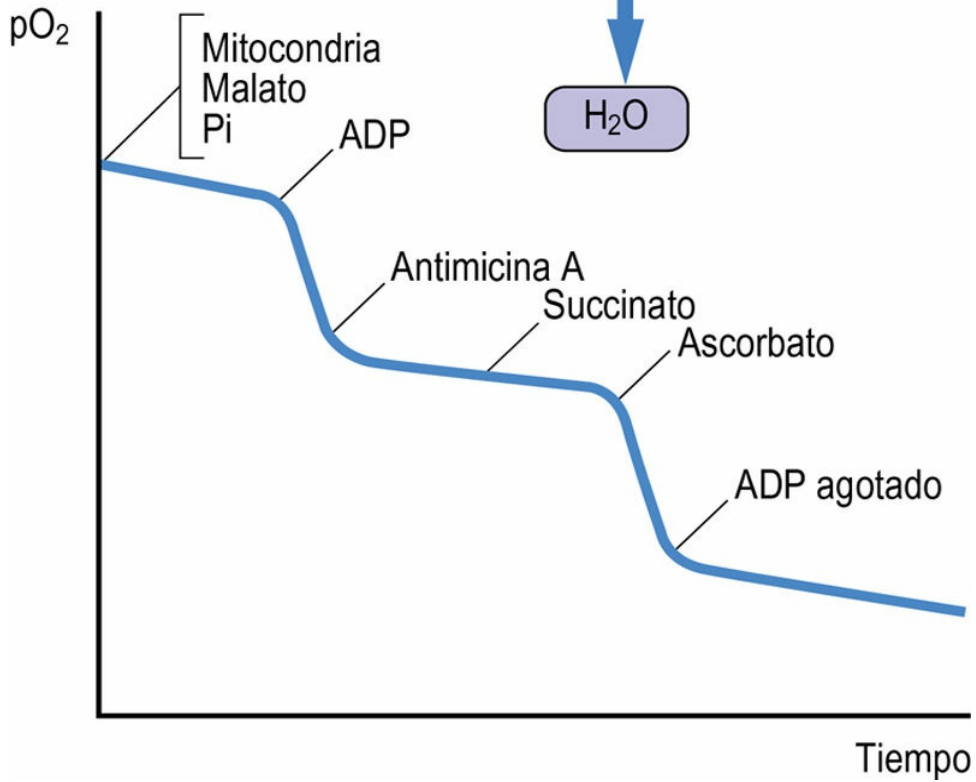
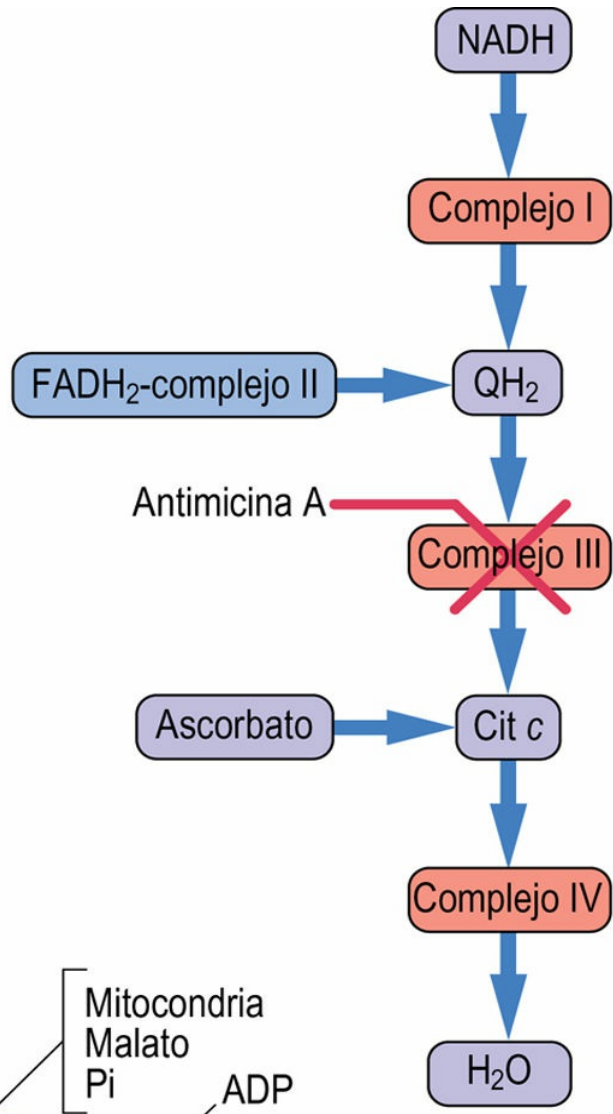


FIG. 8.16 Inhibición del complejo III por antimicina.

La antimicina A inhibe el complejo III mediante el bloqueo de la transferencia de electrones desde el complejo I y de flavoproteínas como el complejo II.

El cianuro y el monóxido de carbono inhiben el complejo IV

La azida (N_3^-), el cianuro (CN^-) y el monóxido de carbono (CO) inhiben el complejo IV (citocromo *c* oxidasa; [fig. 8.17](#)). Dado que el complejo IV es el que pone fin a la cadena de transporte de electrones, su inhibición es fundamental. Todos los componentes que preceden al complejo IV se reducen, el oxígeno no puede reducirse, ninguno de los complejos es capaz de bombear protones y no se sintetiza ATP. No hay gradiente de protones, por lo que no tienen efecto alguno los desacoplantes, como el DNP. El cianuro y el monóxido de carbono también se fijan a la hemoglobina, bloqueando la unión y el transporte de oxígeno (v. [cap. 5](#)). En estas intoxicaciones se altera la capacidad de transporte de oxígeno y también la capacidad de síntesis de ATP. En el tratamiento de este tipo de intoxicaciones se administra oxígeno.

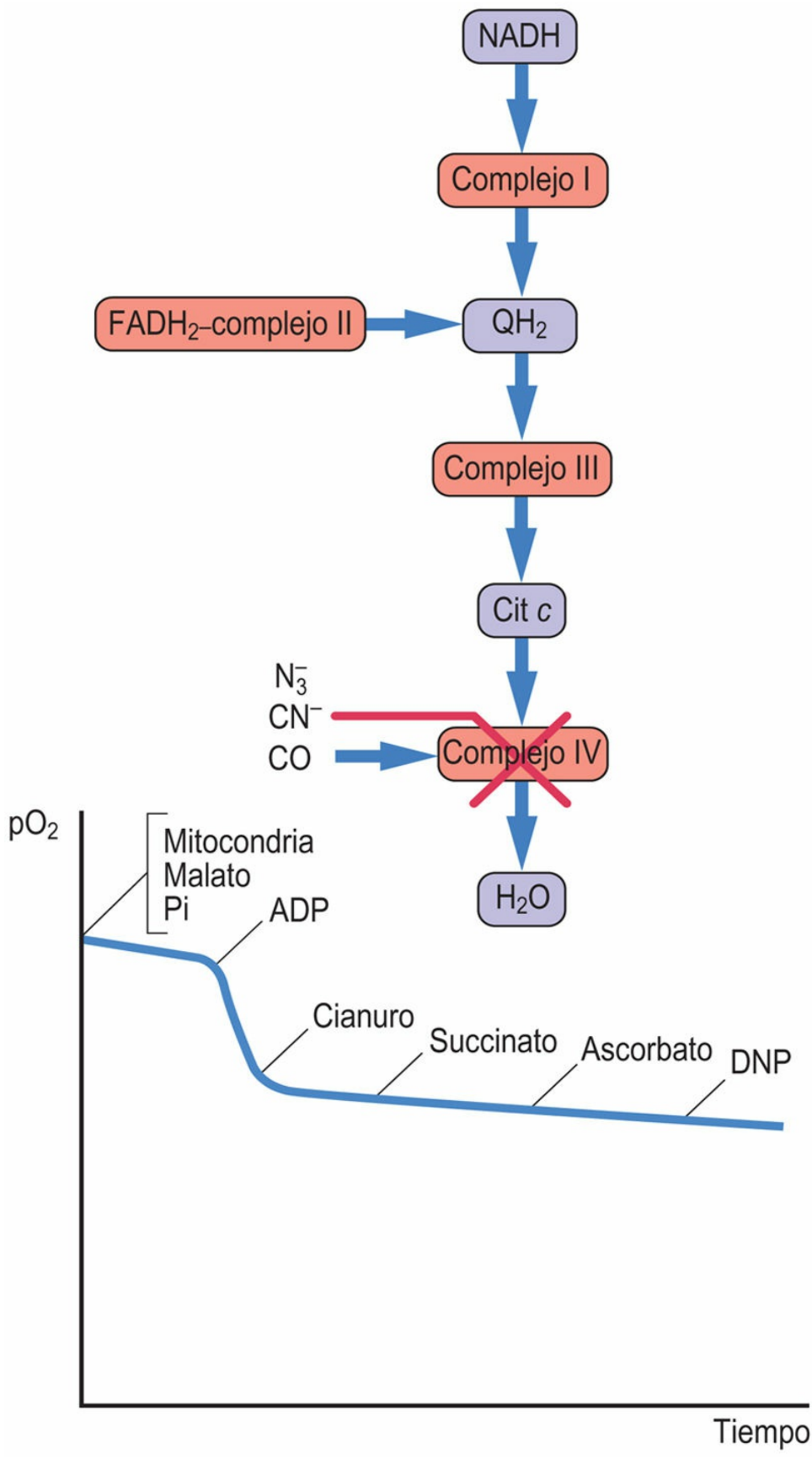


FIG. 8.17 Inhibición del complejo IV.

La inhibición del complejo IV interrumpe la transferencia de electrones en el paso final de la cadena de transporte de electrones. Los electrones no pueden transferirse al oxígeno y se detiene la síntesis de ATP.

La oligomicina inhibe la ATP sintasa

La oligomicina inhibe la respiración; no obstante, y a diferencia de los inhibidores del transporte de electrones, no es un inhibidor directo de este sistema, sino que inhibe el canal de protones de la ATP sintasa. Provoca una acumulación de protones en el exterior de la mitocondria, ya que el sistema de bombeo de protones está aún intacto, pero el canal de protones está bloqueado. Este aspecto puede ilustrarse viendo lo que ocurre al añadir el desacoplante DNP tras inhibir con oligomicina la captación de oxígeno: el DNP suprime el gradiente de protones y estimula la captación de oxígeno a medida que el sistema de transporte de electrones intenta restablecer el gradiente ([fig. 8.18](#)).

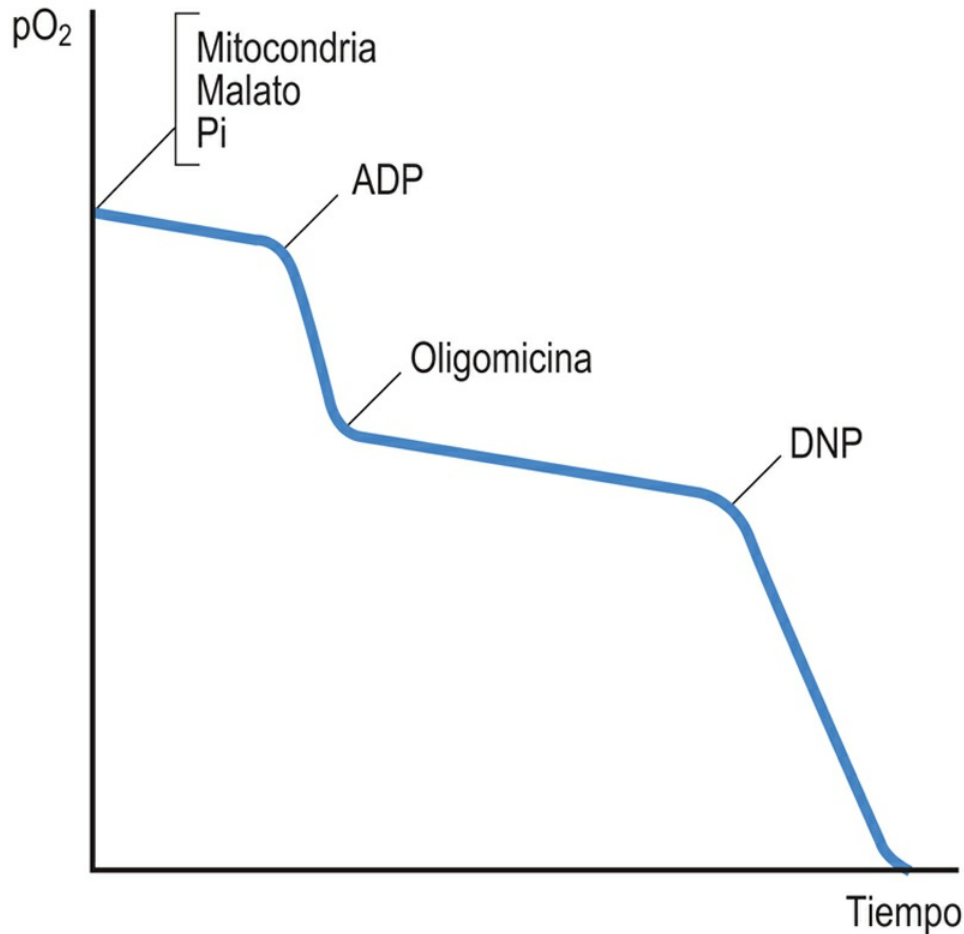


FIG. 8.18 Inhibición de la captación de oxígeno por la oligomicina.

La oligomicina inhibe la captación de oxígeno en las mitocondrias que sintetizan ATP. En las mitocondrias acopladas, la oligomicina inhibe la ATP sintasa y la captación de oxígeno. Sin embargo, después de la inhibición por oligomicina, el 2,4-dinitrofenol (DNP) estimula la captación de oxígeno, con lo que se elimina así el gradiente de protones.

Inhibidores de la ADP-ATP translocasa

Aunque la mayor parte del ATP se sintetiza en la mitocondria, se utiliza en las reacciones de biosíntesis en el citosol. Una ADP-ATP translocasa mitocondrial, que representa cerca del 10% de las proteínas presentes en la membrana mitocondrial interna, se encarga de intercambiar el ATP mitocondrial recién sintetizado y el ADP gastado del citosol (v. [fig. 8.3](#)). Esta translocasa puede ser inhibida por

plantas poco frecuentes y toxinas del moho, como el **ácido bongkrékico** y el **atractilósido**. Sus efectos son similares a los de la oligomicina *in vitro*, de modo que se establece un gradiente de protones y se interrumpe el transporte de electrones, aunque, igual que sucede con la oligomicina, la respiración puede ser reactivada por desacoplantes.

Regulación de la fosforilación oxidativa

Control respiratorio y regulación por retroalimentación

El ADP es el regulador clave de la retroalimentación en la fosforilación oxidativa

El mecanismo de control de la respiración más antiguo y simple que se conoce depende del aporte de ADP. Se basa en el hecho de que, cuando se añade ADP a mitocondrias aisladas, el ADP estimula la respiración y la síntesis de ATP. Cuando el ADP ha sido convertido completamente en ATP, la respiración recupera su frecuencia inicial. La fosforilación oxidativa también está estrechamente acoplada a vías fundamentales como la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (v. [caps. 9, 10 y 11](#)) por medio de mecanismos reguladores de la retroalimentación. Las relaciones NADH/NAD y ATP/ADP tienen un efecto de retroalimentación sobre enzimas fundamentales, controlando así el flujo de combustible a las mitocondrias. Dado que la fosforilación oxidativa depende del aporte de FADH_2 , NADH, ADP y P_i , así como de la relación ATP/ADP, de la magnitud del potencial de membrana, de factores desacoplantes y factores hormonales, sus modos de regulación son claramente complejos.

Regulación mediante modificación covalente y efectores alostéricos (ADP-ATP)

El principal objetivo en la regulación de la fosforilación oxidativa parece ser el complejo IV. En respuesta a la acción hormonal, este complejo es fosforilado por la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA) y desfosforilado por una proteína fosfatasa estimulada por Ca^{2+} (v. [cap. 12](#)). La fosforilación permite la regulación alostérica por la relación entre ATP y ADP. Un valor alto de la relación ATP/ADP

inhibe la fosforilación oxidativa y un valor bajo la estimula. Se cree que normalmente el complejo está fosforilado e inhibido por el ATP. Con concentraciones altas de Ca^{2+} , como en el músculo durante el ejercicio físico (v. [cap. 37](#)), la enzima se desfosforila, la inhibición por el ATP se anula y su actividad está muy estimulada, por lo que aumenta la producción de ATP. A partir de la observación de que en la diabetes tipo 2 disminuye la producción de ATP cuando se fosforila la subunidad β de la ATP sintasa, se ha propuesto que este complejo también está regulado por fosforilación-desfosforilación.

Regulación por hormonas tiroideas

En las mitocondrias, las hormonas tiroideas actúan a dos niveles. En las ratas, la T_3 estimula la síntesis de UCP2 y UCP3, que pueden desacoplar el gradiente de protones, pero esto no se ha documentado en seres humanos. Además, en el lado de la matriz mitocondrial, T_2 se fija al complejo IV, lo que induce un *slip* en la citocromo *c* oxidasa. El término *slip* indica que el complejo IV bombea menos protones por cada electrón transportado a través del complejo, aumentando así la termogénesis. La acción de la T_3 podría explicar en parte los efectos termogénicos a largo plazo de las hormonas tiroideas y la acción de T_2 podría explicar sus efectos a corto plazo (v. también [cap. 27](#)).

Poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM)

El PTPM, localizado en la membrana mitocondrial interna, es un poro no selectivo que constituye un factor crucial en la muerte celular. Normalmente está cerrado, pero se abrirá cuando las células se recuperan por reperfusión después de un período de isquemia (**lesión por reperfusión isquémica, LRI**; v. [cap. 42](#)), de modo que moléculas pequeñas abandonarán la matriz mitocondrial. Actualmente se considera que la apertura del PTPM es un rasgo clave de la LRI, en la que el daño celular es mayor que el producido exclusivamente por la isquemia. En respuesta a la LRI se produce una cascada de reacciones

que finalizan en la apoptosis, necrosis y muerte celular.

La isquemia, como la que se observa en los infartos de miocardio, suele deberse al bloqueo del flujo sanguíneo en una arteria coronaria por un coágulo. Pueden administrarse sustancias que destruyen el coágulo, como estreptocinasa, para disolverlo y reperfundir a las células isquémicas. Sin embargo, si el estado de isquemia ha sido prolongado antes de administrar el trombolítico, puede producirse la muerte como consecuencia de la lesión por reperusión y la apertura del PTPM. Esto sucede con suma frecuencia en los pacientes que padecen un infarto de miocardio. Algunos fármacos, como la ciclosporina A, inhiben la apertura del PTPM y pueden proteger a las células de la necrosis o la apoptosis tras la administración de un trombolítico.

Aprendizaje activo

1. Repasar la información más reciente relativa a las diferencias entre la grasa parda y la grasa beis, así como sus funciones en lactantes y adultos.
2. Comparar el motor molecular de la ATPasa mitocondrial con los motores moleculares de otras vías extramitocondriales.
3. La ubiquinona se vende sin receta médica como suplemento alimenticio, pero no está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense para el tratamiento de ninguna enfermedad. Repasar las vías de la biosíntesis de la ubiquinona, la función de las fuentes dietéticas y endógenas de esta coenzima y la utilidad de los suplementos de ubiquinona.
4. Repasar las publicaciones recientes sobre la temperatura de las mitocondrias. Comentar el flujo de calor en el cuerpo y explicar por qué nos sentimos incómodos en presencia de una temperatura ambiente alta (37 °C), sobre todo en condiciones de humedad elevada.

Resumen

- El sistema de transporte de electrones está formado por complejos de transportadores de electrones que se localizan en la membrana mitocondrial interna.
- La oxidación de combustibles lleva a la producción de los nucleótidos reducidos NADH y FADH₂, y cuatro flavoproteínas importantes donan electrones a la ubiquinona, el primer miembro de la vía común del transporte de electrones.
- La energía obtenida a partir de la conducción de los electrones a través del sistema de transporte de electrones es utilizada por tres de los complejos para bombear protones hacia el espacio intermembranoso, creándose así un gradiente electroquímico o fuerza motriz de protones.
- El gradiente de protones se emplea para que la ATP sintasa sintetice ATP por catálisis rotatoria, además de para el transporte de intermediarios metabólicos a través de la membrana interna.
- Numerosas toxinas pueden alterar gravemente el sistema de transporte de electrones, la ATP sintasa y la translocasa que intercambia ATP y ADP a través de la membrana mitocondrial interna.
- La velocidad de producción de ATP por el sistema de transporte de electrones está regulada por la modulación del gradiente de protones, por modificación alostérica y fosforilación-desfosforilación y por las hormonas tiroideas.
- En la membrana mitocondrial interna hay al menos 5 proteínas desacoplantes (UCP) con distribuciones tisulares específicas que regulan el potencial de membrana, el gasto energético y la termogénesis.
- Algunos trastornos y enfermedades crónicas, como la diabetes, el cáncer, la obesidad y el envejecimiento, presentan relaciones

metabólicas con la desregulación de la fosforilación oxidativa a través de efectos sobre el sistema de transporte de electrones y la ATP sintasa.

- La integridad de la mitocondria y de las células puede alterarse por la lesión de reperfusión isquémica y por la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, conduciendo a la muerte y al daño tisular.

Lecturas recomendadas

- Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, et al. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1857:1079–1085.
- Giachin G, Bouverot R, Acajjaoui S, et al. Dynamics of human mitochondrial complex I assembly: Implications for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Molecular Bioscience*. 2016;22(3):43.
- Kwong JQ, Molkentin JD. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart. *Cell Metabolism*. 2015;21:206–214.
- Lapiente-Brun E, Moreno-Loshuertos R, Acín-Pérez R, et al. Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. *Science*. 2013;340:1567–1570.
- Picard M, Taivassalo T, Gousspillou G, et al. Mitochondria: Isolation, structure and function. *Journal of Physiology*. 2011;589:4413–4421.
- Pinadda V, Halestrap AP. The roles of phosphate and the phosphate carrier in the mitochondrial permeability transition pore. *Mitochondrion*. 2012;12:120–125.
- Ruiz-Meana M, Fernandez-Sanz C, Garcia-Dorado D. The SR-mitochondria interaction: A new player in cardiac pathophysiology. *Cardiovascular Research*. 2010;88:30–39.
- Shanbhag R, Shi G, Rujiviphat J, et al. The emerging role of proteolysis in mitochondrial quality control and the etiology of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2012;2012:382175. doi: 10.1155/2012/382175.
- Zhu J, Vinothkumar KR, Hirst J. Structure of mammalian respiratory complex I. *Nature*. 2016;536:354–358.

Páginas web de interés

Películas:

ATP sintasa: <http://www.youtube.com/watch?v=PjdPTY1wHdQ>

Animaciones:

ATP sintasa:

<http://vcell.ndsu.nodak.edu/animations/atpgradient/in>

Centro virtual de animaciones de la célula:

<http://vcell.ndsu.nodak.edu/animations/home.htm>

Otros recursos:

Control del tratamiento con metformina:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformati>

Bioenergética:

<http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/oxphos/>

Red de enfermedades mitocondriales infantiles:

<http://www.cmdn.org.uk/>

Fundación para las enfermedades mitocondriales:

<http://www.umdf.org/>

Abreviaturas

ADN_{mt} ADN mitocondrial

ATP Adenosina trifosfato

BMR Metabolismo basal

DNP Dinitrofenol

EIM Espacio intermembranoso

FAD Flavina adenina dinucleótido

FMN Flavina mononucleótido

LRI Lesión por reperfusión isquémica

MET Equivalente metabólico

MME Membrana mitocondrial externa

MMI Membrana mitocondrial interna

NAD(H) Nicotinamida adenina dinucleótido

R Constante de los gases ideales

RMR Metabolismo en reposo

TIM Translocasa de la membrana mitocondrial interna

TOM Translocasa de la membrana mitocondrial externa

UCP Proteína desacoplante

CAPÍTULO 9

Metabolismo anaerobio de los hidratos de carbono en el eritrocito

John W. Baynes

Resumen

La glucólisis es la vía central del metabolismo de la glucosa y se ha conservado a lo largo de la evolución en todas las células que utilizan hidratos de carbono para el metabolismo energético. La glucólisis es una vía lineal que consta de 10 reacciones enzimáticas que tienen lugar en el compartimento citosólico y que convierte la glucosa, un azúcar de seis carbonos, en dos moléculas de piruvato, un compuesto de tres carbonos. No solo es una fuente de energía, sino que, además, los intermediarios de la glucólisis también actúan como puntos de partida para muchas otras vías celulares conectadas con el metabolismo de los aminoácidos, los ácidos nucleicos y los lípidos. La glucólisis se presenta desde la perspectiva del eritrocito, que es la única célula del organismo que depende exclusivamente de la glucólisis para su metabolismo energético. En este capítulo se describen las enzimas, los intermediarios y la regulación de la glucólisis, y finaliza con la presentación de la vía de las pentosas fosfato, que es una derivación de la glucólisis que produce NADPH, muy importante para la protección antioxidante y para reacciones de biosíntesis, así como ribosa y desoxirribosa para la síntesis de nucleótidos, ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN).

Palabras clave

Características de las enzimas reguladoras
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Eritrocito
Fermentación
Fosfofructocinasa
Fosforilación a nivel del sustrato
Glucólisis anaerobia
Glutación
Vía de las hexosas monofosfato
Vía de las pentosas fosfato

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Esquematizar la secuencia de reacciones de la glucólisis anaerobia, la vía central del metabolismo de los hidratos de carbono en todas las células.
- Resumir la energética de la glucólisis anaerobia, incluidas las reacciones que intervienen en la utilización y formación de ATP, y el rendimiento

neto de ATP durante la glucólisis.

- Identificar el principal punto de regulación alostérica de la glucólisis y el mecanismo de regulación de esta enzima.
 - Identificar las etapas de la glucólisis que representan el uso de las reacciones acopladas para impulsar los procesos termodinámicamente desfavorables, incluida la fosforilación a nivel del sustrato.
 - Explicar las distintas funciones de la vía de las pentosas fosfato en los eritrocitos y en las células nucleadas.
 - Describir la función de la glucólisis anaerobia en el desarrollo de la caries dental.
 - Explicar por qué la glucólisis es esencial para las funciones del glóbulo rojo normal, incluidas las consecuencias de las deficiencias en enzimas glucolíticas y el papel de la glucólisis en la adaptación a la altitud elevada.
 - Explicar el origen de la anemia hemolítica inducida por fármacos en personas con deficiencia en G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
-

Introducción

La glucólisis es la vía central del metabolismo de la glucosa en todas las células

La glucosa es el hidrato de carbono más importante en la Tierra, y el esqueleto y la unidad monomérica de la celulosa y del almidón. Asimismo, es el único combustible que es utilizado por todas las células de nuestro cuerpo. Todas estas células, incluso los microorganismos de nuestros intestinos, comienzan el metabolismo de la glucosa mediante una vía denominada glucólisis, nombre que relaciona hidrato de carbono (gluco) y partición (lisis). La glucólisis está catalizada por enzimas citosólicas solubles y es la vía metabólica ubicua y central en el metabolismo de la glucosa. El eritrocito, más conocido como glóbulo rojo, es singular entre todas las células del organismo, pues emplea la glucosa y la glucólisis como su única fuente de energía. Por ello, el eritrocito es un modelo útil para la introducción a la glucólisis.

El piruvato, un ácido carboxílico de 3 carbonos, es el producto final de la glucólisis anaerobia: por cada mol de glucosa se forman 2 moles de piruvato

En las células con mitocondrias y metabolismo oxidativo, el piruvato se convierte completamente en CO_2 y H_2O : en este contexto la glucólisis se denomina **glucólisis aerobia**. En los eritrocitos, que carecen de mitocondrias y de metabolismo oxidativo, el piruvato se reduce a ácido láctico, un hidroxiaácido de 3 carbonos producto de la **glucólisis anaerobia**. Cada mol de glucosa proporciona 2 moles de lactato que a continuación se excretan a la sangre. Dos moléculas de ácido láctico contienen exactamente el mismo número de carbonos, hidrógenos y oxígenos que una molécula de glucosa ([fig. 9.1](#)); sin embargo, existe suficiente energía libre disponible a partir de la escisión y reagrupación de la molécula de glucosa como para producir

2 moles de adenosina trifosfato (ATP) por cada mol de glucosa convertida en lactato. El eritrocito utiliza la mayoría de este ATP para mantener los gradientes electroquímicos e iónicos a través de su membrana plasmática.

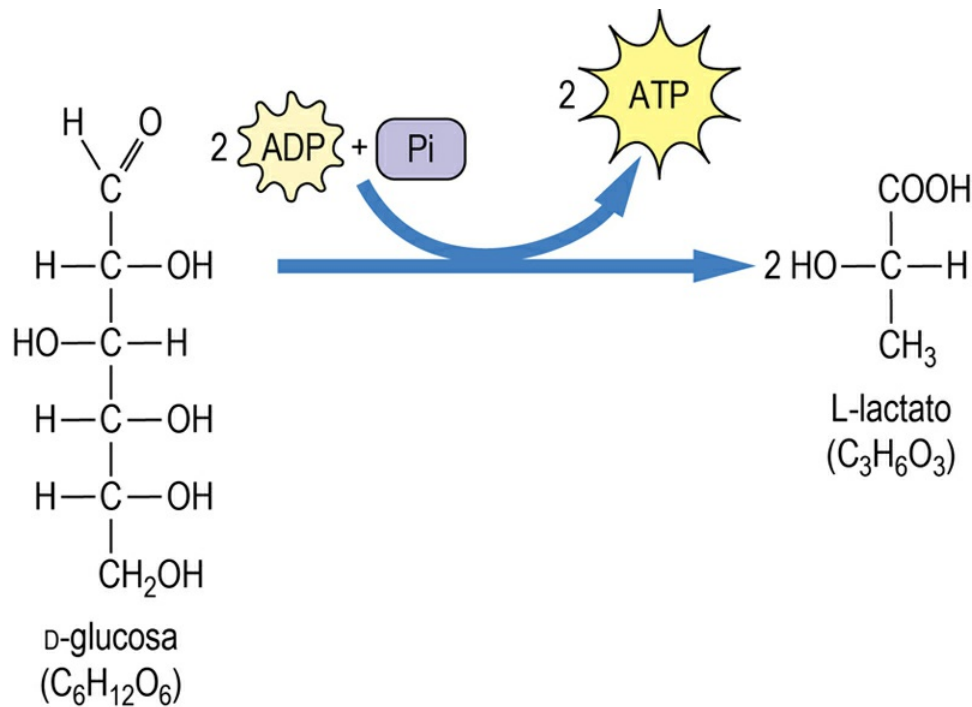


FIG. 9.1 Conversión de glucosa a lactato durante la glucólisis anaerobia.

Un mol de glucosa se convierte en 2 moles de lactato durante la glucólisis anaerobia. En esta vía no se consume oxígeno ni se produce CO_2 . Hay un rendimiento neto de 2 moles de ATP por cada molécula de glucosa convertida en lactato.

En el eritrocito, el 10-20% del intermediario glucolítico, 1,3-bisfosfoglicerato, es desviado a la síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato (también conocido como 2,3-difosfoglicerato o 2,3-DPG), un regulador alostérico de la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el O_2 (v. [cap. 5](#)). La **vía de las pentosas fosfato** también es una derivación de la glucólisis y es responsable de aproximadamente el 10% del metabolismo de la glucosa en el glóbulo rojo. En los eritrocitos, esta vía tiene un papel especial en la protección contra el estrés oxidativo, mientras que en las células nucleadas también sirve como fuente de

NADPH para reacciones biosintéticas y de pentosas para la síntesis de ácidos nucleicos.

Eritrocito

El único combustible metabólico de los glóbulos rojos o eritrocitos es la glucosa sanguínea

El eritrocito o glóbulo rojo representa el 40-45% del volumen sanguíneo y más del 90% de los elementos formes (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) de la sangre. El eritrocito es, tanto estructural como metabólicamente, la célula más simple del cuerpo, el producto final de la maduración de los reticulocitos de la médula ósea. Durante su maduración, el eritrocito pierde todos sus orgánulos subcelulares. Sin núcleo, carece de la capacidad de sintetizar ADN o ARN. Sin ribosomas o retículo endoplasmático no puede sintetizar o secretar proteínas. Como no puede oxidar las grasas, un proceso que requiere actividad mitocondrial, el eritrocito depende exclusivamente de la glucosa sanguínea como combustible. Otros azúcares procedentes de la alimentación, como la fructosa presente en la sacarosa y en el sirope de maíz rico en fructosa, o la galactosa presente en el azúcar de la leche (lactosa), son convertidos en glucosa, principalmente en el hígado. El metabolismo de la glucosa en el eritrocito es enteramente anaeróbico, lo cual es congruente con su función básica en el transporte de oxígeno y su liberación, más que en su utilización.



Conceptos avanzados

Utilización de la glucosa en el eritrocito

Una persona de 70 kg tiene aproximadamente 5 l de sangre y un poco más de 2 kg (2 l) de eritrocitos. Estas células constituyen alrededor del 3% de la masa corporal total y consumen unos 20 g (0,1 mol) de glucosa/día, lo que representa un 10% del metabolismo corporal total de la glucosa. El eritrocito tiene la tasa específica más alta de utilización de glucosa que cualquier otra célula del cuerpo, ~ 10 g de glucosa/kg de tejido/día en comparación con $\sim 2,5$ g de glucosa/kg de

tejido/día para el cuerpo en su conjunto.

En el eritrocito, un 90% de la glucosa se metaboliza a través de la glucólisis, proporcionando lactato que es excretado a la sangre. A pesar de su elevada tasa de consumo de glucosa, el eritrocito tiene una de las tasas más bajas de síntesis de ATP de las células del organismo ($\sim 0,1$ moles de ATP/kg de tejido/día), lo que refleja el hecho de que la glucólisis anaeróbica recupera solo una fracción de la energía disponible para la combustión completa de la glucosa a CO_2 y H_2O .

Glucólisis

Perspectiva general

El piruvato es el producto final de la glucólisis anaerobia

La glucosa entra en el eritrocito mediante difusión facilitada, a través del transportador de glucosa independiente de insulina GLUT-1. La glucólisis tiene lugar a través de una serie de intermediarios fosforilados, comenzando con la síntesis de **glucosa-6-fosfato** (Glc-6-P). Durante este proceso, que consta de 10 pasos catalizados enzimáticamente, se gastan 2 moléculas de ATP (fase de **inversión**) para construir un intermediario casi simétrico, la fructosa-1,6-bifosfato (Fru-1,6-BP) que, a continuación, es escindido (fase de **división**) en 2 triosas fosfato de 3 carbonos. Finalmente, estas se convierten en lactato, con producción de ATP durante la fase de **rendimiento** de la glucólisis. Esta fase de rendimiento incluye reacciones redox y de fosforilación, dando lugar a la formación de 4 moléculas de ATP durante la conversión de 2 triosas fosfato en lactato. El resultado es una cantidad neta de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa convertida en lactato.

La glucólisis es una vía relativamente ineficaz para la extracción de energía de la glucosa: el rendimiento de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa representa solo ~5% de los 30-32 ATP que se pueden obtener mediante la oxidación completa de la glucosa a CO_2 y H_2O por la mitocondria en otros tejidos (v. [cap. 10](#)).

Uno podría preguntarse por qué se requiere una vía de 10 pasos para convertir la glucosa en lactato y si no podría hacerse en menos pasos o por desprendimiento de un carbono cada vez. La respuesta, desde un punto de vista metabólico, es que la glucólisis no es una vía aislada; la mayoría de los intermediarios glucolíticos sirven como puntos de ramificación para otras vías metabólicas. De esta manera, el metabolismo de la glucosa se interrelaciona con el metabolismo de las grasas, las proteínas y los ácidos nucleicos, así como con otras vías del

metabolismo de los hidratos de carbono. Algunas de estas interacciones metabólicas se muestran en la [figura 9.2](#).

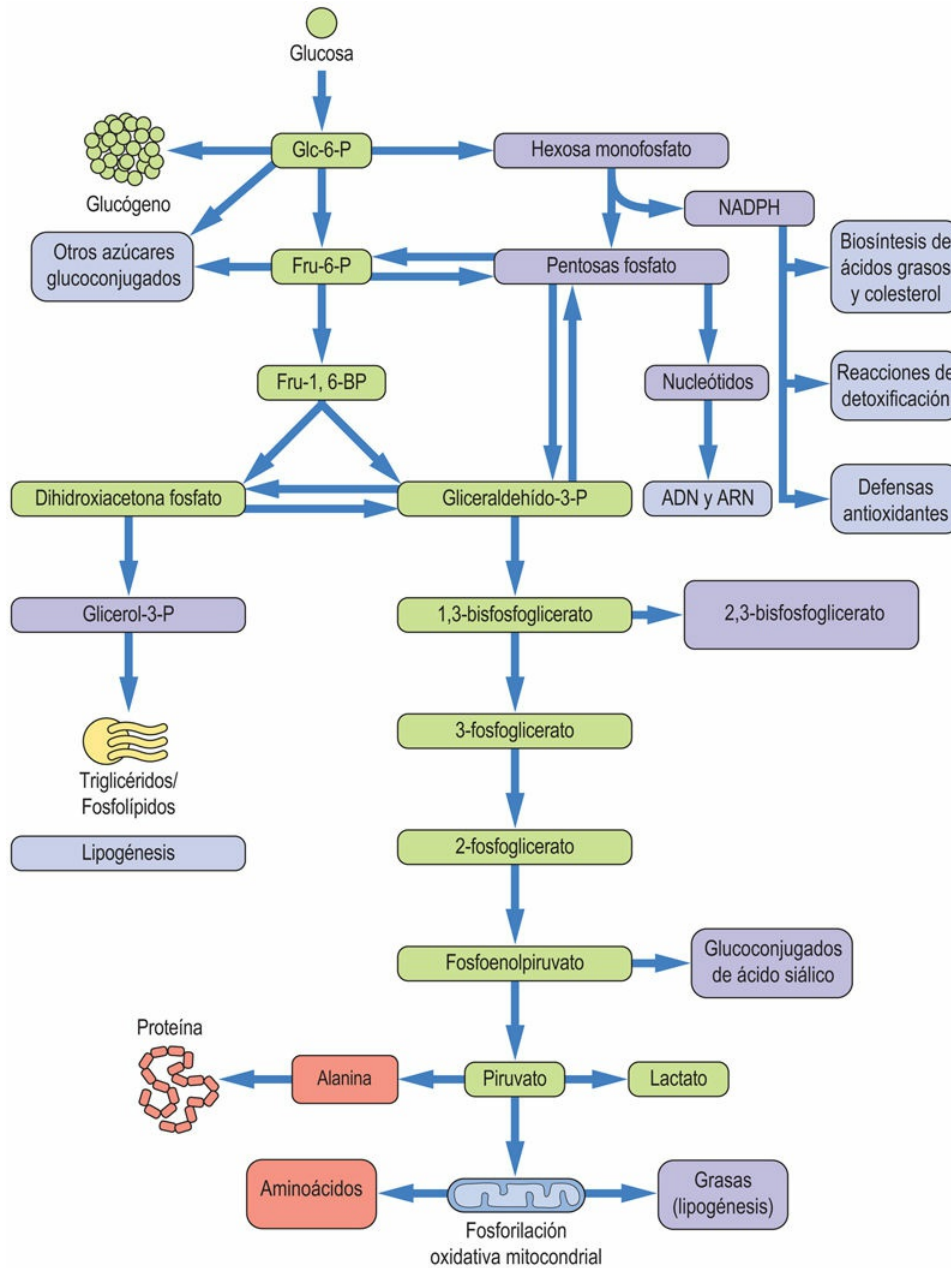


FIG. 9.2 Interacciones entre la glucólisis y otras vías metabólicas.

Los cuadros verdes indican intermediarios implicados en la vía de la glucólisis. Los otros cuadros ilustran algunas de las interacciones metabólicas entre la glucólisis y otras vías metabólicas en la célula. No todas estas vías son activas en el glóbulo rojo, que tiene una

capacidad biosintética limitada y carece de mitocondrias. Glc-6-P, glucosa-6-fosfato; Fru-6-P, fructosa-6-fosfato; Fru-1,6-BP, fructosa-1,6-bisfosfato.

Fase de inversión de la glucólisis

Para cebar el metabolismo de la glucosa por la glucólisis se invierten 2 ATP

Glucosa-6-fosfato

La glucosa es captada por el glóbulo rojo mediante el transportador facilitado GLUT-1 (v. [cap. 4](#)). Esta proteína constituye aproximadamente el 5% del total de las proteínas de membrana del glóbulo rojo, de manera que el transporte de glucosa no es un limitador de la tasa de glucólisis. Así pues, la concentración de glucosa en estado de equilibrio en el eritrocito es solo de un 20% inferior que en el plasma. El primer paso en la participación de la glucosa en la glucólisis es la fosforilación de la glucosa a Glc-6-P, catalizada por la enzima **hexocinasa** ([fig. 9.3, parte superior](#)). La formación de Glc-6-P a partir de la glucosa libre y de fosfato inorgánico es energéticamente desfavorable, de manera que debe gastarse una molécula de ATP o *invertirse* en la reacción de fosforilación; la hidrólisis del ATP se acopla a la síntesis de Glc-6-P. La Glc-6-P queda atrapada en el eritrocito junto con otros intermediarios fosforilados de la glucólisis, dado que no hay sistemas de transporte para los azúcares fosforilados en las membranas plasmáticas de las células de mamífero.

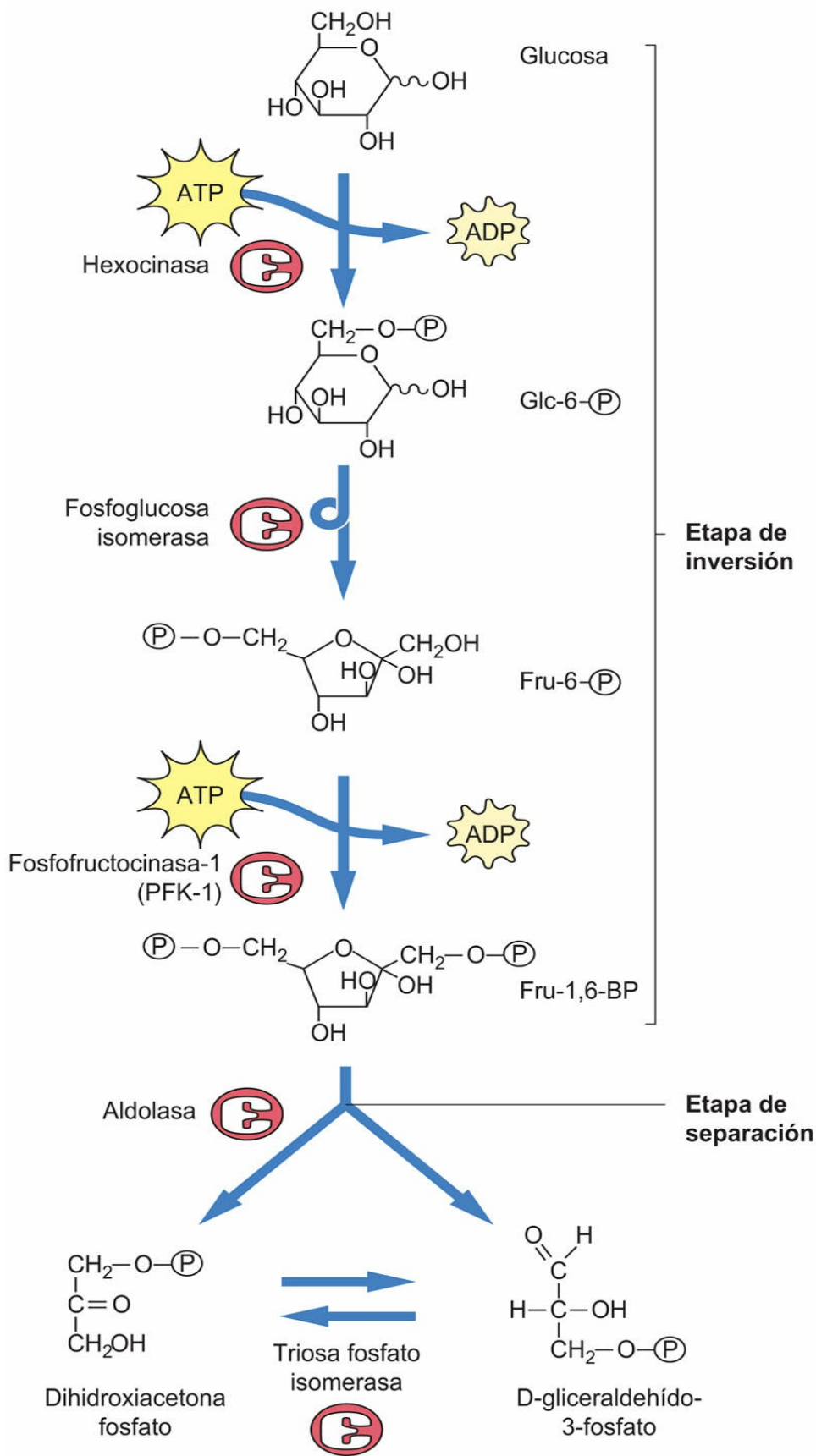


FIG. 9.3 Fases de inversión y división de la glucólisis.

Obsérvese el consumo de ATP en las reacciones de la hexocinasa y de la fosfofructocinasa-1. Glc-6-P, glucosa-6-fosfato; Fru-6-P, fructosa-6-fosfato; Fru-1,6-BP, fructosa-1,6-bisfosfato.

Fructosa-6-fosfato

El segundo paso en la glucólisis es la conversión de Glc-6-P en Fru-6-P mediante la **fosfoglucoisomerasa** (v. *fig. 9.3, centro*). Las isomerasas catalizan reacciones de equilibrio reversibles, en este caso una interconversión aldosa-cetosa. Se invierte una segunda molécula de ATP para fosforilar la Fru-6-P en la posición del C-1. La reacción está catalizada por la **fosfofructocinasa-1** (PFK-1) para dar lugar al intermedio seudoesimétrico (**fructosa 1,6-bisfosfato**, Fru-1,6-BP), que tiene un éster fosfato en cada extremo de la molécula. Al igual que la hexocinasa, la PFK-1 requiere ATP como sustrato y cataliza una reacción esencialmente irreversible. Tanto la hexocinasa como la PFK-1 son enzimas reguladoras importantes en la glucólisis, pero PFK-1 es la etapa obligada crucial. Esta reacción dirige la glucosa a la glucólisis, la única vía para el metabolismo de Fru-1,6-BP.

Fase de división de la glucólisis

La fructosa-1,6-BP se divide por la mitad por una reacción aldólica inversa

La reacción catalizada por la **aldolasa** (v. *fig. 9.3, parte inferior*) es una reacción en equilibrio fácilmente reversible, que convierte la Fru-1,6-BP en 2 triosas fosfato, dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, de las mitades superior e inferior de la molécula de Fru-1,6-BP, respectivamente. Solo el gliceraldehído-3-fosfato continúa hasta el estadio de rendimiento de la glucólisis, pero la **triosa fosfato isomerasa** cataliza la interconversión de dihidroxiacetona fosfato a gliceraldehído-3-fosfato, de manera que las dos mitades de la molécula de la glucosa se metabolizan hasta lactato.

Fase de rendimiento de la glucólisis: síntesis de ATP por fosforilación a nivel del sustrato

La fase de rendimiento de la glucólisis produce 4 moles de ATP, lo que proporciona una cantidad neta de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa convertido a lactato

La síntesis de ATP durante la glucólisis se consigue mediante cinasas que catalizan la **fosforilación a nivel de sustrato**, un proceso en el cual un compuesto fosfato de alta energía ($X \sim P$) transfiere su fosfato al ADP, dando lugar a ATP.

Fosforilación a nivel de sustrato: $X \sim P + ADP \rightarrow X + ATP$

Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)

La GAPDH cataliza una reacción redox formando un compuesto acil fosfato de alta energía

En la etapa de fosforilación a nivel de sustrato, el grupo aldehído del gliceraldehído-3-fosfato es oxidado a ácido carboxílico y la energía de esta oxidación es parcialmente utilizada para atrapar un fosfato citoplasmático como un **acil fosfato**. Esta reacción está catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y da como resultado el compuesto de alta energía ($X \sim P$), 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG). La coenzima NAD^+ es reducida simultáneamente a NADH (figs. 9.4 y 9.5).

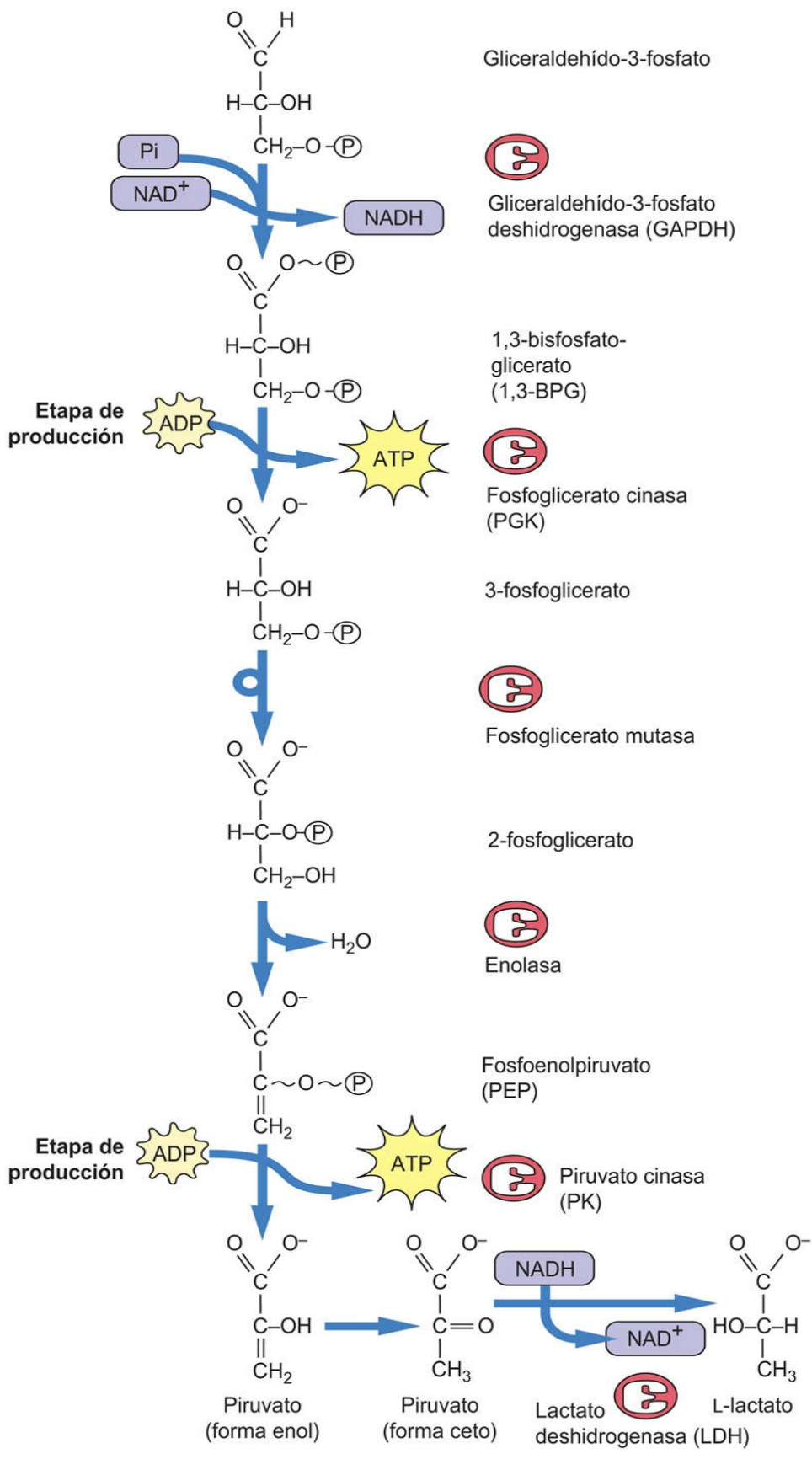


FIG. 9.4 La fase de rendimiento de la glucólisis.

Las reacciones de fosforilación a nivel de sustrato catalizadas por la fosfoglicerato cinasa y la piruvato cinasa producen ATP, utilizando los compuestos de alta energía 1,3-bisfosfoglicerato y fosfoenolpiruvato, respectivamente. Obsérvese que el NADH producido durante la reacción catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa se recicla a NAD⁺ durante la reacción de la lactato deshidrogenasa, permitiendo que la glucólisis continúe en presencia de cantidades solo catalíticas de NAD⁺.

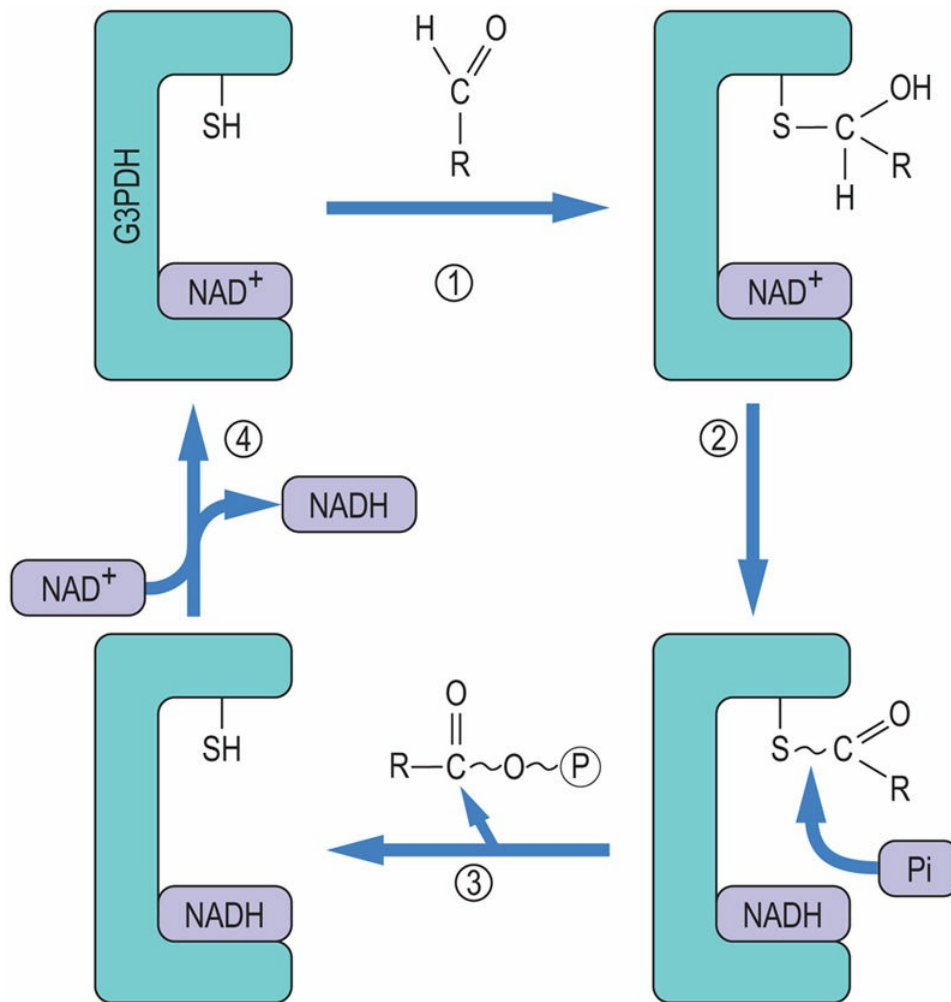


FIG. 9.5 Mecanismo de la reacción catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

En el paso 1, el gliceraldehído-3-P (RCHO) reacciona con el grupo sulfhidrilo del centro activo de la GAPDH para formar un aducto tiohemiacetal. En el paso 2, el tiohemiacetal se oxida a tioéster mediante NAD⁺, unido también al centro activo de la enzima, y es

reducido a NADH. En el paso 3, el fosfato entra en el centro activo y, en una reacción de tipo fosforilasa, rompe la unión carbono-azufre, desplazando el grupo 3-fosfoglicerato, lo que produce 1,3-bisfosfoglicerato y regenera el grupo sulfhidrilo. En el paso 4, la enzima cambia NADH por NAD^+ , completando el ciclo catalítico.

La reacción catalizada por la GAPDH proporciona un ejemplo interesante del cometido de los intermediarios ligados a la enzima en la formación de fosfatos de alta energía. ¿Cómo dan lugar la oxidación de un aldehído y la reducción del NAD^+ a la formación de un enlace acil fosfato en 1,3-BPG? ¿Cómo entra en escena el fosfato y se activa hasta un estado de alta energía? La inhibición de la GAPDH por reactivos tiol como yodo-acetamida, *p*-cloromercuriobenzoato y *N*-etilmaleimida apunta hacia la implicación de un residuo sulfhidrilo en el centro activo. El mecanismo de acción propuesto para esta enzima se describe en la [figura 9.5](#).

Fosforilación a nivel del sustrato

La fosforilación a nivel del sustrato produce ATP a partir de otro compuesto de fosfato de alta energía

La **fosfoglicerato cinasa** (PGK) cataliza la transferencia del grupo fosfato del acil fosfato de alta energía del 1,3-BPG al ADP, formando ATP. Esta reacción de fosforilación a nivel de sustrato proporciona el primer ATP producido en la glucólisis. El grupo fosfato restante en el 3-fosfoglicerato es un éster de fosfato y no tiene suficiente energía para fosforilar el ADP, de manera que sigue una serie de reacciones de isomerización y deshidratación para convertir el éster fosfato en un enol fosfato de alta energía. El primer paso es desplazar el fosfato a la posición C-2 del glicerato, convirtiendo el 3-fosfoglicerato en 2-fosfoglicerato, catalizado por la enzima **fosfoglicerato mutasa** (v. [fig. 9.4](#)). Las mutasas catalizan la transferencia de grupos funcionales en una misma molécula. La fosfoglicerato mutasa tiene un residuo histidina en su centro activo y durante la reacción de transferencia del fosfato se forma un aducto de fosfohistidina como un intermediario ligado a la enzima.

A continuación, el 2-fosfoglicerato sufre una reacción de deshidratación catalizada por la **enolasa**, una (des)hidratasa, para proporcionar el compuesto de fosfato de alta energía, fosfoenolpiruvato (PEP). El PEP es utilizado por la **piruvato cinasa (PK)** para fosforilar el ADP, generándose piruvato y el segundo ATP, otra vez por fosforilación en el sustrato. Parece extraño que el fosfato de alta energía del PEP pueda formarse a partir del compuesto de fosfato de baja energía 2-fosfoglicerato por una simple secuencia de reacciones de isomerización y deshidratación. Sin embargo, la fuerza termodinámica que impulsa estas reacciones probablemente derive de la repulsión de las cargas entre los grupos fosfato y carboxilato del 2-fosfoglicerato y de la isomerización del enolpiruvato hasta piruvato después de la reacción de fosforilación.

La fosfoglicerato cinasa y la piruvato cinasa catalizan las reacciones de fosforilación a nivel de sustrato

Las reacciones de la glucólisis que generan ATP dan lugar a 2 moléculas de ATP por cada mol de triosa fosfato, o un total de 4 moles de ATP por cada mol de Fru-1,6-BP. Después de ajustar por el ATP invertido en las reacciones de la hexocinasa y la PFK-1, el rendimiento neto de energía es de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa convertida en piruvato.



Conceptos avanzados

Inhibición de la fosforilación a nivel del sustrato por el arseniato

El arsénico está justo debajo del fósforo en la tabla periódica de los elementos. Por ello es de esperar que comparta alguna de las propiedades y reactividad del fosfato. De hecho, el arseniato tiene un valor de pK_a similar al del fosfato y puede ser utilizado por la GAPDH, produciendo 1-arseniato-3-fosfoglicerato. Sin embargo, el enlace acil-arseniato es inestable, se hidroliza rápidamente y no se genera ATP por la fosforilación en el sustrato. A pesar de que el

arseniato no inhibe ninguna de las enzimas de la glucólisis, disipa la energía redox disponible a partir de la reacción de la GAPDH y evita la formación de ATP por la fosforilación a nivel de sustrato en la reacción PGK. En efecto, el arseniato *desacopla* las reacciones de GAPDH y PGK. Obsérvese que el arsénico y el arsenito también son tóxicos, pero tienen un mecanismo de acción diferente: reaccionan con grupos tiol en las enzimas que contienen grupos sulfhidrilo, como GAPDH (v. fig. 9.5), inhibiendo su actividad de forma irreversible.



Aplicaciones clínicas

Inhibición de la enolasa por fluoruro

Las determinaciones de la concentración de glucosa en sangre se utilizan para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes. Con frecuencia se realizan en el laboratorio clínico más de 1 h después de la recogida de la muestra de sangre. Los hematíes pueden metabolizar la glucosa a lactato, incluso en un contenedor sellado y sin oxígeno, por lo que se consumirá la glucosa en sangre y se producirá lactato, lo que puede dar lugar a la acidificación de la muestra de sangre. Estas reacciones tienen lugar en los hematíes, incluso a temperatura ambiente, de forma que tanto la concentración de glucosa en sangre como el pH disminuirán durante la espera, dando lugar posiblemente a un diagnóstico falso de hipoglucemia y/o acidemia.

El metabolismo anaerobio de la glucosa se puede evitar añadiendo un inhibidor de la glucólisis al tubo de recogida de la sangre. Los reactivos con grupos sulfhidrilo funcionan (son inhibidores potentes de GAPDH), aunque la mayoría de las muestras de sangre son recogidas con una pequeña cantidad de un compuesto mucho más barato, el fluoruro sódico, presente en el vial de recogida de la muestra. El fluoruro es un potente inhibidor competitivo de la enolasa que bloquea la glucólisis y la producción de lactato en el eritrocito. Es un inhibidor competitivo inusual, ya que tiene poco parecido con el 2-fosfoglicerato. En este caso, el fluoruro forma un

complejo con fosfato y Mg^{2+} en el centro activo de la enzima, bloqueando el acceso al sustrato.



Conceptos clínicos

Deficiencia de piruvato cinasa

Un niño presentaba ictericia y dolor a la palpación abdominal después de un fuerte resfriado. Los análisis de laboratorio mostraban valores bajos de hematocrito y de hemoglobina; los eritrocitos eran normocromos y con morfología normal y había una reticulocitosis leve. El valor de la bilirrubina sérica estaba aumentado.

Comentario

La deficiencia de piruvato cinasa es la más frecuente de las anemias hemolíticas derivadas de la deficiencia en una enzima glucolítica. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que se encuentra con una frecuencia de 1/10.000 (~ 1% de frecuencia génica) en la población mundial. Ocupa el segundo lugar como causa enzimática de anemia hemolítica, solo por detrás de la deficiencia de G6PDH (v. explicación más adelante). Estas enfermedades se diagnostican a través de la determinación de las concentraciones eritrocitarias de enzimas o metabolitos, mediante la demostración de alteraciones en las actividades enzimáticas o mediante análisis genético. Los defectos enzimáticos en la piruvato cinasa que han sido caracterizados son la labilidad térmica, el incremento de la K_m para el PEP y la disminución de la activación por Fru-1,6-BP.

La gravedad de la deficiencia de piruvato cinasa es muy variable, pudiendo presentarse desde un cuadro leve y compensado que requiere una mínima intervención hasta una enfermedad grave que requiere transfusiones. La anemia se debe a la incapacidad para sintetizar ATP suficiente para mantener los gradientes iónicos y la forma de los eritrocitos. Curiosamente, los pacientes pueden tolerar bastante bien la anemia. Incluso con una anemia leve, la acumulación de 2,3-bisfosfoglicerato en sus hematíes disminuye la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina, lo que favorece la liberación de oxígeno

al músculo durante el ejercicio e incluso al feto durante el embarazo.

Lactato deshidrogenasa

La LDH regenera el NAD^+ consumido en la reacción de GAPDH, produciendo lactato, el producto final de la glucólisis anaerobia

Dos moléculas de piruvato tienen exactamente el mismo número de carbonos y de oxígenos que una molécula de glucosa; sin embargo, existe un déficit de cuatro hidrógenos, ya que cada piruvato tiene 4 hidrógenos, un total de 8 hidrógenos en 2 piruvatos, comparados con los 12 de una molécula de glucosa. Los cuatro hidrógenos «perdidos» permanecen en forma de 2 NADH y 2 H^+ formados en la reacción de la GAPDH. El NAD^+ existe solo en cantidades catalíticas en la célula y es un cofactor esencial para la glucólisis (y otras reacciones), por lo que debe existir un mecanismo de regeneración de NAD^+ si tiene que continuar la glucólisis.

La oxidación del NADH se lleva a cabo en condiciones anaerobias por la lactato deshidrogenasa (LDH), que cataliza la reducción de piruvato a lactato por parte de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y regenera NAD^+ . En los mamíferos, todas las células tienen LDH y el lactato es el producto final de la glucólisis en condiciones anaerobias. En estas condiciones, las mitocondrias oxidan NADH a NAD^+ y convierten el piruvato en CO_2 y H_2O , por lo que no se forma lactato. Sin embargo, a pesar de su capacidad para el metabolismo oxidativo, algunas células pueden «volverse glucolíticas» en algunas ocasiones, formando lactato (p. ej., en el músculo durante la falta de oxígeno y en los fagocitos en el pus o en tejidos hipoperfundidos). La mayor parte del lactato excretado a la sangre lo recupera el hígado con el fin de usarlo como sustrato para la gluconeogénesis (v. [cap. 12](#)).

Fermentación

Fermentación es un término general para el metabolismo anaerobio de la glucosa que generalmente se aplica a microorganismos unicelulares

Algunas bacterias anaerobias, como los lactobacilos, producen lactato, mientras que otras tienen vías alternativas para la oxidación anaerobia del NADH formado en la glucólisis. Durante la fermentación en las levaduras, la vía de la glucólisis es idéntica a la del eritrocito, excepto en que el piruvato se convierte en etanol (fig. 9.6). Primero, el piruvato es descarboxilado por la piruvato descarboxilasa hasta acetaldehído, liberando CO_2 . El NADH producido en la reacción catalizada por la GAPDH se oxida de nuevo por la alcohol deshidrogenasa, regenerando NAD^+ y produciendo etanol. El etanol es un compuesto tóxico y las levaduras mueren cuando la concentración de etanol en su medio alcanza alrededor del 12-16%, que es la concentración aproximada del alcohol en los vinos naturales. Las bebidas alcohólicas suponen una fuente rica de energía; el alcohol rinde unas 7 kcal/g (29 kJ/g) por el metabolismo aerobio (v. tabla 8.1), lo cual es una cifra intermedia entre el rendimiento de los hidratos de carbono y los lípidos. Como alimento, las bebidas alcohólicas son más estables durante el almacenamiento a largo plazo, en comparación con las frutas y los vegetales a partir de los cuales se produce. La cerveza, el vino, la sidra y el aguamiel proporcionan también cantidades variables de vitaminas, minerales, sustancias fitoquímicas y xenobióticos.

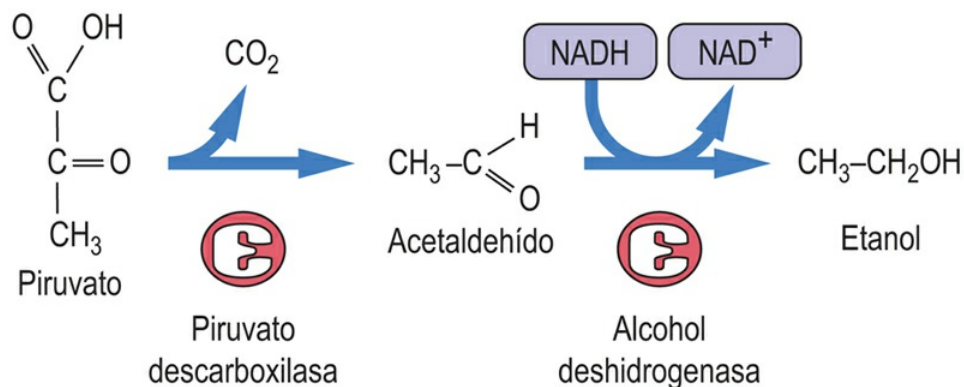


FIG. 9.6 Glucólisis anaerobia en la levadura.

Formación de etanol por la glucólisis anaerobia durante la fermentación. El piruvato se descarboxila por la piruvato descarboxilasa, produciendo acetaldehído y CO₂. La alcohol deshidrogenasa utiliza NADH para reducir el acetaldehído a etanol, regenerando NAD⁺ para la glucólisis.

Otros productos alimenticios fermentados, que se estima que suponen un tercio de todos los alimentos ingeridos por los seres humanos en todo el mundo, son productos en escabeche, col fermentada (chucrut), suero de leche, yogur, embutidos, algunos pescados y carnes, pan, queso, y diferentes salsas y condimentos, incluyendo café y chocolate. La fermentación contribuye considerablemente al sabor y aroma de todos estos alimentos. El entorno ácido generado durante la fermentación limita la putrefacción y el crecimiento de microorganismos patógenos.

Hay más de 1.000 especies de bacterias anaerobias en nuestro intestino. Estas enterobacterias crecen en una relación de simbiosis con el ser humano. Facilitan notablemente la digestión y la extracción de energía a partir de los alimentos, son una fuente de biotina y de vitamina K, proporcionan protección contra la infección de patógenos, y promueven el peristaltismo intestinal. La distribución de las especies también varía en respuesta al contenido de hidratos de carbono, grasas y proteínas de la dieta.



Conceptos clínicos

Glucólisis y caries dental

Streptococcus mutans y *Lactobacillus* son bacterias anaerobias que colonizan la cavidad oral y que contribuyen a la aparición de la caries dental. Estas bacterias crecen de forma óptima con hidratos de carbono refinados fermentables presentes en la dieta (p. ej., la glucosa y la fructosa presentes en el sirope de maíz rico en fructosa y la sacarosa presente en el azúcar de remolacha y de caña). Crecen en los microambientes ácidos anaerobios en las fisuras de los dientes y en las bolsas gingivales. Los ácidos orgánicos producidos por la

fermentación erosionan gradualmente el esmalte dental y la dentina. La disolución crónica de la matriz de fosfato de calcio (hidroxiapatita) de los dientes es la base para la formación de la cavidad. A cantidades demasiado bajas para inhibir la enolasa, el fluoruro, aplicado de forma tópica o en la pasta dentífrica, se integra en la superficie del diente, formando fluoroapatita, que es más resistente a la desmineralización.

Regulación de la glucólisis en los eritrocitos

La glucólisis está regulada alostéricamente en tres reacciones de cinasas

Hexocinasa

Los eritrocitos consumen glucosa a un ritmo bastante constante. No son físicamente activos como el músculo ni requieren energía para el transporte de O_2 o CO_2 . Parece que la glucólisis en los glóbulos rojos está regulada simplemente por las necesidades energéticas de la célula, sobre todo para el mantenimiento de los gradientes iónicos. El equilibrio entre el consumo de ATP y su producción se controla de forma alostérica en tres sitios: las reacciones catalizadas por la **hexocinasa**, la **fosfofructocinasa-1** y la **piruvato cinasa** (v. [fig. 9.2](#)). Las determinaciones de $V_{m\acute{a}x}$ de diversas enzimas en los lisados de eritrocitos *in vitro* muestran que la hexocinasa presenta la actividad más baja de todas las enzimas glucolíticas. Su actividad máxima es de unas 5 veces la tasa de consumo de glucosa por el eritrocito, pero está sujeta a una inhibición alostérica por retroalimentación por su producto Glc-6-P. La hexocinasa tiene un 30% de homología entre sus dominios *N* y *C* terminales, resultado de la duplicación y fusión de un gen primordial. La unión de la Glc-6-P al dominio *N*-terminal inhibe la actividad de la enzima y la producción de Glc-6-P en el centro activo del dominio *C*-terminal.

Fosfofructocinasa-1 (PFK-1)

La PFK-1 es el lugar primario de la regulación de la glucólisis

La PFK-1 controla el flujo de Fru-6-P a Fru-1,6-BP e, indirectamente, a través de la reacción catalizada por la fosfoglucosa isomerasa, el nivel de Glc-6-P y la inhibición de la hexocinasa. La PFK-1 es fuertemente inhibida por el ATP ambiental, de forma que su actividad varía con el estado energético de la célula. De forma sorprendente, el ATP es a la vez un sustrato (v. [fig. 9.3](#)) y un inhibidor alostérico ([fig. 9.7](#)) de la PFK-1, una función dual que permite el control fino de la actividad de la enzima.

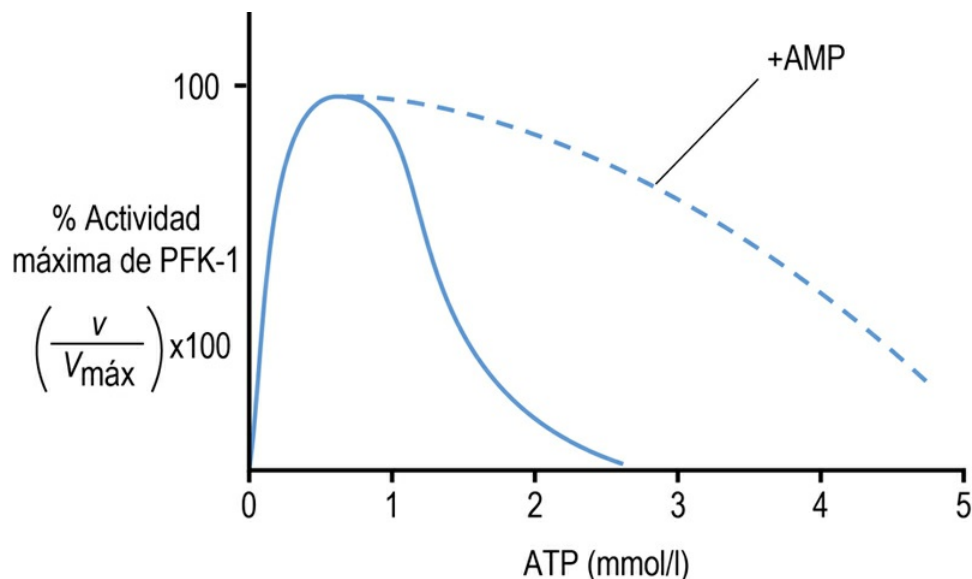


FIG. 9.7 Regulación alostérica de la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) por el ATP.

El AMP es un activador potente de la PFK-1 en presencia de ATP.

Como se muestra en la [figura 9.7](#), la concentración de ATP en el hematíe (~ 2 mmol/l) normalmente inhibe la actividad de la PFK-1. El AMP, que está presente a una concentración mucho más baja ($\sim 0,05$ mmol/l), contrarresta esta inhibición. Debido a sus concentraciones relativas, la conversión de una pequeña fracción de ATP en AMP en el hematíe da lugar a un gran incremento relativo de la concentración de AMP, lo cual activa la PFK-1. El ADP elimina

además la inhibición de la PFK-1 por el ATP, pero su concentración cambia poco con la utilización de la energía. El AMP no solo elimina la inhibición de la PFK-1 por el ATP, sino que además disminuye la K_m para el sustrato Fru-6-P, incrementando así la eficiencia catalítica de la enzima.

A través de mecanismos alostéricos, la actividad de la PFK-1 en el glóbulo rojo es extremadamente sensible a los cambios en el estado energético de la célula, medido por las concentraciones relativas de ATP, ADP y AMP. En efecto, la actividad global de la PFK-1 y, por tanto, la tasa de glucólisis dependen del cociente de las concentraciones celulares de $(AMP + ADP)/ATP$. Estos productos son convertibles entre sí por la reacción catalizada por la adenilato cinasa:



Cuando el ATP se consume y aumenta el ADP, se forma AMP a través de la reacción de la adenilato cinasa. El incremento en las concentraciones de AMP elimina la inhibición de la PFK-1 por el ATP, activando la glucólisis. La fosforilación del ADP durante la glucólisis y después del AMP por la reacción catalizada por la adenilato cinasa restaura gradualmente la concentración de ATP o la **carga energética** de la célula y, a medida que la concentración de AMP disminuye, la tasa de glucólisis se reduce hasta un nivel estable. La glucólisis opera a una tasa bastante constante en el glóbulo rojo, donde el consumo de ATP es continuo, pero la actividad de esta vía cambia rápidamente en respuesta a la utilización de ATP en el músculo durante el ejercicio.



Conceptos clínicos

Glucólisis en las células tumorales

A menudo se dice que los tumores «se convierten en glucolíticos», es decir, que aumentan su dependencia de la glucólisis como fuente de energía. El incremento de la glucólisis podría deberse a una

inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial como resultado de hipoxia, posiblemente a causa de los requerimientos metabólicos por parte de las células tumorales, que se dividen rápidamente y superan el aporte de oxígeno y nutrientes desde la sangre. En estos casos, la producción y la acumulación de lactato pueden ser tóxicas para la célula tumoral, contribuyendo a la necrosis y a la formación de un centro necrótico en el tumor.

Algunos tumores segregan citocinas que favorecen la angiogénesis (neovascularización), lo que aumenta su aportación de combustible y de oxígeno y favorece el crecimiento del tumor. Los inhibidores de la angiogénesis diseñados para inhibir la vascularización del tumor están evaluándose como un abordaje no quirúrgico de la terapia tumoral. La capacidad para sobrevivir dependiendo de la glucólisis en ambientes hipóxicos puede ser un factor importante en la supervivencia y el crecimiento del tumor.

Piruvato cinasa

Además de la regulación por la hexocinasa y la PFK-1, la piruvato cinasa hepática es activada alostéricamente por la Fru-1,6-BP, el producto de la reacción de la PFK-1. Este proceso, conocido como regulación por retroalimentación, puede ser importante en el eritrocito para limitar la acumulación de intermediarios reactivos triosa fosfato en el citosol.

Características de las enzimas reguladoras

Las enzimas reguladoras constituyen pasos limitantes de la velocidad en las vías metabólicas

Cada una de las tres enzimas que intervienen en la regulación de la glucólisis, hexocinasa, PFK-1 y piruvato cinasa, tiene los rasgos característicos de una enzima reguladora: 1) son enzimas diméricas o tetraméricas cuyas estructura y actividad responden a moduladores alostéricos; 2) están presentes a una $V_{\text{máx}}$ baja comparadas con otras enzimas de la vía, y 3) catalizan reacciones irreversibles.

La regulación de la glucólisis en el hígado, el músculo y otros tejidos es más complicada que en el eritrocito ([tabla 9.1](#)), debido a la mayor variabilidad en la tasa de consumo de combustible y a la interrelación entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos durante el metabolismo aerobio. En estos tejidos, la cantidad y la actividad de las enzimas reguladoras están controladas por otros efectores alostéricos, por modificación covalente y por la inducción o represión de la actividad enzimática.

Tabla 9.1

Regulación de la glucólisis en el glóbulo rojo

Enzima	Regulador
Hexocinasa	Inhibida por la glucosa-6-P
Fosfofructocinasa-1	Inhibida por el ATP; activada por el AMP
Piruvato cinasa	Activada por la fructosa-1,6-BP

Síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato

El 2,3-BPG es un efector alostérico negativo de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina

El 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG; [fig. 9.8](#)) es un subproducto importante de la glucólisis en los eritrocitos que a veces alcanza una concentración de 5 mmol/l, lo que equivale a aproximadamente el 25% de la concentración molar de Hb en el eritrocito. De hecho, es el intermediario fosforilado más importante del eritrocito, presente en concentraciones incluso superiores a las de ATP (1-2 mmol/l) o de fosfato inorgánico (1 mmol/l). El 2,3-BPG es un efector alostérico negativo de la afinidad de la Hb por el O₂. Reduce la afinidad de la Hb por el O₂, favoreciendo la liberación de O₂ en tejidos periféricos. La presencia de 2,3-BPG en el eritrocito explica la observación de que la afinidad de la Hb del adulto (HbA) purificada por el O₂ es mayor que la de los eritrocitos enteros. La concentración de 2,3-BPG aumenta en el eritrocito durante la adaptación a altitudes elevadas, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la anemia, favoreciendo la liberación de O₂ en los tejidos cuando disminuyen la tensión de O₂ y la saturación de Hb en el pulmón. **La Hb fetal (HbF) es menos sensible que la HbA a los efectos del 2,3-BPG.** La mayor afinidad por el oxígeno de la HbF, incluso en presencia de 2,3-BPG, favorece la transferencia eficaz del O₂ a través de la placenta desde la HbA a la HbF (v. [cap. 5](#)).

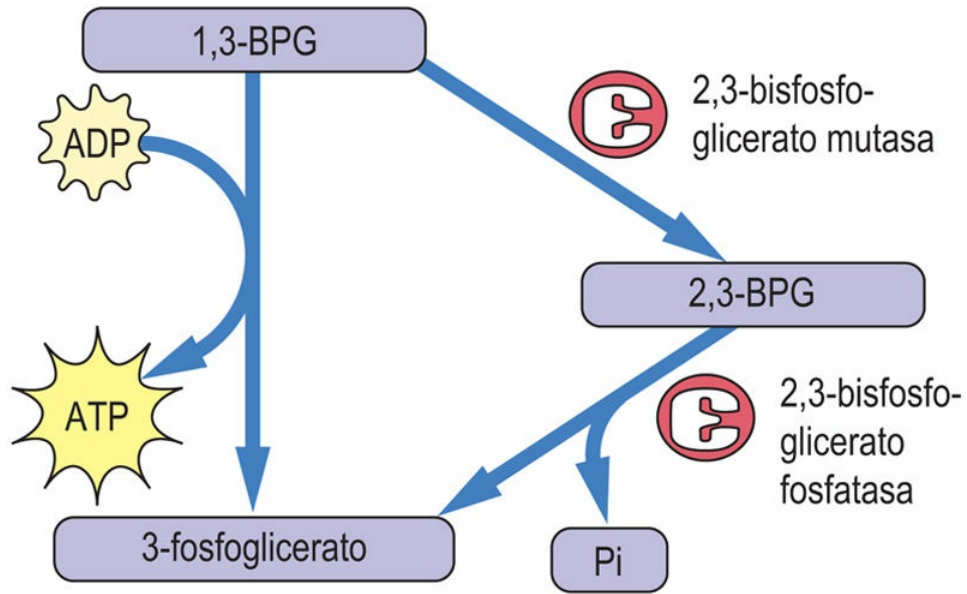


FIG. 9.8 Vía de la biosíntesis y degradación del 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG).

La BPG mutasa cataliza la conversión de 1,3-BPG en 2,3-BPG. Esta misma enzima tiene actividad bisfosfoglicerato fosfatasa, de forma que controla tanto la síntesis como la hidrólisis de 2,3-BPG. Obsérvese que esta vía es una derivación de la reacción catalizada por la fosfoglicerato cinasa, de forma que el rendimiento de ATP se ve reducido en 2 ATP/mol de glucosa.

Vía de las pentosas fosfato

Perspectiva general

La vía de las pentosas fosfato se divide en una fase redox irreversible, que proporciona NADPH y pentosas fosfato, y una fase de interconversión reversible, en la que el exceso de pentosas fosfato se recicla en intermediarios glucolíticos

La vía de las pentosas fosfato es una vía citosólica presente en todas las células que se denomina así porque es la vía primaria para la formación de pentosas fosfato en la síntesis de los nucleótidos para la incorporación en el ADN y el ARN en las células nucleadas. Esta vía es una rama de la glucólisis que parte del nivel de la Glc-6-P, y de ahí su designación alternativa, la desviación de las hexosas monofosfato. La vía de las pentosas fosfato a veces se describe como una derivación porque cuando las pentosas no son necesarias para las reacciones biosintéticas, los intermediarios pentosa fosfato son reciclados a la corriente principal de la glucólisis mediante la conversión en Fru-6-P y gliceraldehído-3-fosfato. Esta reconducción es especialmente importante en los eritrocitos y en las células que no están en división o que están quiescentes, donde hay una necesidad limitada para la síntesis de ADN y ARN.

El NADPH es un producto principal de la vía de las pentosas fosfato en todas las células

En los tejidos con una biosíntesis lipídica activa (p. ej., el hígado, la corteza suprarrenal o las glándulas mamarias durante la lactancia) el NADPH se utiliza en las reacciones redox requeridas para la biosíntesis de colesterol, sales biliares, hormonas esteroideas y triglicéridos. El hígado también utiliza el NADPH para las reacciones de hidroxilación implicadas en la desintoxicación y excreción de fármacos. El eritrocito tiene poca actividad biosintética pero, con todo,

deriva cerca del 10% de la glucosa a la vía de las pentosas fosfato, en este caso casi exclusivamente para la producción de NADPH. El NADPH se utiliza sobre todo para la reducción del glutatión, un tripéptido que contiene cisteína (GSH) (v. [fig. 2.6](#)) y que es un cofactor esencial en la protección antioxidante (v. [cap. 42](#)).

Fase redox de la vía de las pentosas fosfato: síntesis de NADPH

El NADPH se sintetiza mediante dos deshidrogenasas, en la primera y tercera reacciones de la vía de las pentosas fosfato

En el primer paso de la vía de las pentosas fosfato ([fig. 9.9](#)), la reacción catalizada por la **Glc-6-P deshidrogenasa** (G6PDH) produce NADPH mediante la oxidación de la Glc-6-P a 6-fosfogluconolactona, un azúcar que es un éster cíclico. La lactona se hidroliza a ácido 6-fosfogluconico mediante la **lactonasa**. La descarboxilación oxidativa del 6-fosfogluconato, catalizada por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa, produce a continuación ribulosa-5-fosfato (un azúcar cetosa) más 1 mol de CO₂ y el segundo mol de NADPH.

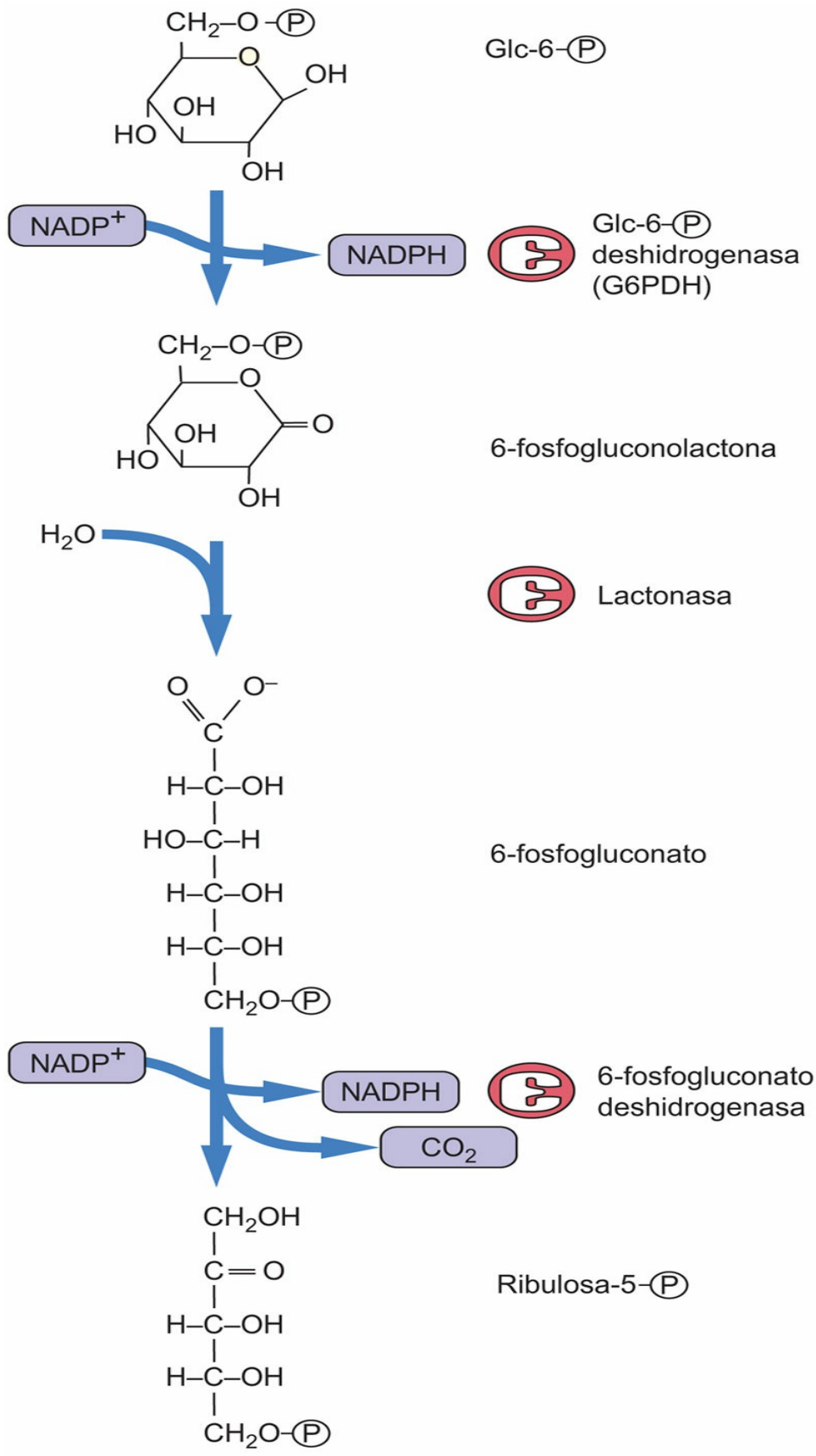


FIG. 9.9 El estadio redox de la vía de las pentosas fosfato.
Una secuencia de 3 enzimas forma 2 moles de NADPH por cada mol de Glc-6-P, que se convierte en ribulosa-5-fosfato, con producción de CO_2 .

La G6PDH y la 6-fosfogluconato deshidrogenasa mantienen un cociente citoplasmático de $\text{NADPH}/\text{NADP}^+ \sim 100$. Es interesante señalar que, como se requiere NAD^+ para la glucólisis, el cociente NADH/NAD^+ en el citoplasma es casi el inverso, menos de 0,01. Aunque la concentración total (formas oxidadas más reducidas) de NAD(H) y NADP(H) en el eritrocito son similares ($\sim 25 \text{ mmol/l}$), la célula mantiene estos dos sistemas redox que tienen potenciales redox similares a unas condiciones diferentes dentro de la misma célula mediante el aislamiento de su metabolismo a través de la especificidad de las deshidrogenasas citoplasmáticas. **Las enzimas glucolíticas (GAPDH y LDH) utilizan solamente el NAD(H) , mientras que las enzimas de la vía de las pentosas fosfato utilizan solo el NADP(H) .** No hay enzimas en el eritrocito que catalicen la reducción del NAD^+ por el NADPH , de manera que pueden existir simultáneamente concentraciones elevadas de NAD^+ y de NADPH en el mismo compartimento celular.

Fase de interconversión de la vía de las pentosas fosfato

En la fase de interconversión de la vía de las pentosas fosfato, el exceso de pentosas fosfato se convierte en Fru-6-P y gliceraldehído-3-P

En las células con síntesis activa de ácidos nucleicos, la ribulosa-5-fosfato derivada de la reacción de la 6-fosfogluconato deshidrogenasa se isomeriza a ribosa-5-fosfato para la síntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos para el ARN y el ADN ([fig. 9.10, parte superior](#)). Sin embargo, en los eritrocitos y en las células nucleadas (latentes) que no están en división, las pentosas fosfato se vuelven a dirigir hacia la

glucólisis. Esto se consigue mediante una serie de reacciones en equilibrio en las cuales 3 moles de ribulosa-5-fosfato se convierten en 2 moles de Fru-6-P y 1 mol de gliceraldehído-3-fosfato. En las reacciones de interconversión existen ciertas restricciones, de modo que solo se pueden realizar por la transferencia de 2 o 3 unidades de carbono entre los azúcares fosforilados. Cada reacción necesita también un donante cetosa y un receptor aldosa. Las **isomerasas** y las **epimerasas** convierten la ribulosa-5-fosfato en los sustratos aldosa y cetosa fosfato para el estadio de interconversión. La **transcetolasa**, una **enzima dependiente de la tiamina**, cataliza las reacciones de transferencias de 2 carbonos. La **transaldolasa** actúa de forma similar a la aldolasa en la glucólisis, excepto en que la unidad de 3 carbonos se transfiere a otro azúcar, en vez de liberarse como una triosa fosfato libre, como ocurre en la glucólisis.

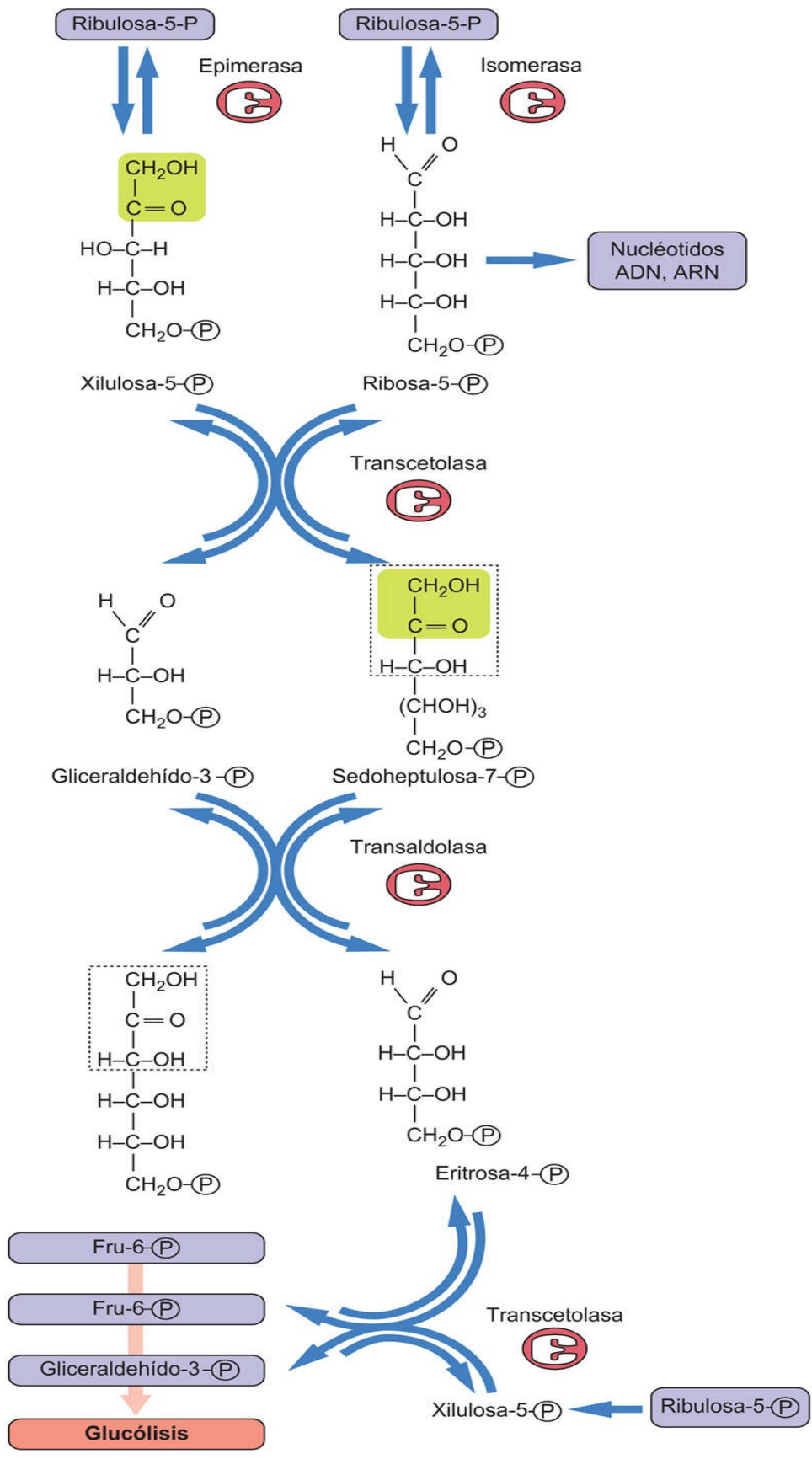


FIG. 9.10 Estadio o fase de interconversión de la vía de las pentosas fosfato.

Las estructuras carbonadas de 3 moléculas de ribulosa-5- fosfato se utilizan para formar 2 moléculas de Fru-6-P y una molécula de gliceraldehído-3-fosfato, que entran en la glucólisis. Todas estas reacciones son reversibles.

Como se muestra en la [figura 9.10](#) y en la [tabla 9.2](#), dos moléculas de ribulosa-5-fosfato, el primer producto pentosa de este estadio redox, se convierten en productos separados: una molécula se isomeriza al azúcar aldosa (ribosa-5-fosfato) y la otra se epimeriza a xilulosa-5-fosfato. La transcetolasa cataliza entonces la transferencia de 2 carbonos desde la xilulosa-5-fosfato a la ribosa-5-fosfato, dando un azúcar cetosa de 7 carbonos, la sedoheptulosa-7-fosfato, y el gliceraldehído-3-fosfato de 3 carbonos. A continuación, la transaldolasa cataliza una transferencia de 3 carbonos entre los dos productos de la transcetolasa, desde la sedoheptulosa-7-fosfato al gliceraldehído-3-fosfato, proporcionando el primer intermediario glucolítico, la Fru-6-P, y una eritrosa-4-fosfato residual. Una tercera molécula de xilulosa-5-fosfato dona 2 carbonos a la eritrosa-4-fosfato en una segunda reacción transcetolasa, proporcionando una segunda molécula de Fru-6-P y una molécula de gliceraldehído-3-fosfato, y ambas entran en la glucólisis.

Tabla 9.2

Resumen de las reacciones en equilibrio en la vía de las pentosas fosfato

Sustrato(s)		Producto(s)	Enzima
Ribulosa-5-P	⇌	Ribosa-5-P	Isomerasa
2 Ribulosa-5-P	⇌	2 Xilulosa-5-P	Epimerasa
Xilulosa-5-P + Ribosa-5-P	⇌	Gliceraldehído-3-P + Sedoheptulosa-7-P	Transcetolasa
Sedoheptulosa-7-P + Gliceraldehído-3-P	⇌	Eritrosa-4-P + Fructosa-6-P	Transaldolasa
Xilulosa-5-P + Eritrosa-4-P	⇌	Gliceraldehído-3-P + Fructosa-6-P	Transcetolasa
3 Ribulosa-5-P	⇌	Gliceraldehído-3-P + 2 Fructosa-6-P	(v. Resumen)

Así, los tres azúcares fosfato de 5 carbonos (ribulosa-5- fosfato) formados en el estadio redox de la vía de las pentosas fosfato se convierten en un intermediario de 3 carbonos

para la glucólisis (gliceraldehído-3-fosfato) y dos intermediarios glucolíticos de 6 carbonos (fructosa-6-fosfato). En el eritrocito, estos intermediarios glucolíticos continúan normalmente mediante la glucólisis hasta lactato; así, solo de forma temporal la glucosa es desviada de la corriente principal de la glucólisis.

Función antioxidante de la vía de las pentosas fosfato

La vía de las pentosas fosfato protege frente al daño oxidativo en el hematíe

El glutatión (GSH) es un tripéptido γ -glutamil-cisteinil-glicina (fig. 9.11). Está presente en las células a una concentración de 2-5 mmol/l, el 99% en su forma reducida (tiol), y es una coenzima esencial para la protección de la célula frente a un abanico de agresiones oxidativas y químicas (v. cap. 42). La mayoría del NADPH formado en los eritrocitos lo utiliza la glutatión reductasa para mantener al GSH en su estado reducido. Durante su función como coenzima para las actividades antioxidantes, el GSH se oxida a la forma disulfuro (GSSG), que a continuación se regenera por la acción de la glutatión reductasa (fig. 9.12).

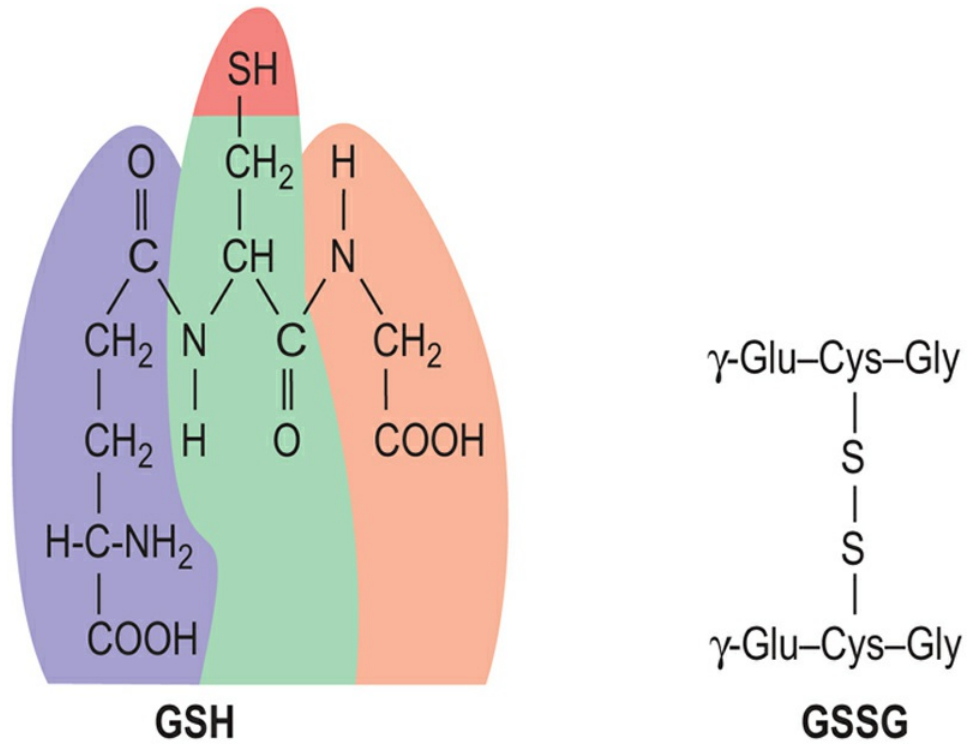


FIG. 9.11 Glutación.

Estructura del glutatión reducido (GSH) y del glutatión oxidado (GSSG). Obsérvese el enlace isopeptídico entre el grupo γ -carboxilo, en lugar del α -carboxilo, del ácido glutámico y el grupo α -amino de la cisteína.

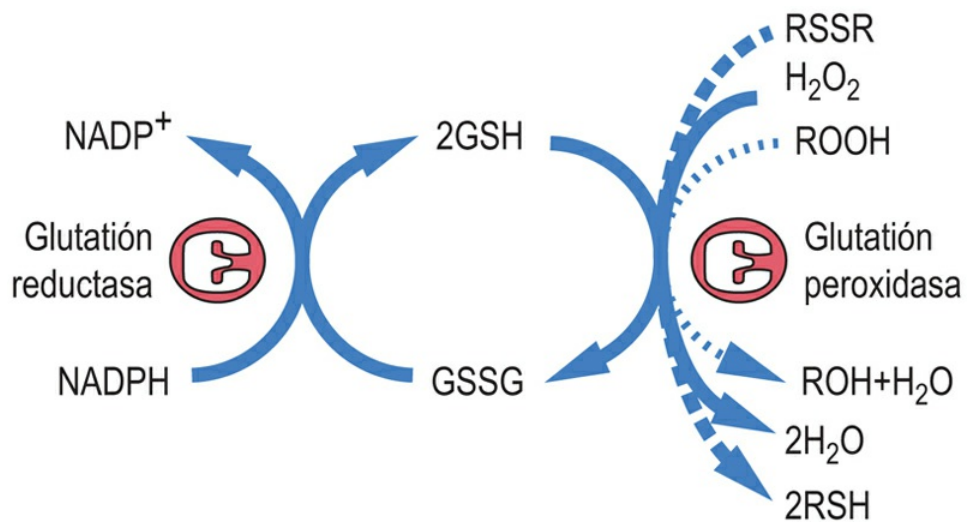


FIG. 9.12 Actividades antioxidantes del glutatión.

El glutatión (GSH) es la coenzima de las glutatión peroxidadas que

desintoxican el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos orgánicos (lípidos). El peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos se forman espontáneamente en el glóbulo rojo, catalizados por reacciones colaterales del hierro del hemo durante el transporte de oxígeno por la hemoglobina (v. [cap. 41](#)). La GSH también reduce las uniones disulfuro en las proteínas, formadas durante el estrés oxidativo (v. [cap. 41](#)), regenerando la forma original de la proteína (RSH).

El GSH tiene una serie de funciones protectoras en la célula. La glutatión peroxidasa (GPx) se encuentra en todas las células y utiliza el GSH para la desintoxicación del peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos (lípidos) en el citosol y en las membranas celulares (v. [fig. 9.12](#)). Como la GPx contiene un residuo selenocisteína en su centro activo, el selenio, que se requiere como oligoelemento de la dieta, a menudo se describe como un nutriente antioxidante (v. [cap. 7](#)).

El GSH también actúa como un tampón sulfhidrilo intracelular, manteniendo los grupos -SH expuestos de las proteínas y enzimas en el estado reducido. En circunstancias normales, cuando las proteínas se exponen al O₂, sus grupos sulfhidrilo libres gradualmente se oxidan para formar disulfuros, bien sea dentro de la propia molécula o mediante entrecruzamiento intramolecular o intermolecular con otras proteínas. En el glóbulo rojo, el GSH mantiene los grupos -SH de la hemoglobina en su estado reducido, inhibiendo la formación de enlaces disulfuro entre las proteínas y su agregación.



Conceptos clínicos

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa causa anemia hemolítica

Justo antes de partir para un viaje al Trópico, un paciente acudió a la consulta de su médico quejándose de debilidad y orina inexplicablemente oscura. La exploración física revelaba una esclerótica ligeramente ictérica (amarilla). Las pruebas de laboratorio indicaban hematocrito bajo, recuento elevado de reticulocitos y aumento significativo de la concentración de bilirrubina sanguínea.

En la visita realizada 1 mes antes se inmunizó al paciente y se le administraron fármacos contra el paludismo, y entonces parecía sano.

Comentario

Ciertos fármacos, en particular la primaquina y otros antipalúdicos relacionados, sufren reacciones redox en las células, produciendo grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) (v. cap. 38). Las ROS causan la oxidación de los grupos -SH de la hemoglobina y también la peroxidación de lípidos de membrana. Algunos individuos tienen una deficiencia genética que afecta a la Glc-6-P deshidrogenasa (G6PDH), que hace que la enzima sea inestable, lo que provoca que su vida media en el eritrocito sea más corta o inusualmente sensible a la inhibición por NADPH. En ambos casos, debido a la menor actividad de la G6PDH y a la producción insuficiente de NADPH en respuesta al estrés, resulta afectada la capacidad de la célula para reciclar el GSSG a GSH, y el estrés oxidativo inducido por los fármacos provoca daños celulares y, con ello, la lisis de los eritrocitos (hemólisis) y anemia hemolítica. La bilirrubina, un pigmento marrón producto del metabolismo del hemo, sobrecarga los mecanismos de desintoxicación hepáticos y se acumula en el plasma y en los tejidos, causando ictericia. Si la hemólisis es muy intensa, la hemoglobina pasa a la orina y produce hematuria y oscurecimiento de la orina. También se observan cuerpos de Heinz, que son agregados de hemoglobina unidos mediante enlaces disulfuro, en muestras de frotis de sangre. La deficiencia de G6PDH es asintomática, excepto en situaciones de respuesta a un estímulo oxidativo, que puede ser inducido por fármacos (antipalúdicos, sulfoderivados), dieta (habas) o infecciones graves.

Se conocen más de 200 mutaciones del gen *G6PDH*, que dan como resultado una gran disparidad en la gravedad del trastorno. Los eritrocitos son especialmente sensibles al estrés oxidativo, debido a que, a diferencia de otros tipos celulares, no pueden sintetizar y reemplazar las moléculas enzimáticas. Las células más viejas, con menos actividad G6PDH, son las más afectadas. La actividad de todas las enzimas eritrocitarias disminuye con la edad de la célula, y la muerte celular tiene lugar debido a la incapacidad para producir

suficiente ATP para mantener los gradientes iónicos celulares. La disminución gradual de la actividad de la vía de las pentosas fosfato en las células más viejas es un mecanismo que lleva a la aparición de enlaces cruzados entre proteínas de membrana y a la pérdida de elasticidad de membrana, determinando el recambio de los eritrocitos en el bazo.

Aprendizaje activo

1. ¿Por qué el proceso evolutivo eligió la glucosa como azúcar sanguíneo, en vez de otros azúcares (p. ej., la galactosa, la fructosa o la sacarosa)?
2. Describir las reacciones enzimáticas acopladas utilizando solamente las enzimas del eritrocito y un espectrómetro para determinar la producción o el consumo de NAD(P)(H), que podrían utilizarse para medir la glucosa sanguínea y las concentraciones de lactato.
3. Explicar el origen metabólico de la acidosis en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Resumen

Este capítulo describe dos vías metabólicas antiguas comunes a todas las células del organismo: la glucólisis y la vía de las pentosas fosfato. El eritrocito se utiliza como modelo en la exposición de estas vías, ya que carece de mitocondrias y de la capacidad del metabolismo oxidativo, y obtiene toda su energía del ATP por la glucólisis.

- La glucólisis anaerobia en el eritrocito proporciona una cantidad limitada de ATP mediante la conversión del azúcar de 6 carbonos (glucosa) en dos moléculas de piruvato, un cetoácido de 3 carbonos. El piruvato se reduce a lactato y se expulsa de la célula.
- A través de una serie de intermediarios de azúcar fosforilado, la glucólisis proporciona metabolitos para puntos de enlace con otras vías metabólicas.
- El ritmo de la glucólisis se controla mediante la regulación alostérica de las tres cinasas que participan en la vía: la hexocinasa, la fosfofructocinasa-1 y la piruvato cinasa.
- El 2,3-bisfosfoglicerato, producido por la isomerización del 1,3-bisfosfoglicerato, regula alostéricamente la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
- La Glc-6-P se oxida a ribulosa-5-P durante la fase redox de la vía de las pentosas fosfato, produciendo 2 moles de NADPH. En todas las células, el NADPH proporciona protección antioxidante al mantener la coenzima glutatión en su estado reducido. En las células nucleadas, el NADPH es necesario para llevar a cabo muchas reacciones de biosíntesis.
- La ribulosa-5-P se convierte en intermediarios glucolíticos durante la fase de interconversión de la vía de las pentosas fosfato, que está catalizada por isomerasas y epimerasas como la transaldolasa y la transcetolasa. Uno de los intermediarios, la ribosa-5-P, puede utilizarse para la síntesis de nucleótidos y ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos (ARN, ADN) en

las células nucleadas.

Lecturas recomendadas

Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93:176–181.

Bar-Even A, Flamholz A, Noor E, et al. Rethinking glycolysis: On the biochemical logic of metabolic pathways. *Nature Chemical Biology*. 2012;8:509–517.

Katz SE. *The art of fermentation*. White River Junction, VT: Chelsea Green Publishing; 2012.

Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - Pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2014;36:388–397.

Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262–1267.

Schwartz L, Supuran CT, Alfarouk K. Anticancer agents, the Warburg effect and the hallmarks of cancer. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(2):164–170.

Páginas web de interés

Glucólisis (TED Ed): <https://teded.herokuapp.com/on/akcphf0>

Glucólisis: <https://www.youtube.com/watch?v=EfGlznwfu9U>

Vía de las pentosas fosfato: https://www.youtube.com/watch?v=EP_E-7jPnNs

Deficiencias de enzimas glucolíticas:

<https://www.youtube.com/watch?v=x41vJfWn9Y8>

Abreviaturas

1,3-BPG 1,3-bisfosfoglicerato

2,3-BPG 2,3-bisfosfoglicerato

Fru-1,6-BP Fructosa-1,6-bisfosfato

Fru-6-P Fructosa-6-fosfato

GAPDH Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa

Glc-6-P Glucosa-6-fosfato

G6PDH Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

GSH Glutación, reducido

GSSG Glutación, oxidado

LDH Lactato deshidrogenasa

PEP Fosfoenolpiruvato

PFK-1 Fosfofructocinasa-1

PK Piruvato cinasa

CAPÍTULO 10

Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Norma Frizzell

L. William Stillway

Resumen

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) es una secuencia de ocho reacciones enzimáticas que comienza con la condensación de acetil-CoA con oxalacetato (OAA) para formar citrato. Tras una comida rica en hidratos de carbono, la mayoría del acetil-CoA se genera a partir de la descarboxilación oxidativa del piruvato por el complejo piruvato deshidrogenasa. Dos de las cuatro oxidaciones del ciclo de los ATC implican descarboxilaciones. Tres deshidrogenasas producen NADH y una produce FADH₂. También se produce un fosfato de alta energía, el GTP, mediante una fosforilación a nivel de sustrato. Varios metabolitos del ciclo de los ATC son catapleróticos y actúan como precursores de otras reacciones de biosíntesis; por ejemplo, la exportación mitocondrial de citrato facilita la síntesis de ácidos grasos *de novo* en el citosol. Por el contrario, se puede utilizar la anaplerosis para reponer los ATC intermediarios; por ejemplo, la generación de α -cetoglutarato a partir de la transaminación del glutamato.

Palabras clave

Acetil-CoA

Ácido cítrico

Ácido lipoico

Ácido pantoténico

Ácido tricarboxílico

Anaplerosis

Biotina

Bloqueo por malonato

Cataplerosis

Citrato

Citrato sintasa

Enfermedad de Leigh

Fluoroacetato

Fumarato

Isocitrato

Krebs

Lactato

Lipoamida

Oncometabolito

Piruvato deshidrogenasa

Producción de energía

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Succinato

Sustrato suicida

Tiamina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

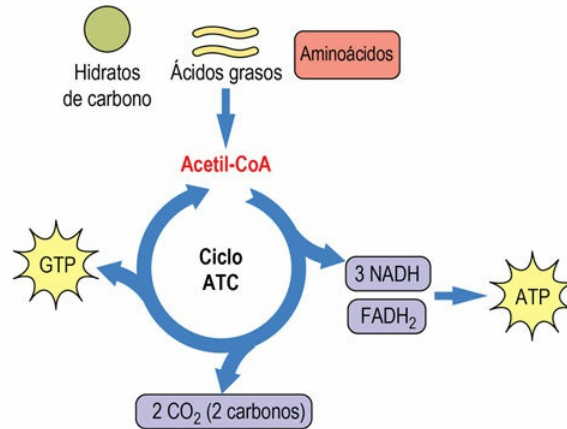
- Enumerar la secuencia de reacciones en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) y explicar el objetivo del mismo.
- Identificar las cuatro enzimas oxidativas del ciclo de los ATC y sus productos.
- Identificar los dos intermediarios necesarios en el primer paso del ciclo de los ATC y sus fuentes metabólicas.
- Identificar los cuatro intermediarios metabólicos principales sintetizados a partir de los intermediarios del ciclo de los ATC.
- Describir cómo el ciclo de los ATC está regulado por: aporte de sustrato, efectores alostéricos, modificación covalente y síntesis de proteínas.
- Explicar por qué no hay síntesis neta de glucosa a partir de acetil-CoA.
- Explicar el concepto de «sustrato suicida» cuando se aplica al ciclo de los ATC.
- Predecir las consecuencias metabólicas de los

defectos del ciclo de los ATC en términos de
acumulación de metabolitos y derivación de
sustratos.

Introducción

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC), también conocido como ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, es una vía común del metabolismo de todos los combustibles localizada en la mitocondria. Extrae oxidativamente electrones del acetil-coenzima A (acetil-CoA), que es el producto común del catabolismo de las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas, produciendo la mayoría de las coenzimas reducidas que se emplean en la generación de adenosina trifosfato (ATP) en la cadena de transporte electrónico. Aunque el ciclo de los ATC no emplea oxígeno en ninguna de sus reacciones, requiere un metabolismo oxidativo en la mitocondria para la reoxidación de las coenzimas reducidas. El ciclo de los ATC tiene dos funciones principales: la producción de energía y la biosíntesis ([fig. 10.1](#)).

Producción de energía



Biosíntesis

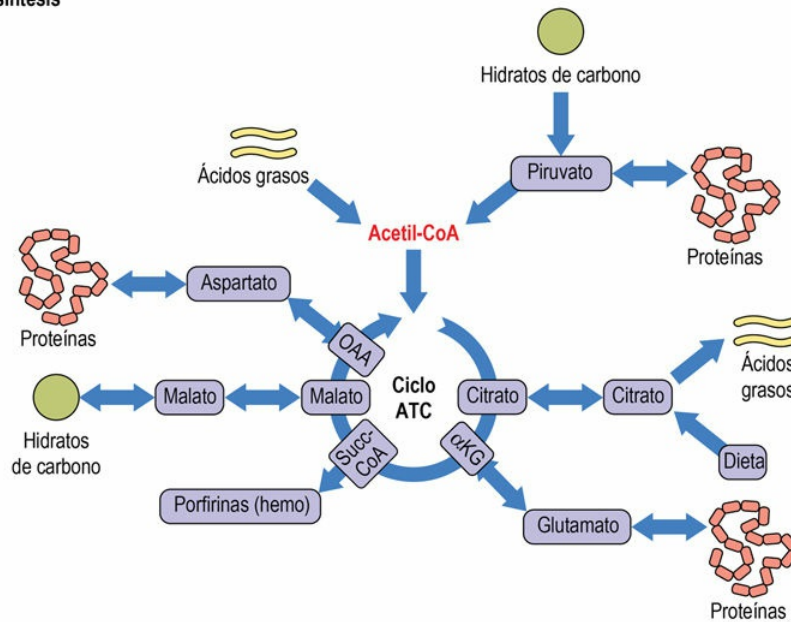


FIG. 10.1 Naturaleza anfibólica del ciclo de los ATC.

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) aporta energía y metabolitos para el metabolismo celular. Dada la naturaleza catabólica (*parte superior*) y anabólica (*parte inferior*) del ciclo, se describe como anfibólico. El acetil-CoA es el intermediario común entre los combustibles metabólicos y el ciclo de los ATC. α-KG, α-cetoglutarato; FADH₂, flavina adenina dinucleótido reducido; GDP, guanosina difosfato; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido; OAA, oxalacetato; Succ-CoA, succinil-CoA.

Funciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Cuatro pasos oxidativos aportan energía libre para la síntesis de ATP

El acetyl-CoA es un producto final común del metabolismo de los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos (fig. 10.2). Se oxida en el ciclo de los ATC para producir coenzimas reducidas en cuatro reacciones redox que ocurren en cada vuelta del ciclo. Tres producen nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reducido y la otra produce flavina adenina dinucleótido reducido (FADH₂; fig. 8.4). Estos nucleótidos reducidos aportan energía para la síntesis de ATP por el sistema de transporte de electrones (v. cap. 8). Un fosfato de alta energía, la guanosina trifosfato (GTP), también es producto del ciclo por una fosforilación a nivel de sustrato. Casi todo el dióxido de carbono metabólico es producto de reacciones de descarboxilación catalizadas por la piruvato deshidrogenasa y enzimas del ciclo de los ATC en la mitocondria.

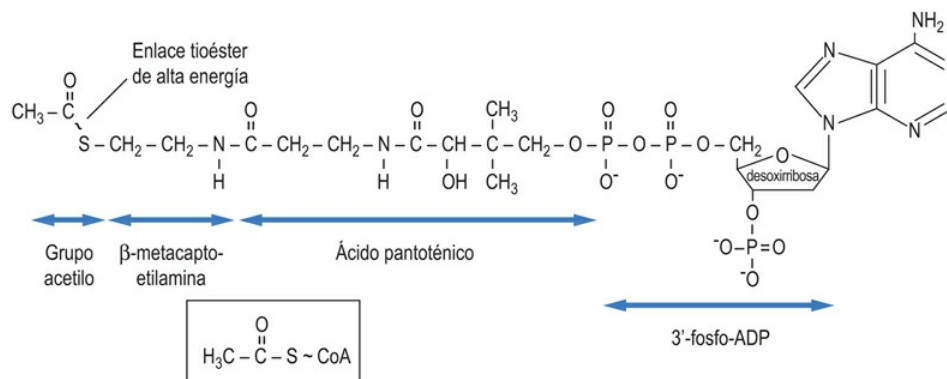


FIG. 10.2 Estructura del acetyl-CoA.

La coenzima A es un nucleótido de adenina que contiene una molécula de ácido pantoténico y finaliza en un grupo tiol. El grupo acetilo está unido al grupo tiol con un enlace tioéster de alta energía.

El ciclo de los ATC aporta una base común para la interconversión de los combustibles y metabolitos

Como se explica en capítulos posteriores, además de su papel en el metabolismo, el ciclo de los ATC participa en la síntesis de glucosa a partir de aminoácidos y lactato durante la inanición y el ayuno (gluconeogénesis) y también interviene en la conversión de hidratos de carbono en grasa tras una comida rica en hidratos de carbono (lipogénesis). También es una fuente de aminoácidos no esenciales, como aspartato y glutamato (que son sintetizados directamente a partir del oxalato y del α -cetoglutarato, respectivamente), y de succinil-CoA, que sirve como precursor de las porfirinas para la síntesis del hemo.

El acetil-CoA es un producto común a varias vías catabólicas

El ciclo de los ATC comienza con el acetil-CoA, que tiene 3 precursores metabólicos principales (v. [fig. 10.2](#)). Los hidratos de carbono sufren glucólisis para producir piruvato (v. [cap. 9](#)), que puede ser captado por la mitocondria y se descarboxila de forma oxidativa para formar acetil-CoA por el complejo piruvato deshidrogenasa. Durante la lipólisis, los triacilglicerol se convierten en glicerol y ácidos grasos libres, que son captados por las células y transportados al interior de la mitocondria. Allí son sometidos a oxidación hasta formar acetil-CoA (v. [cap. 11](#)). Finalmente, la proteólisis de las proteínas tisulares libera sus aminoácidos constituyentes, muchos de los cuales son metabolizados a acetil-CoA y son intermediarios del ciclo de los ATC (v. [cap. 15](#)).

La primera versión del ciclo de los ATC fue propuesta por Krebs en 1937 y empezaba con el ácido pirúvico, no con acetil-CoA. El ácido pirúvico era descarboxilado y condensado con ácido oxalacético a través de un mecanismo desconocido para formar ácido cítrico. El intermediario clave, el acetil-CoA, no se identificó hasta varios años más tarde. Es muy tentador comenzar el ciclo de los ATC con el ácido

pirúvico, a no ser que se reconozca que los ácidos grasos y numerosos aminoácidos forman acetil-CoA por vías alternativas al piruvato. Además, la oxidación de cuerpos cetónicos y de alcohol también genera acetil-CoA para el ciclo de los ATC (v. [caps. 11 y 34](#)). Por este motivo se dice que el ciclo de los ATC comienza con acetil-CoA y no con el ácido pirúvico.

El ciclo de los ATC está localizado en la matriz mitocondrial

La localización del ciclo de los ATC en la matriz mitocondrial es importante desde el punto de vista metabólico. Esto permite que se utilicen intermediarios idénticos con propósitos diferentes dentro y fuera de la mitocondria. Por ejemplo, el acetil-CoA no puede atravesar la membrana mitocondrial interna (MMI). El principal destino del acetil-CoA mitocondrial es la oxidación en el ciclo de los ATC, pero en el citoplasma se emplea para la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.

Piruvato carboxilasa

El piruvato puede ser convertido directamente a cuatro metabolitos diferentes

El piruvato está en un cruce de caminos en el metabolismo. Puede ser convertido en un único paso a lactato (lactato deshidrogenasa), a alanina (alanina aminotransferasa, ALT), a oxalacetato (piruvato carboxilasa) y a acetil-CoA (complejo piruvato deshidrogenasa; [fig. 10.3](#)). Dependiendo de las circunstancias metabólicas, el piruvato puede ser conducido hacia la gluconeogénesis (v. [cap. 12](#)), la biosíntesis de ácidos grasos (v. [cap. 13](#)) o al propio ciclo de los ATC.

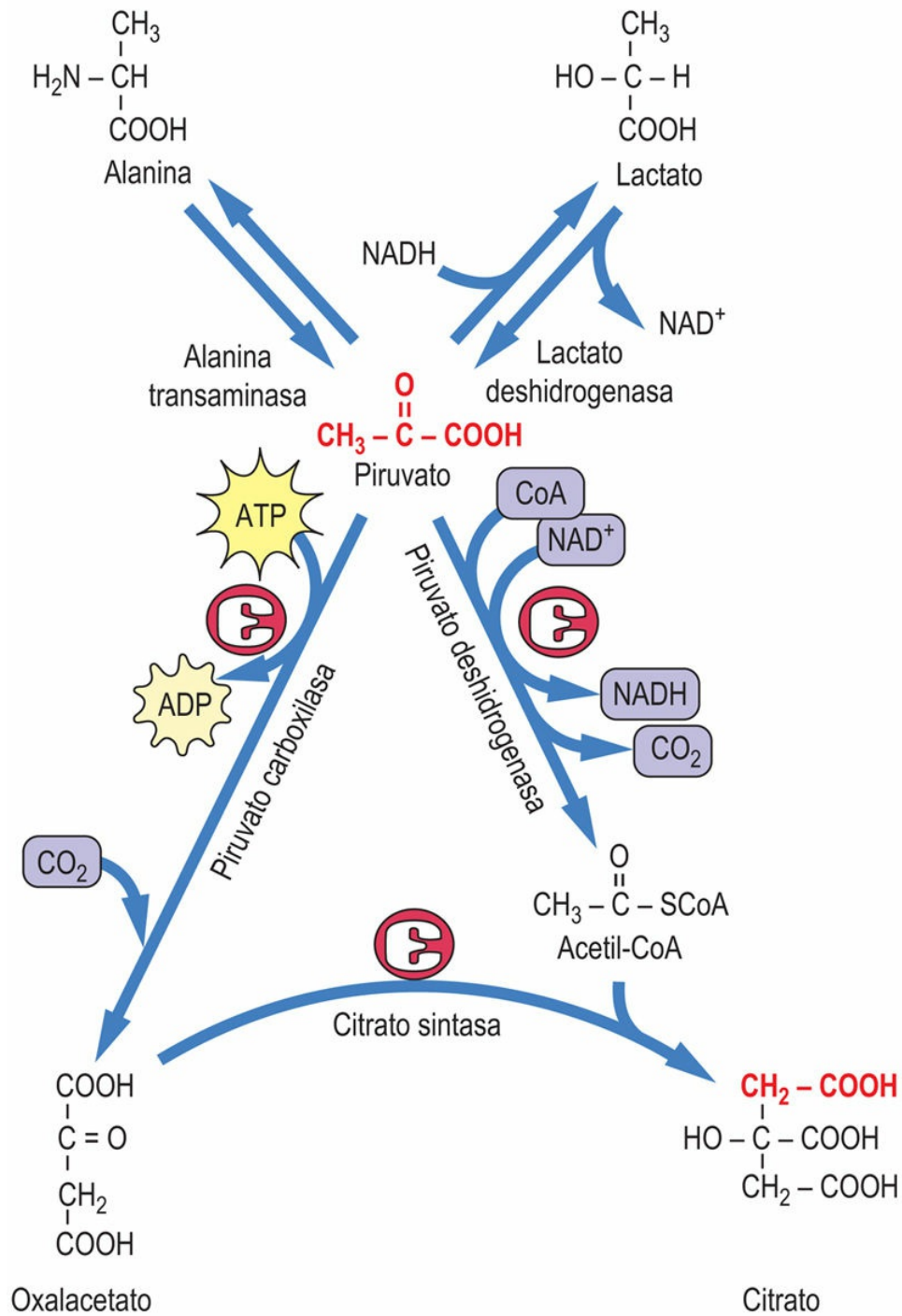


FIG. 10.3 El piruvato está en la encrucijada del metabolismo. El piruvato se forma fácilmente a partir de lactato o alanina. El acetil-CoA y el oxalacetato proceden del piruvato a través de la acción catalítica de la piruvato deshidrogenasa y de la piruvato carboxilasa, respectivamente. ADP, adenosina difosfato.

La piruvato carboxilasa, al igual que la mayoría de las otras carboxilasas, emplea CO_2 , la coenzima biotina (fig. 10.4), una vitamina hidrosoluble, y ATP para impulsar la reacción de carboxilación. La enzima es un tetrámero de subunidades idénticas. Cada una de ellas contiene un centro alostérico al que se une el acetil-CoA, un modulador heterotrópico positivo. La piruvato carboxilasa tiene una necesidad absoluta de acetil-CoA: la enzima no funciona en su ausencia. Una abundancia mitocondrial de acetil-CoA actúa como señal para la generación de más oxalacetato. Por ejemplo, cuando se estimula la lipólisis, las concentraciones intramitocondriales de acetil-CoA aumentan, activando de forma alostérica la piruvato carboxilasa para producir oxalacetato adicional para la gluconeogénesis (v. cap. 12).

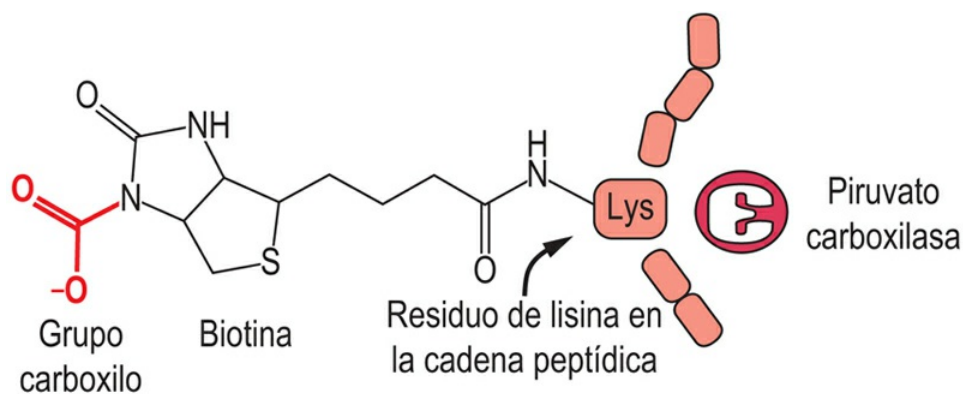


FIG. 10.4 El intermediario carboxi-biotina.

La piruvato carboxilasa cataliza la carboxilación de piruvato a oxalacetato. La coenzima biotina se halla enlazada covalentemente a la piruvato carboxilasa y transfiere el carbono procedente del CO_2 al piruvato (v. cap. 7).



Aplicaciones clínicas

Acidosis láctica

El ácido láctico en el plasma sanguíneo se mide en contextos clínicos, porque su acumulación puede provocar la muerte con suma rapidez.

Se produce metabólicamente por la reducción reversible del piruvato por el NADH catalizado por la lactato deshidrogenasa. Tanto el lactato como el piruvato coexisten en sistemas metabólicos y el cociente piruvato:lactato es proporcional al cociente citosólico $\text{NAD}^+:\text{NADH}$. Tanto el lactato como el piruvato contribuyen a la acidez de los fluidos biológicos; sin embargo, el lactato generalmente está presente en mayores concentraciones y puede medirse con más facilidad. El lactato sanguíneo puede aumentar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y durante el ejercicio intenso, cuando el aporte de oxígeno limita la velocidad de la fosforilación oxidativa. Su determinación suele indicarse cuando existe acidosis metabólica, caracterizada por una elevación del desequilibrio aniónico, $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$, lo que indica la presencia de un anión(es) desconocido(s) en el plasma. Aunque infrecuente, la acidosis láctica puede estar causada por defectos metabólicos en las vías de producción de energía, como algunas glucogenosis (enfermedades de almacenamiento de glucógeno), o en cualquiera de las vías de metabolización de piruvato para la producción de ATP, incluido el complejo piruvato deshidrogenasa, el ciclo de los ATC, el sistema de transporte de electrones o la ATP sintasa. Diversos medicamentos y pesticidas presentes en el medio ambiente interfieren con los componentes de la cadena de transporte de electrones, por lo que también pueden contribuir a la aparición de acidosis láctica.

Complejo piruvato deshidrogenasa

El complejo piruvato deshidrogenasa sirve de puente entre los hidratos de carbono y el ciclo de los ATC (fig. 10.5). Este complejo es una de las diversas α -cetoácido deshidrogenasas que tienen mecanismos de reacción análogos, como la α -cetoglutarato deshidrogenasa en el ciclo de los ATC y las α -cetoácido deshidrogenasas asociadas al catabolismo de la leucina, la isoleucina y la valina. Su irreversibilidad explica en parte por qué el acetil-CoA no puede conducir a la síntesis de glucosa (v. explicación más adelante). El complejo funciona como una unidad constituida por tres enzimas principales:

- Piruvato deshidrogenasa (PDH).
- Dihidrolipoil transacetilasa.
- Dihidrolipoil deshidrogenasa.

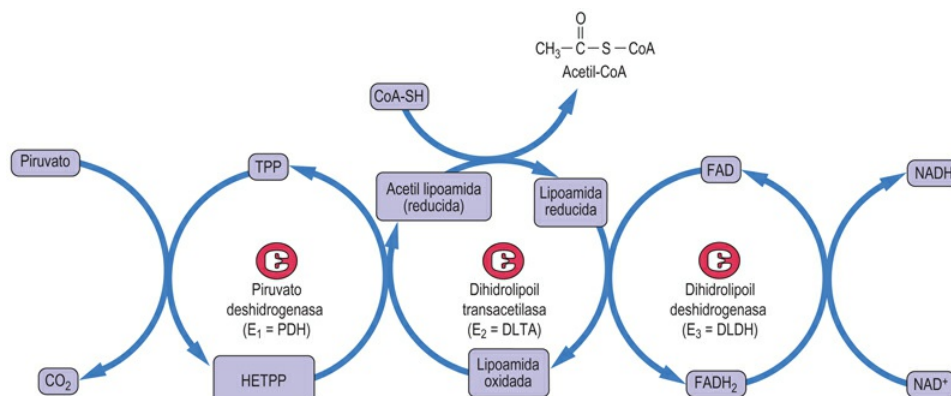


FIG. 10.5 Mecanismo de acción del complejo piruvato deshidrogenasa.

Los tres componentes enzimáticos del complejo piruvato deshidrogenasa son la piruvato deshidrogenasa (E₁ = PDH), la dihidrolipoil transacetilasa (E₂ = DLTA) y la dihidrolipoil deshidrogenasa (E₃ = DLDH). En primer lugar, el piruvato es descarboxilado por la enzima que contiene tiamina pirofosfato (E₁), formando CO₂ e hidroxietil tiamina pirofosfato (HETPP). La lipoamida, el grupo prostético en E₂, sirve como transportador en la transferencia

de dos unidades de carbono desde el HETPP a la coenzima A (CoA). La forma oxidada cíclica disulfurada de la lipoamida acepta el grupo hidroxietil del HETPP. Durante esta reacción, la lipoamida se reduce y el grupo hidroxietil se convierte en un grupo acetilo, formando acetildihidrolipoamida. Después de la transferencia del grupo acetilo a la CoA, la E₃ vuelve a oxidar la lipoamida, utilizando FAD, y, a su vez, el FADH₂ es oxidado por el NAD⁺, produciendo NADH. La reacción neta es: Pir + NAD⁺ + CoA-SH → Acetil-CoA + NADH + H⁺ + CO₂.

Los intermediarios están ligados al componente transacetilasa del complejo durante la secuencia de reacción (v. [figs. 10.5](#) y [10.6](#)). Esto optimiza la eficiencia catalítica de la enzima puesto que el sustrato no se equilibra en la solución.

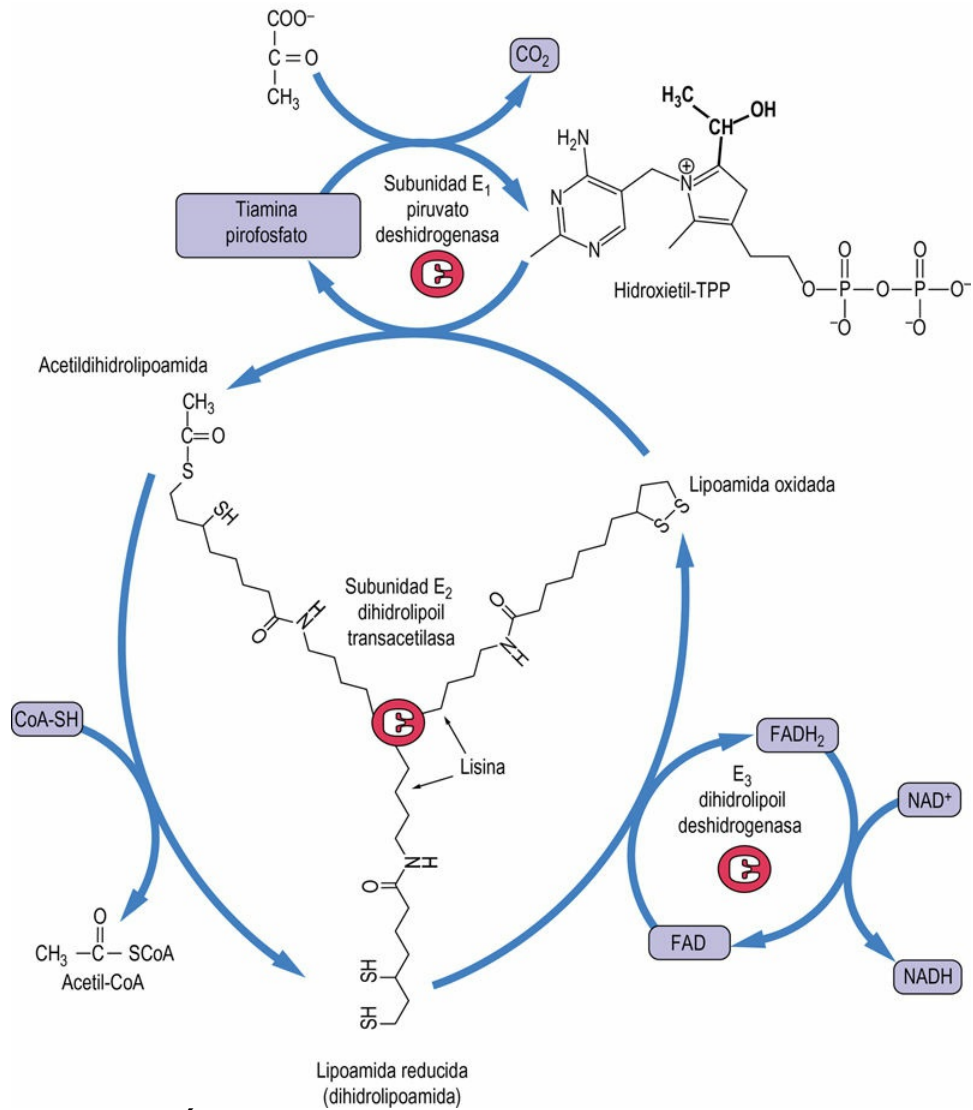


FIG. 10.6 Ácido lipoico en el complejo piruvato deshidrogenasa.
 La coenzima lipoamida está unida al residuo lisina en la subunidad transacetilasa de la piruvato deshidrogenasa. La lipoamida se desplaza de un centro activo a otro en la subunidad transacetilasa en un mecanismo de «brazo oscilante». Se muestran las estructuras de tiamina pirofosfato (TPP) y la lipoamida.

Dos enzimas adicionales del complejo, la piruvato deshidrogenasa cinasa y la piruvato deshidrogenasa fosfatasa, regulan su actividad por modificación covalente a través de una fosforilación-desfosforilación reversible. Existen cuatro isoformas conocidas de cinasas y dos de fosfatasa; las cantidades relativas de cada una son específicas de cada tipo celular.

Se precisan cinco coenzimas para la actividad del complejo piruvato

deshidrogenasa: tiamina pirofosfato, lipoamida (ácido lipoico unido mediante un enlace amida a la proteína), CoA, FAD y NAD⁺. Para su síntesis se requieren cuatro vitaminas: tiamina, ácido pantoténico, riboflavina y nicotinamida. Las deficiencias de cualquiera de estas vitaminas tienen efectos obvios sobre el metabolismo energético. Por ejemplo, se observa un aumento de las concentraciones celulares de piruvato y de α -cetoglutarato en el beri-beri debido a la deficiencia de tiamina (v. [cap. 7](#)). En este caso, todas las proteínas están disponibles, pero la coenzima más importante está ausente y las conversiones de piruvato a acetil-CoA y de α -cetoglutarato a succinil-CoA se ven significativamente disminuidas. Los síntomas consisten en debilidad de los músculos cardíaco y esquelético y enfermedad neurológica. La deficiencia de tiamina es frecuente en el alcoholismo y contribuye al trastorno conocido como síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK), dado que las bebidas destiladas carecen de vitaminas, y con frecuencia se observan síntomas de beri-beri.

Enzimas y reacciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

El ciclo de los ATC es una secuencia de reacciones para la oxidación del acetyl-CoA a CO₂ y nucleótidos reducidos

El ciclo de los ATC es una secuencia de ocho reacciones enzimáticas (fig. 10.7), comenzando con la condensación del acetyl-CoA con el oxalacetato (OAA) para formar citrato. Al finalizar el ciclo se regenera el OAA. De las cuatro oxidaciones del ciclo, dos implican descarboxilaciones, tres producen NADH y una, FADH₂. El GTP, un fosfato de alta energía, se produce en un paso por fosforilación a nivel de sustrato.

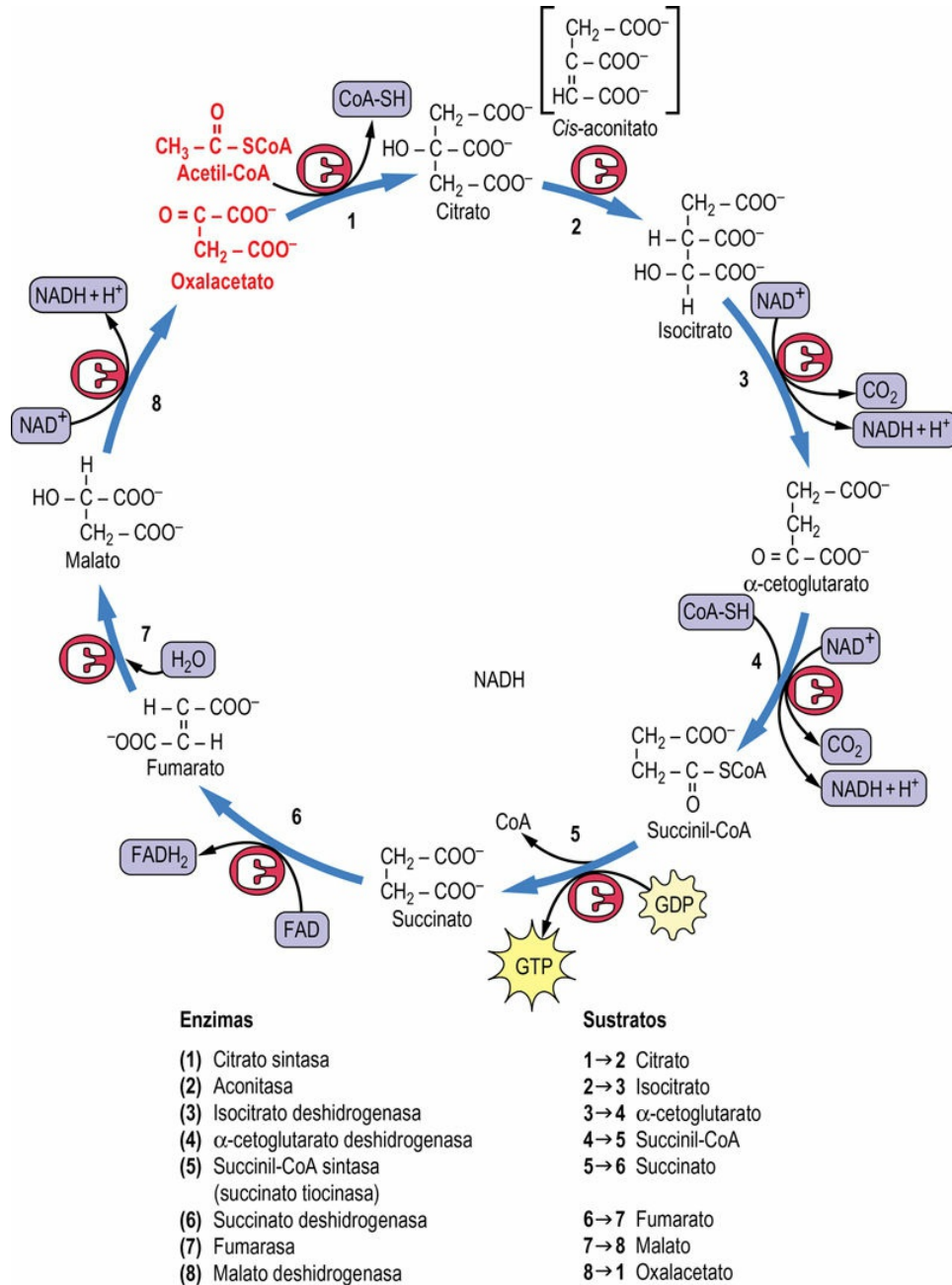


FIG. 10.7 Enzimas e intermediarios del ciclo de los ATC.

Citrato sintasa

La citrato sintasa comienza el ciclo de los ATC catalizando la condensación de acetil-CoA y OAA para formar ácido cítrico. La reacción está impulsada por la rotura de un enlace tioéster de alta energía del citril-CoA, un intermediario en la reacción. El citrato

producido es un importante precursor para la lipogénesis *de novo* en el hígado y el tejido adiposo en situación posprandial (v. [cap. 13](#)).

Aconitasa

La aconitasa es una proteína ferrosulfurada que isomeriza el citrato a isocitrato a través del intermediario *cis*-aconitato unido a la enzima. Los dos pasos de la reacción son reversibles e implican deshidratación seguida de hidratación. A pesar de que el citrato es una molécula simétrica, la aconitasa trabaja específicamente en el extremo OAA del citrato, y no en el extremo derivado del acetil-CoA ([fig. 10.9](#)). Esta especificidad estereoquímica se produce por la geometría del centro activo de la aconitasa ([fig. 10.10](#)). Una proteína citosólica con actividad aconitasa, conocida como proteína fijadora del elemento de respuesta al hierro (IRE-BP), funciona en la regulación del almacenamiento del hierro.

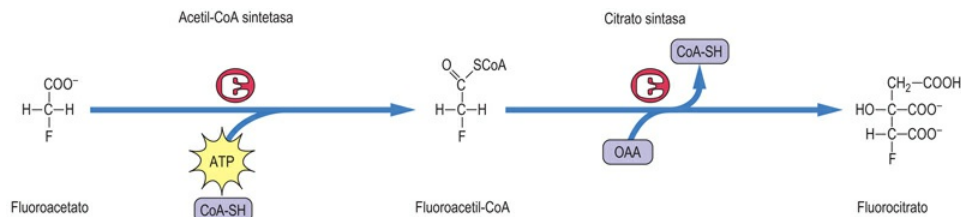
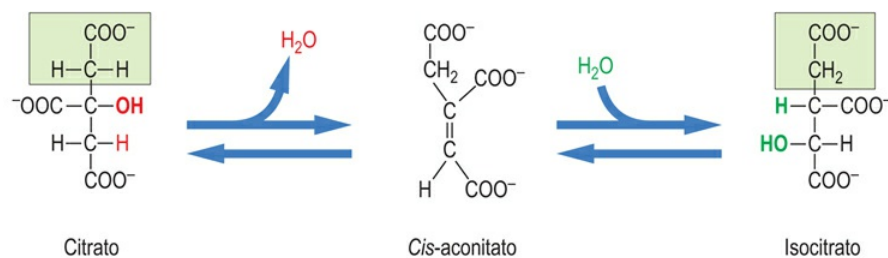


FIG. 10.8 Toxicidad del fluoroacetato: un sustrato suicida. El fluoroacetato es un inhibidor competitivo de la aconitasa. OAA, oxalacetato.



■ Carbonos de acetil-CoA

FIG. 10.9 Especificidad de la isomerización durante la reacción de la

aconitasa.

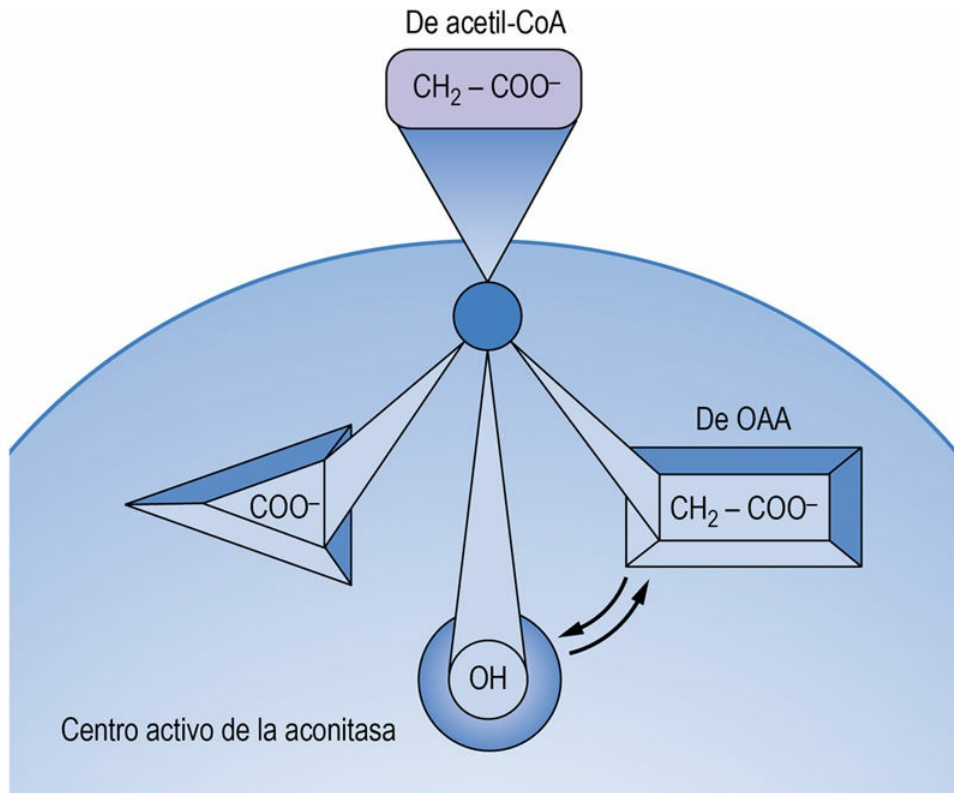


FIG. 10.10 Esteroidiica de la reacci3n de la aconitasa.

La aconitasa convierte el citrato aquiral en una forma quiral especifca de isocitrato. La fijaci3n del hidroxilo (OH) del C-3 y del grupo carboxilato (COO⁻) del citrato sobre la superficie de la enzima coloca el grupo carboximetil (—CH₂—COO⁻), derivado del extremo de la mol3cula proveniente del OAA, en contacto con el tercer sitio de fijaci3n en el centro activo de la aconitasa. Esto asegura la transferencia del grupo OH al grupo CH₂ derivado del OAA, indicado con flechas, en lugar del derivado del grupo acetilo. OAA, oxalacetato.



Conceptos cl3nicos

Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa

La mayorfa de los ni1os con deficiencia de PDH debuta en la lactancia con retraso del desarrollo e hipotonfa muscular,

generalmente asociado con ataxia y convulsiones. Algunos lactantes tienen malformaciones cerebrales congénitas.

Comentario

En ausencia de oxidación mitocondrial, el piruvato se reduce a lactato. El ATP obtenido a partir de la glucólisis anaerobia es menor que la décima parte del que se obtiene por la oxidación de la glucosa a través del ciclo de los ATC, por lo que aumenta tanto la utilización de glucosa como la producción de lactato. El diagnóstico lo sugiere un lactato elevado, con un cociente lactato:piruvato normal (es decir, sin indicios de hipoxia). Una dieta cetogénica y una restricción importante de proteínas (<15%) y de hidratos de carbono (<5%) mejoran el desarrollo mental. Este tratamiento asegura que las células utilicen el acetil-CoA procedente del metabolismo graso. Pocos niños muestran una reducción en las concentraciones plasmáticas de lactato al recibir tratamiento con dosis altas de tiamina, pero la evolución generalmente es mala.



Conceptos avanzados

Toxicidad del fluoroacetato: un sustrato suicida

El fluoroacetato es una potente toxina que originalmente se aislaba de las plantas. Se activa a la forma fluoroacetil-CoA y posteriormente se condensa con el OAA para formar fluorocitrato (fig. 10.8). La muerte se produce por la inhibición del ciclo de los ATC por el 2-fluorocitrato, un potente inhibidor de la aconitasa. El fluoroacetato es un ejemplo de **sustrato suicida**, un compuesto que no es propiamente tóxico pero que se activa de forma metabólica a un producto tóxico. Por tanto, se dice que la célula comete un suicidio al convertir un sustrato aparentemente inocuo en una toxina letal. Procesos similares intervienen en la activación de varios procarcinógenos ambientales a carcinógenos que inducen mutaciones en el ADN.

Isocitrato deshidrogenasa y α -cetoglutarato

deshidrogenasa

La isocitrato deshidrogenasa y el complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa catalizan dos reacciones de descarboxilación oxidativa secuenciales en las cuales el NAD^+ se reduce a NADH y se libera CO_2 . La primera de estas enzimas, la isocitrato deshidrogenasa, cataliza la conversión de isocitrato a α -cetoglutarato. Es una enzima reguladora importante que se inhibe en condiciones ricas en energía por concentraciones elevadas de NADH y de ATP, y se activa cuando el metabolismo produce NAD^+ y ADP. La inhibición de esta enzima después de una comida de hidratos de carbono origina una acumulación intramitocondrial de citrato, que posteriormente se exporta al citosol, donde actúa como precursor para la lipogénesis (v. [cap. 13](#)) y como inhibidor alostérico de la glucólisis a la altura de la fosfofructocinasa-1 (v. [cap. 9](#)).



Conceptos avanzados

Estereoespecificidad de las enzimas

La aconitasa cataliza la isomerización del extremo OAA de la molécula de citrato. Sin embargo, el citrato no tiene centros asimétricos, es aquiral. ¿Cómo sabe la aconitasa «qué extremo está arriba»? La respuesta reside en la naturaleza de la unión del citrato al centro activo de la aconitasa, un proceso conocido como unión en tres puntos. Como se muestra en la figura 10.10, debido a la geometría del centro activo de la aconitasa, solo existe una forma de unión para el citrato. Esta «unión en tres puntos» coloca los carbonos del OAA en la orientación adecuada para la reacción de isomerización, mientras que los carbonos procedentes del acetyl-CoA se excluyen del centro activo.

Aunque el citrato es una molécula simétrica o aquiral, se denomina *proquiral* porque se convierte en una molécula quiral, el isocitrato. Procesos similares de unión en tres puntos están implicados en las reacciones de las transaminasas que producen exclusivamente L-aminoácidos a partir de cetoácidos. La reducción del anillo nicotinamida por las deshidrogenasas dependientes del NAD(H)

también es estereoespecífica. Algunas deshidrogenasas colocan el hidrógeno añadido exclusivamente en la cara frontal del anillo de nicotinamida (viéndolo con el grupo amida hacia la derecha), mientras que otras añaden el hidrógeno únicamente en la cara posterior (fig. 10.11).

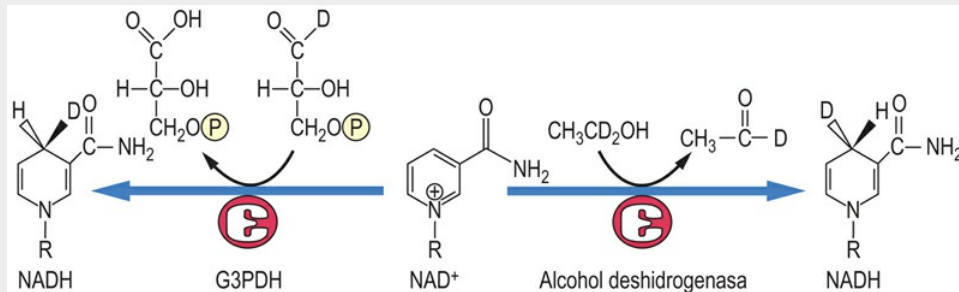


FIG. 10.11 Estereoquímica de la reducción del NAD⁺ por las deshidrogenasas.

La alcohol deshidrogenasa coloca el ion hidrógeno enfrente del anillo nicotinamida, mientras que la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH) coloca el hidrógeno en la parte posterior del anillo. Las dos posiciones pueden discriminarse utilizando sustratos marcados con deuterio (D).

La segunda deshidrogenasa, el complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa, cataliza la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato a NADH, CO₂ y succinil-CoA, un compuesto con un enlace tioéster de alta energía. Al igual que el complejo de la piruvato deshidrogenasa, este complejo enzimático contiene tres subunidades que tienen las mismas designaciones que la piruvato deshidrogenasa (E₁, E₂ y E₃). La E₃ es idéntica en los dos complejos y está codificada por los mismos genes. Los mecanismos de reacción y los cofactores tiamina pirofosfato, lipoato, CoA, FAD y NAD⁺ son los mismos. Ambas enzimas comienzan con un α -cetoácido, piruvato o α -cetoglutarato, y ambas forman un éster de CoA, acetil-CoA o succinil-CoA, respectivamente.

En este punto, la producción neta de carbono del ciclo de los ATC es cero; dos carbonos fueron introducidos como acetil-CoA y dos

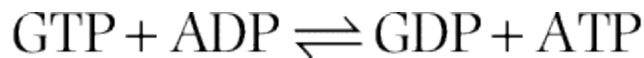
carbonos fueron liberados como CO_2 . Sin embargo, nótese que, debido a la asimetría de la reacción catalizada por la aconitasa, ninguna de las moléculas de CO_2 producidas en la primera vuelta del ciclo de los ATC se origina a partir de los carbonos del acetyl-CoA, dado que proceden del extremo OAA de la molécula de citrato. Los dos carbonos procedentes del acetyl-CoA permanecen en los intermediarios del ciclo de los ATC, y pueden aparecer en compuestos producidos por reacciones biosintéticas derivadas de este ciclo, como glucosa, ácido aspártico y el grupo hemo. Sin embargo, debido a la pérdida de dos moléculas de CO_2 en este punto, no tiene lugar síntesis neta de estos metabolitos a partir del acetyl-CoA.

Los animales no pueden realizar una síntesis neta de glucosa a partir de acetyl-CoA. Esto es un concepto especialmente importante en la comprensión de la inanición, la diabetes y la cetogénesis, dado que se generan grandes cantidades de acetyl-CoA a partir de los ácidos grasos, pero en este proceso no hay una síntesis neta de glucosa. Se habla de síntesis «neta» porque los carbonos marcados del acetyl-CoA pueden aparecer en ocasiones en la glucosa, haciendo que parezca que la glucosa se ha sintetizado a partir de acetyl-CoA. Sin embargo, la participación de los dos carbonos del acetyl-CoA está disipada por las dos reacciones de descarboxilación en el ciclo de los ATC.

Succinil-CoA sintetasa

La succinil-CoA sintetasa (succinato tiocinasa) cataliza la conversión del succinil-CoA rico en energía a succinato y CoA libre. La energía libre del enlace tioéster del succinil-CoA se conserva mediante la formación de GTP a partir de GDP y fosfato inorgánico (Pi). Debido a que un compuesto de alta energía sirve como fuerza de impulso para la síntesis de GTP, esta es una reacción de fosforilación a nivel de sustrato, como las reacciones catalizadas por la fosfoglicerato cinasa y la piruvato cinasa en la glucólisis (v. [cap. 9](#)). El GTP es utilizado por enzimas como la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) en la gluconeogénesis (v. [cap. 12](#)), en varios pasos de la síntesis proteica (v. [cap. 22](#)) y en la señalización celular (v. [cap. 25](#)), aunque también se

equilibra con ATP por acción de la enzima nucleósido difosfato cinasa:



Conceptos clínicos

Deficiencias en el metabolismo del piruvato en el ciclo de los ATC

Un lactante de 7 meses de edad mostraba un deterioro neurológico progresivo caracterizado por pérdida de la coordinación y del tono muscular. Era incapaz de mantener la cabeza erguida y mostraba una gran dificultad para mover las extremidades, que estaban sin fuerza. El paciente también presentaba acidosis persistente. La administración de tiamina no tuvo ningún efecto. Las pruebas de laboratorio revelaban cifras elevadas de lactato, α -cetoglutarato y aminoácidos de cadena ramificada en sangre. El niño falleció 1 semana más tarde. Después del fallecimiento se examinó el hígado, el cerebro, el riñón, el músculo esquelético y el corazón, y se apreció una actividad normal de todas las enzimas gluconeogénicas, pero tanto la piruvato deshidrogenasa como el α -cetoglutarato eran deficitarios. Se observó que el componente defectuoso era la dihidrolipoil deshidrogenasa (E_3), un componente producto de un único gen y que es necesario para todas las α -cetoácido deshidrogenasas.

Comentario

Este es un ejemplo de una de las muchas variantes de la **enfermedad de Leigh**, un grupo de trastornos que se caracteriza por la presencia de acidosis láctica. El ácido láctico se acumula en condiciones anaeróbicas o debido a cualquier defecto enzimático en la vía metabólica desde el piruvato a la síntesis de ATP. En este caso existen defectos tanto en el complejo de la piruvato deshidrogenasa como en el del α -cetoglutarato, además de otros complejos de α -cetoácido

deshidrogenasas necesarios para el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. El fallo del metabolismo anaerobio da lugar a incrementos de las concentraciones sanguíneas de lactato, α -cetoglutarato y aminoácidos de cadena ramificada. Los tejidos que dependen del metabolismo aeróbico, como el cerebro y el músculo, están más gravemente afectados, de forma que el cuadro clínico consiste en deterioro de la función motora, trastornos neurológicos y retraso mental. Estas enfermedades son infrecuentes, pero se han descrito deficiencias de piruvato carboxilasa y de todos los componentes del complejo piruvato deshidrogenasa, incluidas las enzimas cinasa y fosfatasa asociadas (fig. 10.12). También se han caracterizado varias mutaciones en el complejo de la cadena de transporte de electrones que pueden provocar la enfermedad de Leigh.

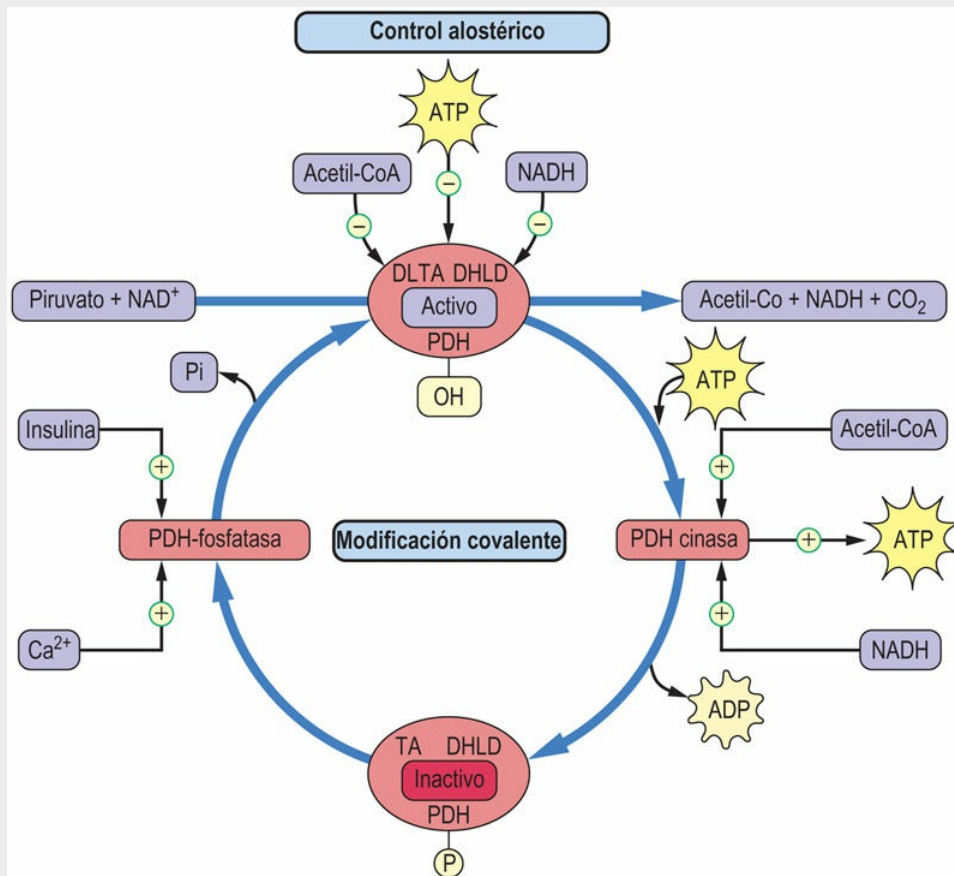


FIG. 10.12 Regulación del complejo piruvato deshidrogenasa.

El complejo piruvato deshidrogenasa regula el flujo de piruvato hacia el ciclo de los ATC. El NAD(H), el ATP y el acetil-CoA ejercen un control tanto alostérico como covalente sobre la actividad de la enzima. DHLD, subunidad de dihidrolipoamida deshidrogenasa; PDH, piruvato deshidrogenasa; TA, dihidrolipoil transacetilasa.

Las tres reacciones siguientes del ciclo de los ATC representan un tema frecuente en el metabolismo para la introducción de un grupo carbonilo en una molécula:

- Reacción de oxidación dependiente de FAD para producir un doble enlace.
- Adición de agua al doble enlace para formar un alcohol.
- Oxidación del alcohol a una cetona.

Esta misma secuencia se produce en forma de intermediarios unidos a la enzima durante la oxidación de los ácidos grasos (v. [cap. 11](#)).

Succinato deshidrogenasa

La succinato deshidrogenasa es una flavoproteína que contiene el grupo prostético FAD. Como se expuso en el [capítulo 8](#), esta enzima está incrustada en la MMI, donde forma parte del complejo II (succinato-Q reductasa). La reacción implica la oxidación del succinato al ácido *trans*-dicarboxílico fumarato, con reducción del FAD a FADH₂.



Conceptos avanzados

El bloqueo por malonato

La reacción de la malato deshidrogenasa ha desempeñado una importante función en el esclarecimiento de la naturaleza cíclica del ciclo de los ATC. Se sabe que la adición de ácidos tricarboxílicos (citrato, aconitato) y de α -cetoglutarato cataliza el metabolismo del

piruvato; ahora sabemos que este es el resultado de la formación de cantidades catalíticas de OAA a partir de estos intermediarios. En 1937, Krebs observó que el malonato, el ácido dicarboxílico de tres carbonos homólogo del succinato e inhibidor competitivo de la succinato deshidrogenasa, bloqueaba el metabolismo del piruvato en preparaciones de músculo triturado. También demostró que la inhibición por el malonato del metabolismo del piruvato daba lugar a la acumulación no solo de succinato, sino también de citrato y α -cetoglutarato, lo que sugiere que el succinato era un producto del metabolismo del piruvato y que los ácidos tricarboxílicos podrían ser intermediarios en este proceso. Además, el fumarato y el OAA también estimulaban la oxidación del piruvato y daban lugar a la acumulación de citrato y succinato durante el bloqueo por el malonato, lo que sugiere que los ácidos de tres y cuatro carbonos podrían combinarse para formar ácidos tricarboxílicos. Los experimentos con fumarato indicaban que existían dos caminos entre el fumarato y el succinato, uno que suponía la inversión de la reacción de la succinato deshidrogenasa, que está inhibida durante el bloqueo por malonato, y otro que implicaba la conversión del fumarato en succinato a través de una serie de ácidos orgánicos. Estas observaciones, combinadas con la experiencia de Krebs algunos años antes en la caracterización del ciclo de la urea (v. cap. 15), dieron lugar a la descripción del ciclo de los ATC.

Fumarasa

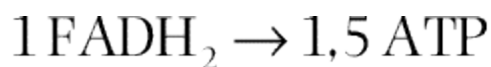
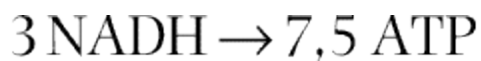
La fumarasa añade agua estereoespecíficamente al doble enlace *trans* del fumarato para formar el α -hidroxiácido, L-malato.

Malato deshidrogenasa

La malato deshidrogenasa cataliza la oxidación de L-malato a OAA, produciendo NADH, completando una vuelta del ciclo de los ATC. En este punto, el OAA puede reaccionar con el acetyl-CoA para continuar las reacciones del ciclo.

Rendimiento energético del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Durante el ciclo de los ATC, cada mol de acetyl-CoA genera suficientes coenzimas de nucleótidos reducidos para la síntesis de ~9 moles de ATP mediante fosforilación oxidativa.



Junto con el GTP sintetizado mediante la fosforilación a nivel de sustrato en la reacción de la succinil-CoA sintetasa (succinato tiocinasa), por cada mol de acetyl-CoA se obtienen un total de ~10 equivalentes de ATP. Por tanto, el metabolismo completo de 1 mol de glucosa a través de la glucólisis, el complejo piruvato deshidrogenasa y el ciclo de los ATC da lugar a ~30-32 moles de ATP ([tabla 10.1](#)). (La producción real de ATP depende de la vía de transporte de los equivalentes redox hacia la mitocondria, es decir, aproximadamente 5 moles de ATP por la lanzadera del malato aspartato y unos 3 moles de ATP por la lanzadera del glicerol fosfato [v. [cap. 8](#)].) Por el contrario, solo se recuperan 2 moles de ATP (neto) mediante la glucólisis anaeróbica en la cual la glucosa se convierte en lactato (v. [cap. 9](#)).

Tabla 10.1

Rendimiento de ATP a partir de la glucosa durante el metabolismo oxidativo

Reacción	Mecanismo	Moles ATP/mol Glc
Hexocinasa	Fosforilación	-1
Fosfofructocinasa	Fosforilación	-1
G3PDH	NADH, fosforilación oxidativa	+5(+3)*
Fosfoglicerato cinasa	Fosforilación a nivel de sustrato	+2

Piruvato cinasa	Fosforilación a nivel de sustrato	+2
Piruvato deshidrogenasa	NADH, fosforilación oxidativa	+5
Isocitrato deshidrogenasa	NADH, fosforilación oxidativa	+5
α -cetoglutarato deshidrogenasa	NADH, fosforilación oxidativa	+5
Succinil-CoA sintetasa	Fosforilación a nivel de sustrato (GTP)	+2
Succinato deshidrogenasa	FADH ₂ , fosforilación oxidativa	+3
Malato deshidrogenasa	NADH, fosforilación oxidativa	+5
TOTAL		32 (30)*

La producción de ATP que se muestra es aproximada, porque se ha determinado experimentalmente con mitocondrias vivas aisladas y existe una cierta variabilidad. Trabajos recientes sugieren que el rendimiento de ATP real a partir de NADH y FADH₂ es de alrededor de 2,5 y 1,5, respectivamente, produciendo cerca de 30-32 moles de ATP por cada mol de glucosa. La oxidación de la glucosa en una bomba calorimétrica da lugar a 2.870 kJ/mol (686 kcal/mol), mientras que la síntesis de ATP requiere 31 kJ/mol (7,3 kcal/mol). Por tanto, el metabolismo aeróbico de la glucosa tiene una eficiencia aproximada del 40% (2.870 kJ/mol de glucosa/31 kJ/mol de ATP = 93 moles teóricos de ATP/mol de glucosa; 36/93 = 39%).

* Los electrones del NADH citosólico pueden producir aproximadamente 5 moles de ATP por cada mol de glucosa a través de la lanzadera malato-aspartato, y solo unos 3 por cada mol de glucosa a través de la lanzadera del glicerol-3-fosfato (v. [cap. 8](#)).

Reacciones anapleróticas («de relleno»)

Como se muestra en la [figura 10.1](#), numerosos intermediarios del ciclo de los ATC participan en los procesos de biosíntesis, lo que agota los intermediarios de este ciclo. Por ejemplo, la síntesis de 1 mol de hemo requiere 8 moles de succinil-CoA. El ciclo de los ATC dejaría de funcionar si los intermediarios no se repusiesen, dado que el acetyl-CoA no puede producir una síntesis neta de OAA. Las reacciones anapleróticas (de relleno) aportan intermediarios al ciclo de los ATC diferentes al acetyl-CoA para mantener la actividad de este. La piruvato carboxilasa es un ejemplo excelente de enzima que cataliza una reacción anaplerótica. Convierte el piruvato en OAA, que es necesario para la iniciación del ciclo. La enzima málica en el citoplasma también convierte el piruvato en malato, que puede entrar en la mitocondria como sustrato para el ciclo de los ATC. El aspartato también es un precursor del OAA mediante una reacción de transaminación, y se puede producir α -cetoglutarato mediante una reacción catalizada por una aminotransferasa a partir del glutamato, así como por la reacción de la glutamato deshidrogenasa. Otros muchos aminoácidos «glucogénicos» (v. [cap. 15](#)) también pueden servir como fuentes de piruvato o de intermediarios para el ciclo de los ATC, garantizando que este no se pare por ausencia de intermediarios.

Regulación del ciclo de los ácidos tricarbónicos

La piruvato deshidrogenasa y la isocitrato deshidrogenasa regulan la actividad del ciclo de los ATC

Existen diversos grados de control del ciclo de los ATC. En general, la actividad global del ciclo depende de la disponibilidad de NAD^+ para las reacciones de deshidrogenación. Esto, a su vez, se relaciona con la velocidad de consumo de NADH por el sistema de transporte de electrones, lo que en definitiva depende de la velocidad de utilización de ATP y de la producción de ADP por el metabolismo. Por tanto, al utilizarse el ATP para el trabajo metabólico, se produce ADP, consumiéndose el NADH por el sistema de transporte de electrones para producir ATP y produciéndose NAD^+ . El ciclo de los ATC se activa, los combustibles se consumen y se produce más NADH con el fin de producir más ATP.

Existen diversas enzimas reguladoras que afectan a la actividad del ciclo de los ATC. La actividad del complejo piruvato deshidrogenasa, y por tanto la formación de acetyl-CoA a partir de la glucosa, el lactato y la alanina, está regulada por modificaciones alostéricas y covalentes (v. [fig. 10.12](#)). Los productos de la reacción de la piruvato deshidrogenasa, NADH y acetyl-CoA, así como el ATP, actúan como efectores alostéricos negativos del complejo enzimático. Además, el complejo piruvato deshidrogenasa tiene asociadas enzimas cinasa y fosfatasa que modulan el grado de fosforilación de los residuos de serina reguladores del complejo. El NADH , el acetyl-CoA y el ATP activan la cinasa, que fosforila e inactiva el complejo enzimático. Por el contrario, cuando estos tres compuestos se encuentran a baja concentración, el complejo enzimático se activa tanto alostéricamente como por desfosforilación catalizada por la fosfatasa. Este es un proceso regulador importante durante las situaciones de ayuno y de inanición, cuando la gluconeogénesis es esencial para mantener las

concentraciones sanguíneas de glucosa. El metabolismo activo de las grasas durante el ayuno causa un aumento de NADH y acetyl-CoA en la mitocondria, lo que a su vez provoca una inhibición de la piruvato deshidrogenasa y bloquea la utilización de los hidratos de carbono para el metabolismo energético en el hígado. En esta situación, el piruvato, obtenido a partir de intermediarios como el lactato y la alanina, se utiliza para la gluconeogénesis (v. [cap. 12](#)). Por el contrario, la insulina estimula la piruvato deshidrogenasa al activar la fosfatasa en respuesta a los hidratos de carbono de la dieta. Esto hace que los carbonos derivados de los hidratos de carbono se conviertan en ácidos grasos (lipogénesis) a través de la citrato sintasa (v. [cap. 13](#)). El Ca^{2+} también afecta a la actividad fosfatasa del complejo piruvato deshidrogenasa en respuesta al incremento de Ca^{2+} intracelular durante la contracción muscular (v. [cap. 37](#)).

Se precisa OAA para la entrada de acetyl-CoA en el ciclo de los ATC y, a veces, la disponibilidad de OAA regula la actividad del ciclo. Esto ocurre especialmente en situaciones de ayuno cuando las concentraciones de ATP y NADH, derivados del metabolismo de las grasas, aumentan en la mitocondria. El aumento de NADH da lugar a un cambio del equilibrio malato:OAA hacia malato, dirigiendo los intermediarios del ciclo de los ATC hacia malato que, a su vez, es exportado hacia el citosol para la gluconeogénesis. Mientras tanto, el acetyl-CoA procedente del metabolismo graso es dirigido hacia la síntesis de cuerpos cetónicos por la ausencia de OAA, regenerando CoA-SH y dando lugar al incremento de los cuerpos cetónicos en plasma durante el ayuno (v. [cap. 11](#)).

La isocitrato deshidrogenasa es una enzima reguladora fundamental en el ciclo de los ATC. Está sujeta a inhibición alostérica por ATP y NADH y a estimulación por ADP y NAD^+ . Durante el consumo de una dieta rica en hidratos de carbono en condiciones de reposo, disminuye la demanda de ATP y aumenta el nivel de intermediarios derivados de hidratos de carbono. Bajo estas circunstancias, el aumento de las concentraciones de insulina estimula el complejo piruvato deshidrogenasa, y la acumulación de ATP y NADH inhibe la isocitrato deshidrogenasa, provocando una

acumulación mitocondrial de citrato. Entonces el citrato es exportado hacia el citosol para la síntesis de ácidos grasos que, a su vez, son exportados hacia el hígado para su almacenamiento en el tejido adiposo en forma de triglicéridos. Cuando aumenta la demanda energética (p. ej., durante la contracción muscular) el NAD^+ y el ADP se acumulan y estimulan la isocitrato deshidrogenasa.

La inducción y la represión, así como la proteólisis de proteínas enzimáticas, como la piruvato carboxilasa y las que pertenecen al complejo de la piruvato deshidrogenasa y al ciclo de los ATC, desempeñan también unos papeles reguladores importantes. De hecho, todas las enzimas del ciclo de los ATC y las asociadas se sintetizan en el citoplasma y se transportan a través de una serie compleja de pasos hacia la mitocondria. La regulación puede ocurrir en la traducción, en la transcripción y en el transporte intracelular. Por ejemplo, se sabe que la dieta controla la expresión de cuatro cinasas de la piruvato deshidrogenasa; una de ellas se induce en respuesta a una dieta rica en grasas y se reprime en respuesta a una dieta rica en hidratos de carbono. Desgraciadamente, la regulación del ciclo de los ATC en los aspectos génico y de transporte no se conoce del todo.

Deficiencias de las enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Las mutaciones en la estirpe germinal de varias enzimas del ciclo de los ATC son características de distintos subtipos de cáncer. Las mutaciones de las subunidades de la succinato deshidrogenasa dan lugar a feocromocitomas y paragangliomas. Las mutaciones de la fumarato hidratasa se asocian a un aumento de la producción de fumarato en los tumores renales, uterinos y cutáneos que forman parte del llamado síndrome hereditario de leiomiomatosis y carcinoma de células renales. Las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) dependiente de NADP^+ constituyen el defecto más frecuente ($\sim 70\%$) en una serie de subtipos de glioma. Las mutaciones de la IDH1 provocan un aumento de su función productora de 2-hidroxiglutarato a partir de α -cetoglutarato. Estas

células tumorales desarrollan unas características metabólicas peculiares que favorecen su supervivencia, aun en el caso de que las enzimas del ciclo de los ATC sean defectuosas. Las células cancerosas suelen recurrir a reacciones anapleróticas para mantener su metabolismo mitocondrial; por ejemplo, la glutamina se convierte a glutamato para reponer el α -cetoglutarato. A continuación, el α -cetoglutarato experimenta una carboxilación reductora (por contraposición a la descarboxilación oxidativa que experimenta durante la operación siguiente del ciclo de los ATC) para convertirse en isocitrato (mediante la IDH2 dependiente de NADP^+), que a su vez es convertido en citrato que actúa como precursor para la síntesis de ácidos grasos por parte de las células tumorales. La función de las deficiencias enzimáticas del ciclo de los ATC en el cáncer se explica con más detalle en los artículos citados en el apartado de Lecturas recomendadas.

Aprendizaje activo

1. En el beri-beri hay un déficit de la vitamina tiamina. ¿Qué intermediarios se acumularán y por qué?
2. Comparar la regulación del complejo de la piruvato deshidrogenasa con la regulación de las enzimas citosólicas por las reacciones de fosforilación-desfosforilación.
3. Predecir las consecuencias de las deficiencias en las enzimas del ciclo de los ATC, como la succinato deshidrogenasa, la fumarasa o la malato deshidrogenasa.
4. Describir los ensayos enzimáticos diseñados para determinar el lactato plasmático o sérico en el laboratorio clínico.

Resumen

- El ciclo de los ATC es la vía central común por la cual los combustibles son oxidados y también participa en las vías biosintéticas más importantes.
- En su papel oxidativo, los principales productos del ciclo de los ATC son el GTP y las coenzimas reducidas NADH y FADH₂, que proporcionan grandes cantidades de energía libre para la síntesis de ATP mediante fosforilación oxidativa.
- En su papel biosintético aporta intermediarios esenciales para la síntesis de glucosa, ácidos grasos, aminoácidos y el grupo hemo, así como el ATP necesario para su biosíntesis.
- La actividad del ciclo de los ATC está estrechamente regulada por el aporte de sustratos, efectores alostéricos y el control de la expresión génica con el fin de que el consumo de combustible esté estrechamente unido a las necesidades energéticas.

Lecturas recomendadas

- Akram M. Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;68:475–478.
- Corbet C, Feron O. Cancer cell metabolism and mitochondria: Nutrient plasticity for TCA cycle fueling. *Biochimica et Biophysica Acta, 1868*. 2017: 7–15.
- Gerards M, Sallevelt SC, Smeets HJ. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;117:300–312.
- Marin-Valencia I, Roe CR, Pascual JM. Pyruvate carboxylase deficiency: Mechanisms, mimics and anaplerosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010;101:9–17.
- Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106:385–394.
- Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: Unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;100:175–181.
- Sudheesh NP, Ajith TA, Janardhanan KK, et al. Palladium alpha-lipoic acid complex formulation enhances activities of Krebs cycle dehydrogenases and respiratory complexes I–IV in the heart of aged rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47:2124–2128.
- Vazquez A, Jurre J, Kamphorst EK, et al. Cancer metabolism at a glance. *Journal of Cell Science*. 2016;129:3367–3373.
- Yang M, Soga T, Pollard PJ, et al. The emerging role of fumarate as an oncometabolite. *Frontiers in Oncology*. 2012;2:85.

Páginas web de interés

Animaciones sobre el ciclo de los ATC:

<https://www.youtube.com/watch?v=juM2ROSLWfw>

<https://www.youtube.com/watch?v=kp3bC5N5Jfo>

<https://www.youtube.com/watch?>

[v=QQmlyMGeN9U&t=5s](https://www.youtube.com/watch?v=QQmlyMGeN9U&t=5s)

Abreviaturas

Ciclo ATC Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

DLDH Dihidrolipoil deshidrogenasa

DLTA Dihidrolipoil transacetilasa

LDH Lactato deshidrogenasa

OAA Oxalacetato

PDH Piruvato deshidrogenasa

Succ-CoA Succinil-CoA

CAPÍTULO 11

Metabolismo oxidativo de los lípidos en el hígado y el músculo

John W. Baynes

Resumen

El metabolismo de los lípidos tiene lugar en gran medida en la mitocondria, a través de la β -oxidación. Los ácidos grasos se transportan de la sangre a las células y se activan mediante la acil-CoA sintetasa de ácido graso (tiocinasa) en el citosol para formar acil-adenilatos, que reaccionan con la carnitina para formar acil-carnitinas, que a su vez son transferidos a la mitocondria por la lanzadera de la carnitina. El acil-CoA mitocondrial resultante es degradado en el ciclo de la β -oxidación por una serie de enzimas (acil-CoA deshidrogenasa, hidratasa y tiolasa) con la liberación cada vez de dos unidades de carbono en forma de unidades de acetil-CoA, que será catabolizado en el ciclo de los ATC. Las reacciones de α -oxidación colaboran en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena impar o ramificada, que da lugar a la producción de propionil-CoA, que es convertido a succinil-CoA a través de la propionil-CoA carboxilasa y de la metilmalonil-CoA mutasa. El exceso de acetil-CoA producido en el hígado mediante la β -oxidación durante la gluconeogénesis en períodos de ayuno e inanición se convierte en cuerpos cetónicos, acetoacetato y β -hidroxibutirato, que pasan a la sangre para contribuir al metabolismo energético en los tejidos extrahepáticos, principalmente el músculo esquelético y cardíaco.

Palabras clave

Acetoacetato

Acetona

Acil-adenilato

Cetoacidosis

Cetogénesis

Cetonemia

Cetonuria

Cuerpo cetónico

β -hidroxibutirato

Hidroximetilglutaril-CoA

Lanzadera de la carnitina

Lipasa sensible a hormonas

β -oxidación

Tiocinasa

Tiolasa

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la vía de activación y transporte de los ácidos grasos hacia la mitocondria para su

catabolismo.

- Dar una idea general de la secuencia de reacciones implicadas en la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria.
 - Describir las características generales de las vías de oxidación de los ácidos grasos insaturados, de cadena impar y de ácidos grasos de cadena ramificada.
 - Explicar los fundamentos de la vía de la cetogénesis e identificar los principales intermediarios y productos de esta vía.
 - Describir los mecanismos por los cuales la activación hormonal de la lipólisis en el tejido adiposo se coordina con la activación de la gluconeogénesis en el hígado durante el ayuno y las situaciones de estrés fisiológico o patológico.
-

Introducción

Normalmente, las grasas son la principal fuente de energía en el hígado, el músculo y en casi todos los demás tejidos, con dos excepciones importantes: el cerebro y los eritrocitos

Los triglicéridos constituyen la forma de almacenamiento y transporte de las grasas; los ácidos grasos son la fuente inmediata de energía. Estos se liberan a partir de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo, son transportados con la albúmina plasmática y se suministran a las células para su metabolismo. El catabolismo de los ácidos grasos es completamente oxidativo; una vez transportados al citoplasma, su oxidación tiene lugar en los peroxisomas y en las mitocondrias, principalmente por un ciclo de reacciones conocido como **β -oxidación**. Cada vez se liberan 2 carbonos del extremo carboxilo del ácido graso; los principales productos finales son el acetil-coenzima A (acetil-CoA) y las formas reducidas de los nucleótidos, FADH₂ y NADH. En el músculo, el acetil-CoA se metaboliza a través de la vía del ciclo de los ácidos tricarbónicos (ATC) y la fosforilación oxidativa para producir ATP. En el hígado, el acetil-CoA se convierte a cuerpos cetónicos (**cetogénesis**), que son derivados lipídicos hidrosolubles que, al igual que la glucosa, se exportan para ser utilizados por otros tejidos. El metabolismo graso está controlado principalmente por la tasa de hidrólisis de los triglicéridos (**lipólisis**) en el tejido adiposo, que es regulada por mecanismos hormonales en los que participan la **insulina**, el **glucagón**, la **adrenalina** y el **cortisol**. Estas hormonas coordinan el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas en todo el cuerpo (v. [cap. 31](#)).

Activación de los ácidos grasos para el transporte al interior de las mitocondrias

Los ácidos grasos se activan gracias a la formación de un enlace tioéster de alta energía con la coenzima A

Los ácidos grasos no se encuentran en una cantidad importante en forma libre en el cuerpo, ya que las sales de los ácidos grasos son jabones; disolverían las membranas celulares. En la sangre, están unidos a la albúmina, que en el plasma presenta una concentración de $\sim 0,5$ mmol/l (35 mg/ml). Cada molécula de albúmina puede unir de seis a ocho moléculas de ácido graso. En el citosol, están unidos a una serie de proteínas fijadoras de ácidos grasos que regulan su tráfico por el citosol y entre los distintos compartimentos subcelulares. En el primer paso para su catabolismo, los ácidos grasos se activan a su derivado CoA utilizando ATP como fuente de energía (fig. 11.1). El grupo carboxilo es activado primero a un intermediario acil-adenilato de alta energía unido a la enzima y que se forma por la reacción del grupo carboxilo del ácido graso con el ATP. El grupo acilo es transferido luego al CoA por la misma enzima, la **acil-CoA sintetasa de ácido graso**. Esta enzima se conoce con el nombre común de **tiocinasa** de ácido graso, dado que consume ATP en la formación del enlace tioéster del acil-CoA.

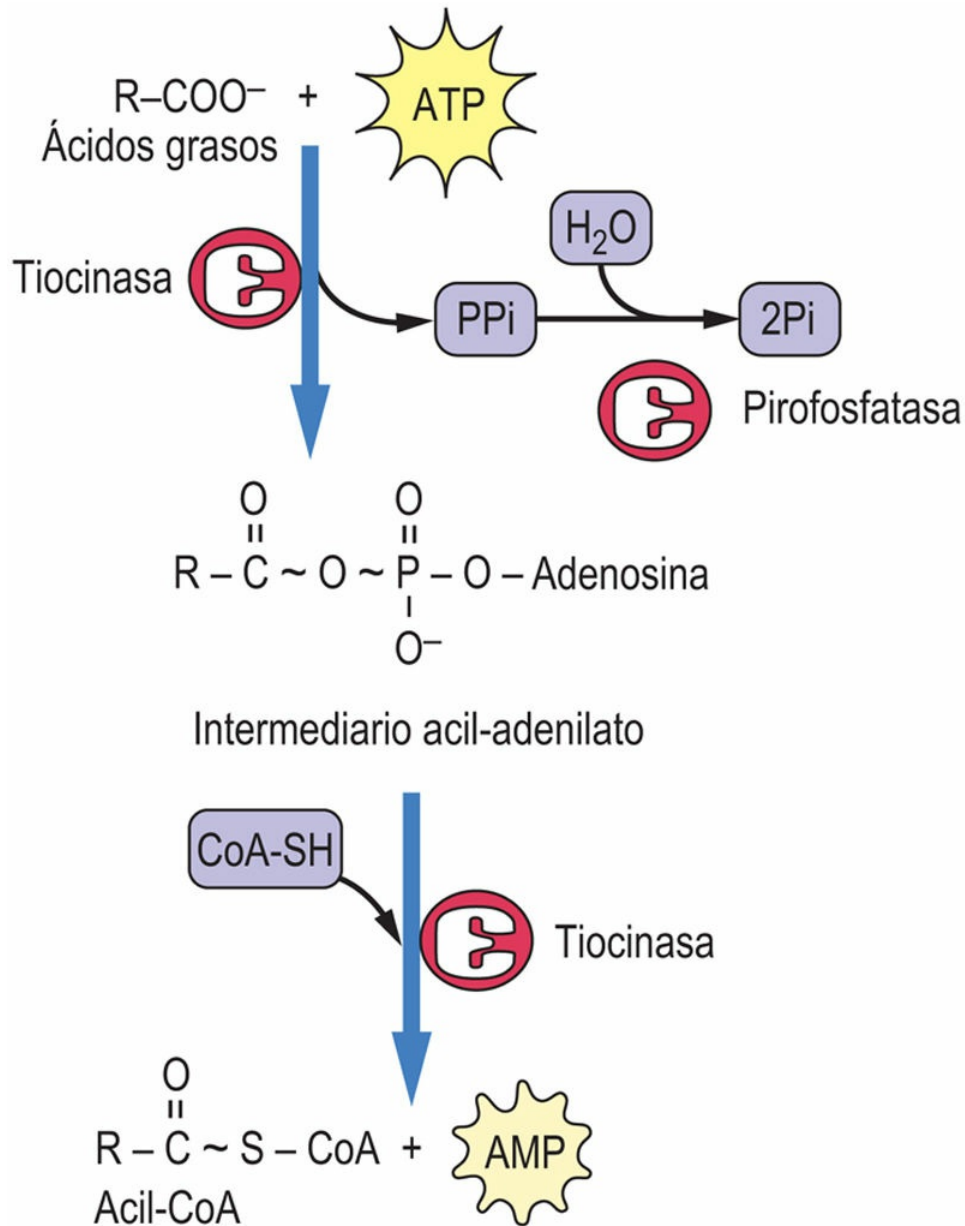


FIG. 11.1 Activación de los ácidos grasos por la acil-CoA sintetasa de ácido graso (tiocinasa).

El ATP forma un intermediario acil-adenilato unido a la enzima, que es liberado por la CoA-SH para formar acil-CoA. AMP, adenosina monofosfato; CoA-SH, coenzima A; PPi, pirofosfato inorgánico.

La longitud del ácido graso dicta dónde es activado a CoA

Los ácidos grasos de cadena corta y media (tabla 11.1) pueden

atravesar la membrana mitocondrial por difusión pasiva y se activan a su derivado CoA dentro de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena muy larga aportados por la dieta se acortan a ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas. Los de cadena larga son los principales componentes de los triglicéridos almacenados y de las grasas de la dieta. Se activan a sus derivados CoA en el citoplasma y se transportan hacia las mitocondrias por medio de la **lanzadera de carnitina**.

Tabla 11.1

Metabolismo de las cuatro clases de ácidos grasos

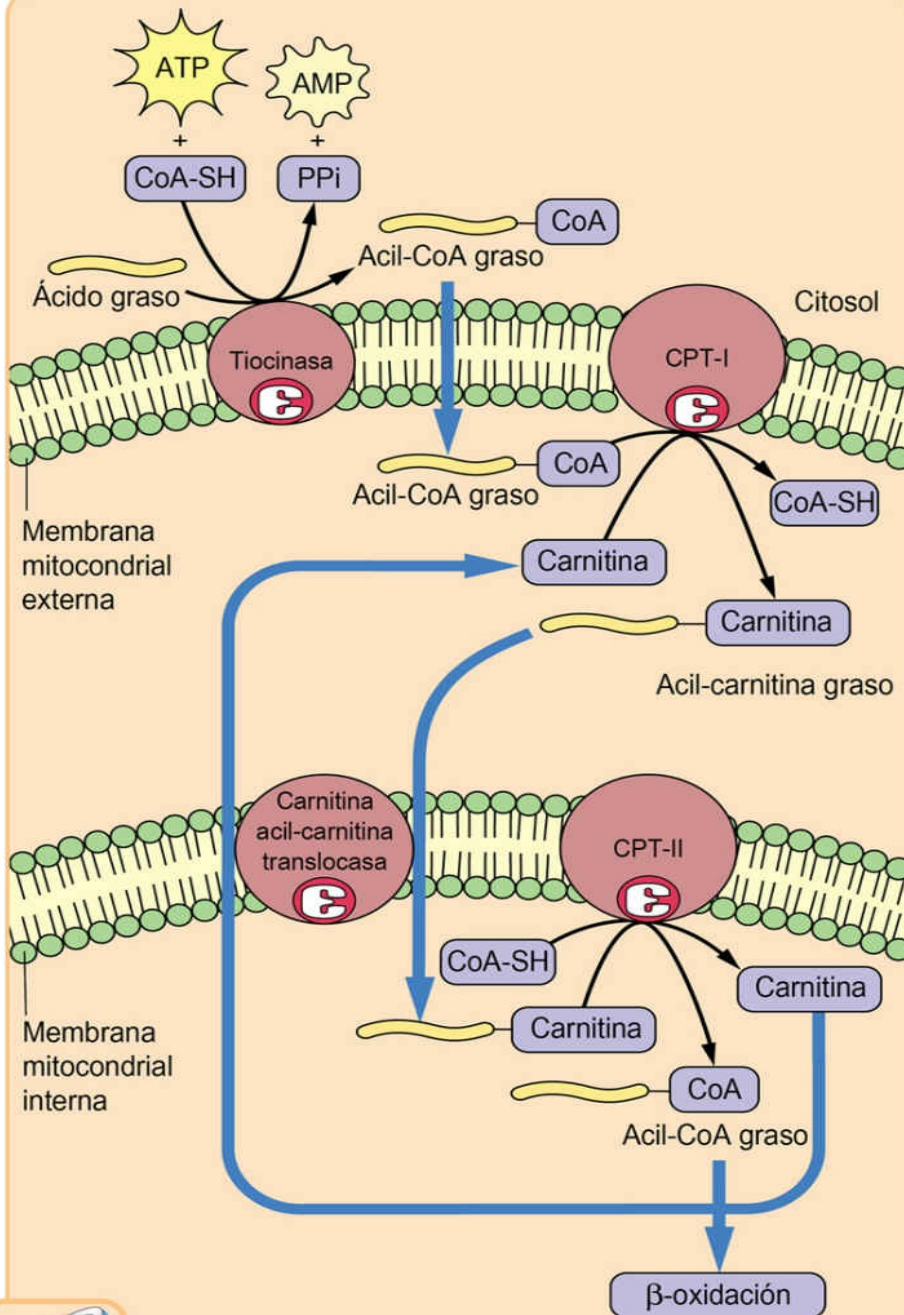
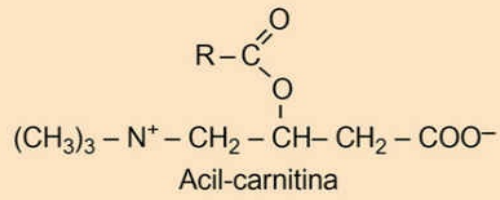
Clasificación por tamaño	Número de carbonos	Lugar de catabolismo	Transporte de membrana
Cadena corta	2-4	Mitocondria	Difusión
Cadena media	4-12	Mitocondria	Difusión
Cadena larga	12-20	Mitocondria	Ciclo de la carnitina
Cadena muy larga	>20	Peroxisoma	Desconocido

Lanzadera (o ciclo) de la carnitina

La lanzadera de la carnitina supera la impermeabilidad de la membrana mitocondrial a la coenzima A

La CoA es un derivado nucleótido polar de gran tamaño (v. [fig. 10.2](#)) que no puede atravesar la membrana interna mitocondrial. Por tanto, para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga, el ácido graso se transfiere primero a la pequeña molécula denominada carnitina, mediante la **carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1)**, localizada en la membrana mitocondrial externa. Un **transportador acil-carnitina** o translocasa en la membrana mitocondrial interna interviene en la transferencia de la acil-carnitina hacia las mitocondrias, donde la **CPT-2** regenera el acil-CoA, liberando la carnitina. La lanzadera de carnitina ([fig. 11.2](#)) funciona por un mecanismo antiporte en el cual la carnitina libre y el derivado acil-carnitina se mueven en sentido

contrario a través de la membrana mitocondrial interna. La lanzadera es un punto importante de regulación de la oxidación de los ácidos grasos. Como se ampliará en el próximo capítulo, la lanzadera de carnitina se inhibe por el **malonil-CoA** después de la ingestión de comidas ricas en hidratos de carbono. El malonil-CoA impide el ciclo fútil, en el que los ácidos grasos de nueva síntesis se oxidarían en la mitocondria.



Mitocondria

FIG. 11.2 Transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria.

Los tres componentes de la vía de la carnitina son las carnitina palmitoil transferasas (CPT), en las membranas mitocondriales externa e interna, y la carnitina acil-carnitina translocasa.

Oxidación de los ácidos grasos

β -oxidación mitocondrial

La oxidación de los β -carbonos (C-3) facilita la escisión secuencial de las unidades acetilo procedentes de los extremos carboxilo de los ácidos grasos

Los acil-CoA grasos son oxidados en un ciclo de reacciones que implican la oxidación del carbono β (C-3) a una cetona; de ahí el término β -oxidación (figs. 11.3 y 11.4). La oxidación se sigue de una rotura del enlace entre los carbonos α y β en una reacción catalizada por una tiolasa, en lugar de una hidrolasa; de este modo se conserva la elevada energía del enlace tioéster para que proporcione la fuerza de impulso termodinámico para las reacciones siguientes. Durante cada ciclo se forma 1 mol de acetil-CoA, 1 mol de FADH_2 y 1 mol de NADH junto con un acil-CoA graso con 2 átomos de carbono menos. Para un ácido graso de 16 carbonos como el palmitato, el ciclo se repite siete veces, generando 8 moles de acetil-CoA (v. fig. 11.3), más 7 moles de FADH_2 y 7 moles de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Este proceso tiene lugar dentro de la mitocondria y los nucleótidos reducidos se emplean directamente para la síntesis de ATP por medio de la fosforilación oxidativa (tabla 11.2).



Mitocondria

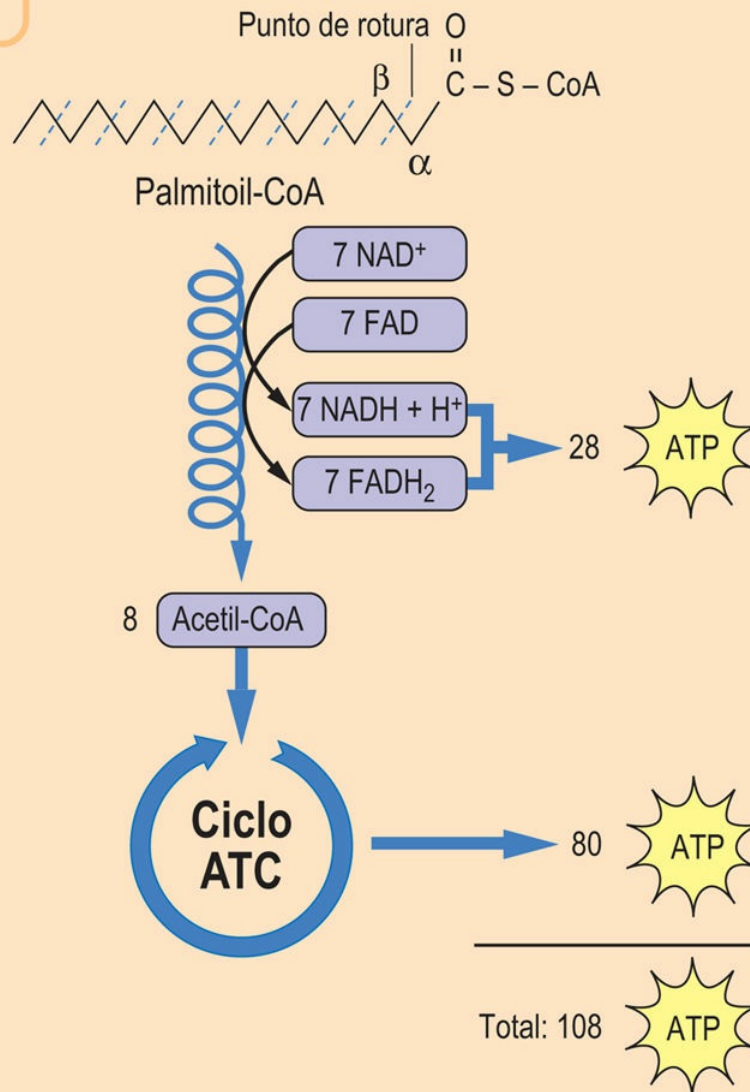


FIG. 11.3 Perspectiva general de la β -oxidación del palmitato.

En un ciclo de reacciones, los carbonos del acil-CoA graso son liberados como unidades de 2 carbonos en forma de acetil-CoA; la obtención de 28 ATP de esta β -oxidación es casi equivalente a la oxidación completa de la glucosa. En el hígado, las unidades de acetil-CoA se utilizan para la síntesis de cuerpos cetónicos, y en otros tejidos son metabolizadas en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) para formar ATP. La oxidación completa del palmitato rinde 106 moles netos de ATP, después de la corrección de los equivalentes a 2 moles de ATP utilizados en la reacción de la tiocinasa. La producción global de ATP por gramo de palmitato es de alrededor del doble de la obtenida por gramo de glucosa, dado que la glucosa está parcialmente oxidada en comparación con el palmitato. Por esta razón, el valor calórico de las grasas es casi el doble que el de los azúcares

(tabla 11.2).

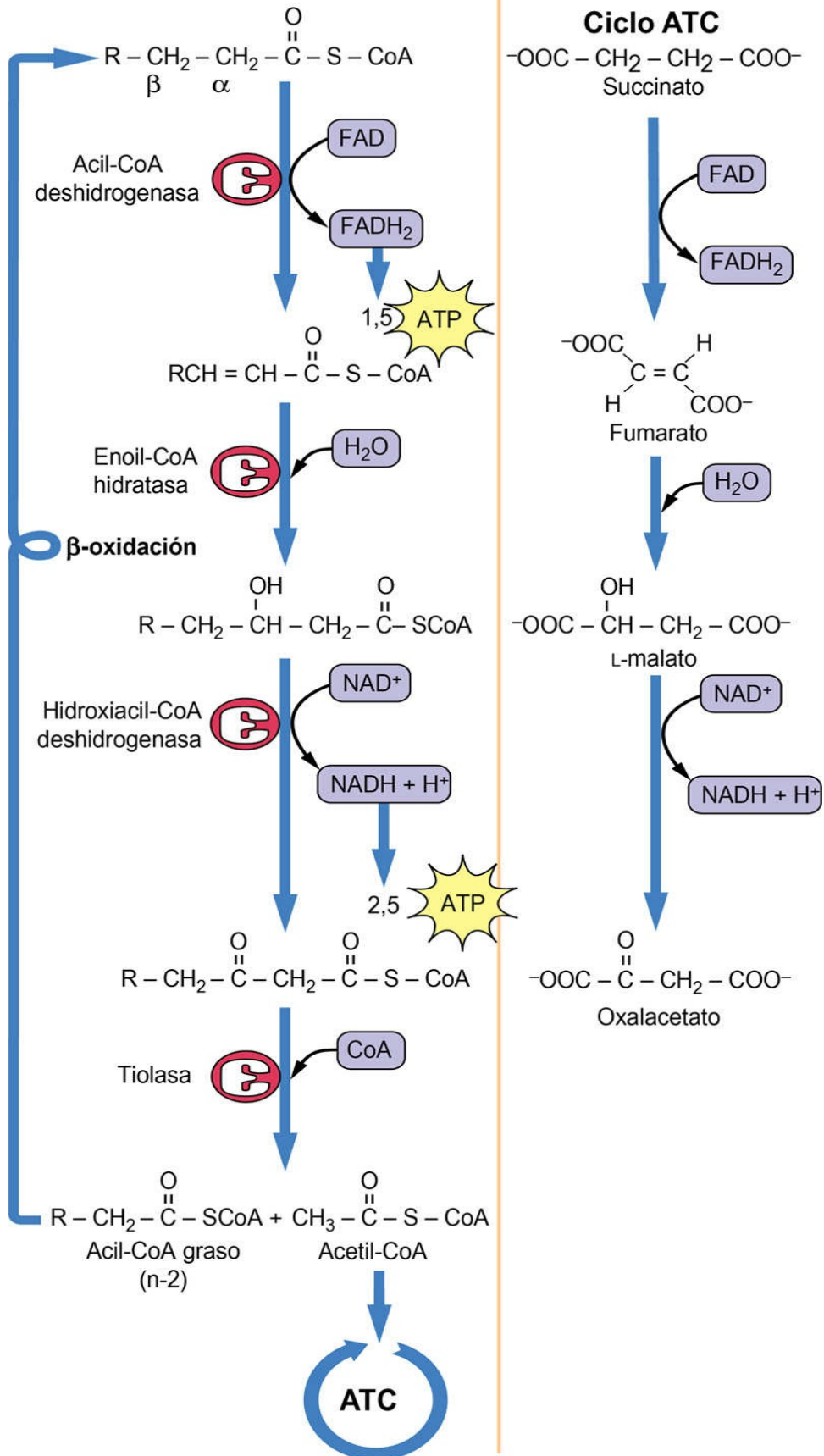


FIG. 11.4 β -oxidación de los ácidos grasos.

La oxidación tiene lugar en una serie de pasos en el carbono en posición β hasta dar un grupo ceto. La tiasina escinde el derivado β -cetoacil-CoA resultante para dar lugar a acetil-CoA y un ácido graso con dos átomos de carbono menos, que después vuelve a entrar en la cascada de la β -oxidación. Obsérvese la similitud entre estas reacciones y las del ciclo de los ácidos tricarbónicos (ATC) que se muestran a la derecha de la ilustración.

Tabla 11.2

Comparación de la producción de energía a partir de glucosa y palmitato

Sustrato	Peso molecular	Producción neta de ATP (mol/mol)	ATP (mol/g)	Valor calórico kcal/g (kJ)
Glucosa	180	36-38	0,2	4 (17)
Palmitato	256	129	0,5	9 (37)



Conceptos clínicos

Deterioro de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media: déficit de acil-CoA deshidrogenasa

La acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos no es una sola enzima, sino una familia de enzimas con especificidad para la longitud de la cadena para la oxidación de ácidos grasos de cadena corta, media y larga; los ácidos grasos se transfieren de una enzima a otra durante las reacciones de β -oxidación de acortamiento de la cadena. La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hipoglucemia hipocetósica. Se presenta en la lactancia y se caracteriza por concentraciones elevadas de ácidos carboxílicos de cadena media, acil-carnitinas y acil-glicinas (intermediarios de la síntesis de la carnitina) en el plasma y la orina. También puede haber hiperamonemia como resultado de daño hepático. Las concentraciones de derivados acil-CoA de cadena

media en las mitocondrias hepáticas también aumentan, limitando la β -oxidación y el reciclado de la CoA durante la cetogénesis. La incapacidad de metabolizar las grasas durante el ayuno es potencialmente mortal, dado que limita la gluconeogénesis y provoca hipoglucemia. La deficiencia de MCAD se trata mediante ingesta frecuente de alimentos, evitando el ayuno y aportando suplementos de carnitina. Las deficiencias de deshidrogenasas de ácidos grasos de cadena corta y larga presentan características clínicas similares.

Los cuatro pasos del ciclo de la β -oxidación se muestran con detalle en la [figura 11.4](#). Hay que destacar la similitud entre la secuencia de estas reacciones y las de succinato a oxalacetato en el ciclo de los ATC. Igual que la succinato deshidrogenasa, la acil-CoA deshidrogenasa utiliza FAD como coenzima y es una proteína integral de la membrana mitocondrial interna. Incluso la geometría *trans* del fumarato y la configuración estereoquímica del L-malato en el ciclo de los ATC son similares a la geometría *trans* de los intermediarios trans-enoil-CoA y L-hidroxiacil-CoA en la β -oxidación. El último paso del ciclo de β -oxidación es catalizado por una tiolasa, que atrapa como acil-CoA la energía obtenida a partir de la rotura del enlace carbono-carbono, permitiendo que el ciclo continúe sin la necesidad de reactivar el ácido graso. El ciclo prosigue hasta que el ácido graso se ha convertido en acetil-CoA, el intermediario común en la oxidación de los hidratos de carbono y lípidos.

Catabolismo peroxisomal de los ácidos grasos

Los peroxisomas son fundamentales para la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga; liberan ácidos grasos de cadena media para su oxidación en la mitocondria.

Los peroxisomas son orgánulos subcelulares que se encuentran en todas las células nucleadas. Intervienen en la oxidación de una serie de sustratos, incluidos los uratos y los ácidos grasos de cadena muy larga, larga y de cadena ramificada. Además, son los principales lugares de producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la célula y son responsables de casi el 20% del consumo de oxígeno en los

hepatocitos. Los peroxisomas tienen una lanzadera de carnitina y conducen la β -oxidación por un camino similar a la vía mitocondrial, excepto por el hecho de que su acil-CoA deshidrogenasa es una oxidasa, en lugar de una deshidrogenasa. El FADH_2 producido en esta y en otras reacciones de oxidación, incluidas la α - y la ω -oxidación (v. explicación más adelante), es oxidado por oxígeno molecular para producir H_2O_2 . Esta vía es energéticamente menos eficiente que la β -oxidación en la mitocondria donde se produce ATP mediante fosforilación oxidativa. Las enzimas peroxisomales no pueden oxidar los ácidos grasos de cadena corta, por lo que productos como butanoil-, hexanoil- y octanoil-carnitina se exportan o difunden desde los peroxisomas para su posterior catabolismo en la mitocondria.

Los peroxisomas tienen además funciones anabólicas. Se cree que intervienen en la producción de acetyl-CoA para la biosíntesis de colesterol y poliisoprenoides (v. [cap. 14](#)) y contienen la dihidroxiacetona-fosfato aciltransferasa necesaria para la síntesis de plasmalógenos (v. [cap. 18](#)).

El **síndrome de Zellweger**, que deriva de defectos en la importación de enzimas al interior de los peroxisomas, es una enfermedad multiorgánica grave que suele ocasionar la muerte a los ~ 6 meses de edad; se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el tejido neuronal, generalmente debido a la incapacidad de recambiar los ácidos grasos neuronales. Los fibratos son un tipo de fármacos hipolipemiantes que actúan mediante la inducción de proliferación peroxisomal en el hígado.

Vías alternativas a la oxidación de los ácidos grasos

Los ácidos grasos insaturados producen menos FADH_2 en su oxidación

Los ácidos grasos insaturados ya están parcialmente oxidados, por lo que en su oxidación se produce menos FADH_2 y, en consecuencia, menos ATP. Los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados

tienen una geometría *cis* y aparecen a intervalos de 3 carbonos, mientras que los intermediarios de la β -oxidación tienen una geometría *trans* y la reacción tiene lugar en pasos de 2 carbonos. Por tanto, el metabolismo de los ácidos grasos insaturados precisa de varias enzimas isomerasa y oxidorreductasa adicionales, tanto para cambiar la posición como la geometría de los dobles enlaces.

Los ácidos grasos de cadena impar producen succinil-CoA a partir de propionil-CoA

La oxidación de los ácidos grasos con un número impar de carbonos tiene lugar a través del extremo carboxilo, como un ácido graso normal, exceptuando la formación de propionil-CoA en la última reacción de escisión catalizada por la tiolasa. El propionil-CoA se convierte en succinil-CoA mediante un proceso de varias etapas en el que intervienen tres enzimas y las vitaminas **biotina y cobalamina** (fig. 11.5). El succinil-CoA entra directamente en el ciclo de los ATC.

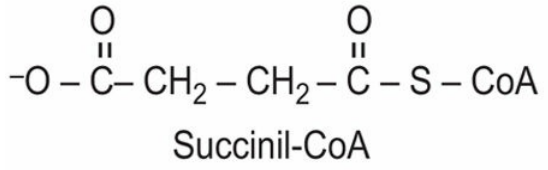
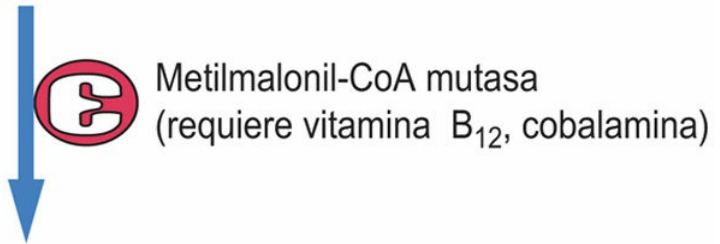
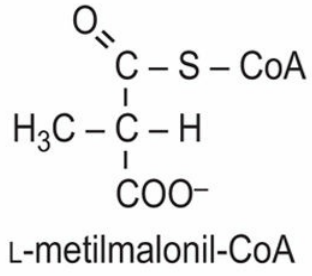
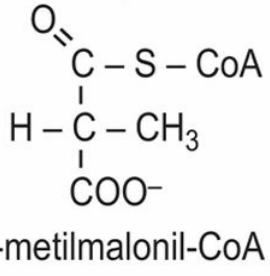
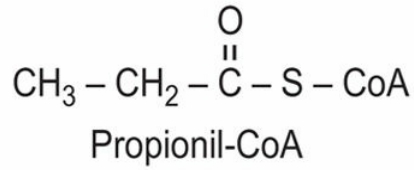


FIG. 11.5 Metabolismo del propionil-CoA a succinil-CoA.

El propionil-CoA procedente de los ácidos grasos de cadena impar es una fuente minoritaria de carbonos para la gluconeogénesis. El intermediario, metilmalonil-CoA, también se produce durante el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Los defectos en la mutasa de metilmalonil-CoA o las deficiencias de vitamina B₁₂ causan aciduria metilmalónica.

La α -oxidación inicia la oxidación de los ácidos grasos de cadena ramificada a acetil-CoA y propionil-CoA

Los **ácidos fitánicos** son lípidos poliisoprenoides de cadena ramificada que se hallan en las plantas con clorofila. Dado que el carbono β de los ácidos fitánicos está en un punto de ramificación, no es posible oxidar este carbono a una cetona. El paso esencial y el primero en el catabolismo de los ácidos fitánicos es una α -oxidación a ácido pristánico, liberando el carbono α como dióxido de carbono. Por tanto, como se muestra en la [figura 11.6](#), se liberan acetil-CoA y propionil-CoA alternativamente en cantidades similares. La **enfermedad de Refsum** es un trastorno neurológico poco frecuente caracterizado por la acumulación de depósitos de ácido fitánico en los tejidos nerviosos como resultado de un defecto genético en la α -oxidación.

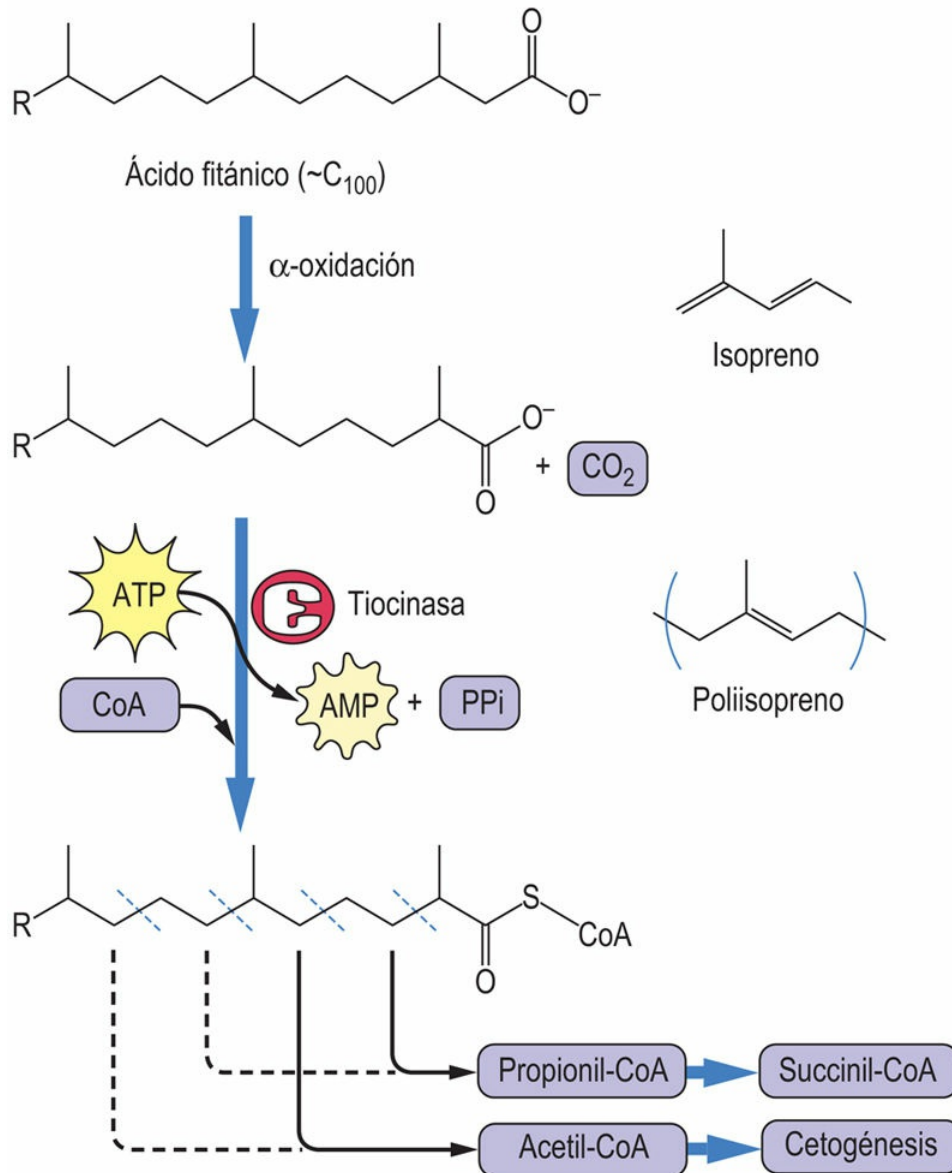


FIG. 11.6 α -oxidación de los ácidos fitánicos de cadena ramificada.

El primer carbono del ácido fitánico se elimina en forma de dióxido de carbono. En los siguientes ciclos de β -oxidación se liberan alternativamente acetil-CoA y propionil-CoA.

Cetogénesis, una vía metabólica singular del hígado

Cetogénesis en el ayuno y la inanición

La cetogénesis es una vía para regenerar CoA a partir del exceso de acetil-CoA

El hígado emplea ácidos grasos como su fuente de energía para la gluconeogénesis durante el ayuno y la inanición. Las grasas son una fuente rica de energía y, en condiciones de ayuno o inanición, las concentraciones de ATP y NADH derivadas de las grasas en las mitocondrias hepáticas son elevadas, inhibiendo la isocitrato deshidrogenasa y desplazando el equilibrio oxalacetato-malato hacia el malato. Los intermediarios del ciclo de los ATC que se forman a partir de los aminoácidos liberados del músculo como parte de la respuesta al ayuno y a la inanición (v. [cap. 31](#)) se convierten a malato en el ciclo de los ATC. El malato sale de la mitocondria para participar en la gluconeogénesis (v. [cap. 12](#)). Como resultado, descienden las concentraciones de oxalacetato en la mitocondria hepática y ello limita la actividad del ciclo de los ATC, causando la incapacidad para metabolizar de forma eficiente al acetil-CoA en este ciclo. Aunque el hígado podría obtener suficiente energía para mantener la gluconeogénesis simplemente mediante las enzimas de la β -oxidación, que generan tanto FADH_2 como NADH, la acumulación de acetil-CoA, con el consumo simultáneo de CoA, limita la β -oxidación.



Conceptos clínicos

Defectos de la β -oxidación: aciduria dicarboxílica y β -oxidación de ácidos grasos

Diversos trastornos del catabolismo lipídico, incluidas las alteraciones en la lanzadera de carnitina, las deficiencias de acil-CoA

deshidrogenasa y el síndrome de Zellweger (un defecto en la biogénesis de peroxisomas), se asocian con la presencia en la orina de ácidos dicarboxílicos de cadena media. Cuando se altera la β -oxidación de los ácidos grasos, estos se oxidan, carbono por carbono, mediante α -oxidación o desde el carbono ω mediante hidroxilasas y deshidrogenasas microsomales dependientes de citocromo P-450. Los ácidos dicarboxílicos de cadena larga resultantes son sustratos para la β -oxidación peroxisomal, que continúa hasta ácidos dicarboxílicos de cadena corta que luego son excretados del peroxisoma y eliminados finalmente en la orina.

¿Qué hace el hígado con el exceso de acetil-CoA que se acumula en el ayuno y la inanición?

El problema de qué hacer con el exceso de acetil-CoA es muy importante, dado que el CoA está presente únicamente en cantidades catalíticas en los tejidos y el CoA libre es necesario para iniciar y continuar el ciclo de β -oxidación, que es la fuente principal de ATP en el hígado durante la gluconeogénesis. Para reciclar el acetil-CoA, el hígado utiliza una vía singular conocida como cetogénesis, en la que el CoA libre es regenerado y aparece el grupo acetato en la sangre en forma de tres derivados lipídicos hidrosolubles: **acetoacetato**, **β -hidroxibutirato** y **acetona**. La vía de formación de estos «**cuerpos cetónicos**» (fig. 11.7) implica la síntesis y la descomposición del **hidroximetilglutaril (HMG)-CoA** en la mitocondria. El hígado es el único tejido que contiene HMG-CoA sintasa y liasa, pero carece de las enzimas necesarias para el metabolismo de los cuerpos cetónicos; los cuerpos cetónicos acumulados se exportan hacia la sangre.

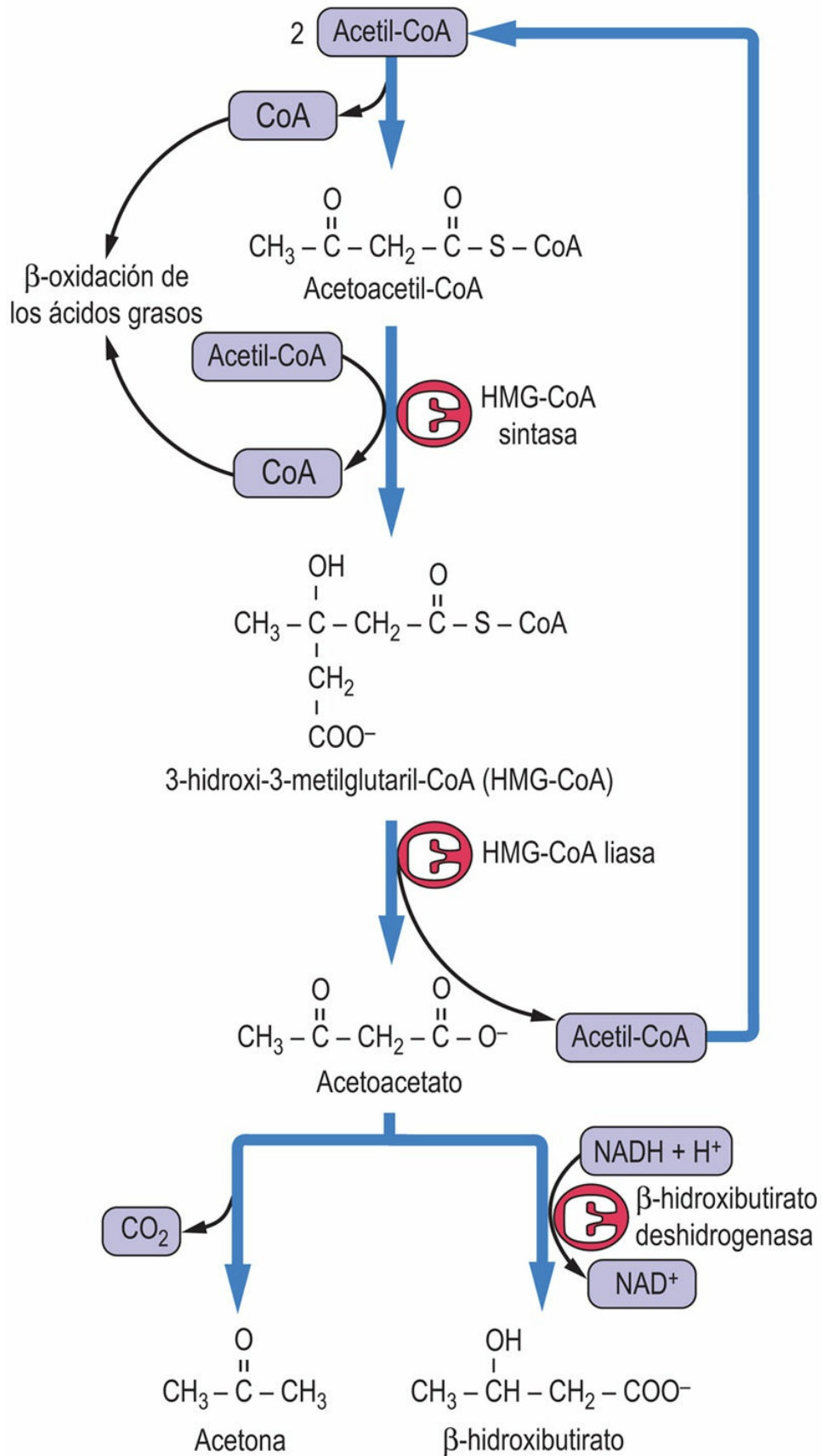


FIG. 11.7 Vía de la cetogénesis a partir de acetil-CoA.

La cetogénesis genera cuerpos cetónicos a partir de acetil-CoA, liberando CoA para participar en la β -oxidación. Las enzimas implicadas, HMG-CoA sintasa y liasa, son específicas de los hepatocitos; el HMG-CoA mitocondrial es un intermediario esencial. El producto inicial es el ácido acetoacético, que puede ser reducido enzimáticamente a β -hidroxibutirato por la β -hidroxibutirato deshidrogenasa, o puede descomponerse de forma espontánea (no enzimática) a acetona, que es excretada en la orina o espirada por los pulmones.

Los cuerpos cetónicos son captados en tejidos extrahepáticos, como el músculo esquelético y el músculo cardíaco, donde son convertidos en derivados CoA para su metabolismo ([fig. 11.8](#)). Los cuerpos cetónicos aumentan en el plasma durante el ayuno y la inanición ([tabla 11.3](#)) y son una fuente de energía abundante. Se emplean en el músculo cardíaco y el esquelético en proporción a su concentración plasmática. Durante la inanición, el cerebro también cambia su perfil metabólico y emplea los cuerpos cetónicos para más del 50% de su metabolismo energético, ahorrando glucosa y reduciendo con ello la demanda de degradación de las proteínas musculares para la gluconeogénesis (v. [caps. 12 y 31](#)).

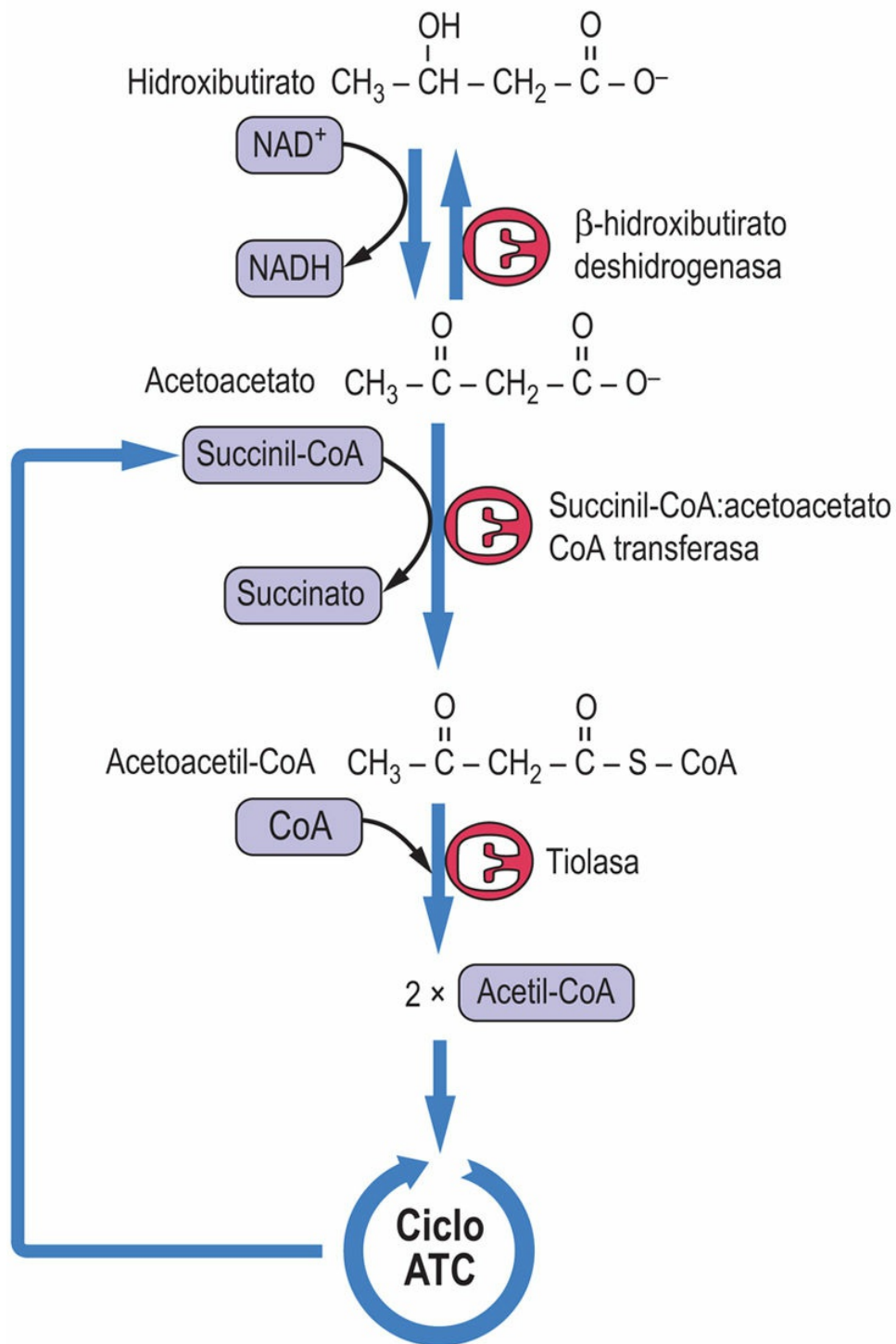


FIG. 11.8 Catabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos.

La succinil-CoA:acetoacetato CoA transferasa cataliza la conversión de acetoacetato a acetoacetyl-CoA. Una enzima de tipo tiolasa también puede activar directamente el acetoacetato en algunos tejidos.

Tabla 11.3

Concentraciones en plasma de ácidos grasos y cuerpos cetónicos en diferentes estados nutricionales

Sustrato	Concentración en plasma (mmol/l)		
	Normal	Ayuno	Inanición
Ácidos grasos	0,6	1,0	1,5
Acetoacetato	<0,1	0,2	1-2
β -hidroxibutirato	<0,1	1,0	5-10



Conceptos clínicos

Cuerpos cetónicos en orina (cetonuria) y programas de pérdida de peso

La aparición de cuerpos cetónicos en orina es indicio de un metabolismo graso activo y de gluconeogénesis. La cetonuria también puede aparecer normalmente asociada con una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono. Algunos programas de adelgazamiento potencian la reducción gradual de hidratos de carbono y del aporte calórico hasta la aparición de cuerpos cetónicos en la orina (medida mediante tiras reactivas). A las personas con esta dieta se les anima a mantener el grado de aporte calórico y a evaluar regularmente los cuerpos cetónicos urinarios para confirmar el consumo de grasa corporal.

Comentario

Las tiras reactivas Ketostix y pruebas similares de «bioquímica seca» son tiras de pruebas urinarias para determinar los cuerpos cetónicos en orina. Contienen un reactivo químico como el nitroprusiato que reacciona con el acetoacetato de la orina originando un color lavanda, graduado en una escala con un máximo de 4+. Una reacción de «1+» (que representa 5-10 mg de cuerpos cetónicos/100 ml) o 2+ (10-20 mg/100 ml) en las tiras reactivas se estableció como objetivo para asegurar un metabolismo graso continuo y, por tanto, la pérdida de peso. Hoy día, este tipo de dietas se ha abandonado porque la

aparición de cuerpos cetónicos en orina indica altas concentraciones en el plasma y puede provocar acidosis metabólica.

Movilización de los lípidos durante la gluconeogénesis

El metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos está regulado de forma coordinada por acciones hormonales durante el ciclo de alimentación y ayuno

La insulina, el glucagón, la adrenalina y el cortisol controlan la dirección y la tasa del metabolismo del glucógeno y de la glucosa en el hígado (v. [cap. 12](#)). Durante el ayuno y la inanición, la gluconeogénesis hepática es activada por el glucagón y ello requiere la degradación coordinada de proteínas y liberación de aminoácidos desde el músculo y la degradación de triglicéridos y liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo. Este último proceso, conocido como lipólisis, está controlado por la enzima **lipasa sensible a hormonas** de los adipocitos que se activa por fosforilación por la proteína cinasa A dependiente de AMPc en respuesta al incremento de las concentraciones plasmáticas de glucagón (v. [caps. 12 y 31](#)). Al igual que con la gluconeogénesis, la insulina inhibe la lipólisis.

La activación de la lipasa sensible a hormonas tiene efectos predecibles, como el incremento de la concentración de ácidos grasos libres y glicerol en el plasma durante el ayuno y la inanición ([fig. 11.9](#)). Se observan efectos similares en respuesta a la adrenalina durante una respuesta de estrés. La adrenalina activa la glucogenólisis en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo; por tanto, los dos combustibles, glucosa y ácidos grasos, aumentan en la sangre durante el estrés. El cortisol ejerce un efecto más crónico sobre la lipólisis y también causa resistencia a la insulina. El **síndrome de Cushing** (v. [cap. 27](#)), en el que las concentraciones sanguíneas de cortisol son elevadas, se caracteriza por hiperglucemia, atrofia muscular y redistribución de las

grasas de los depósitos adiposos sensibles a glucagón a lugares atípicos como las mejillas, los hombros y el tronco.

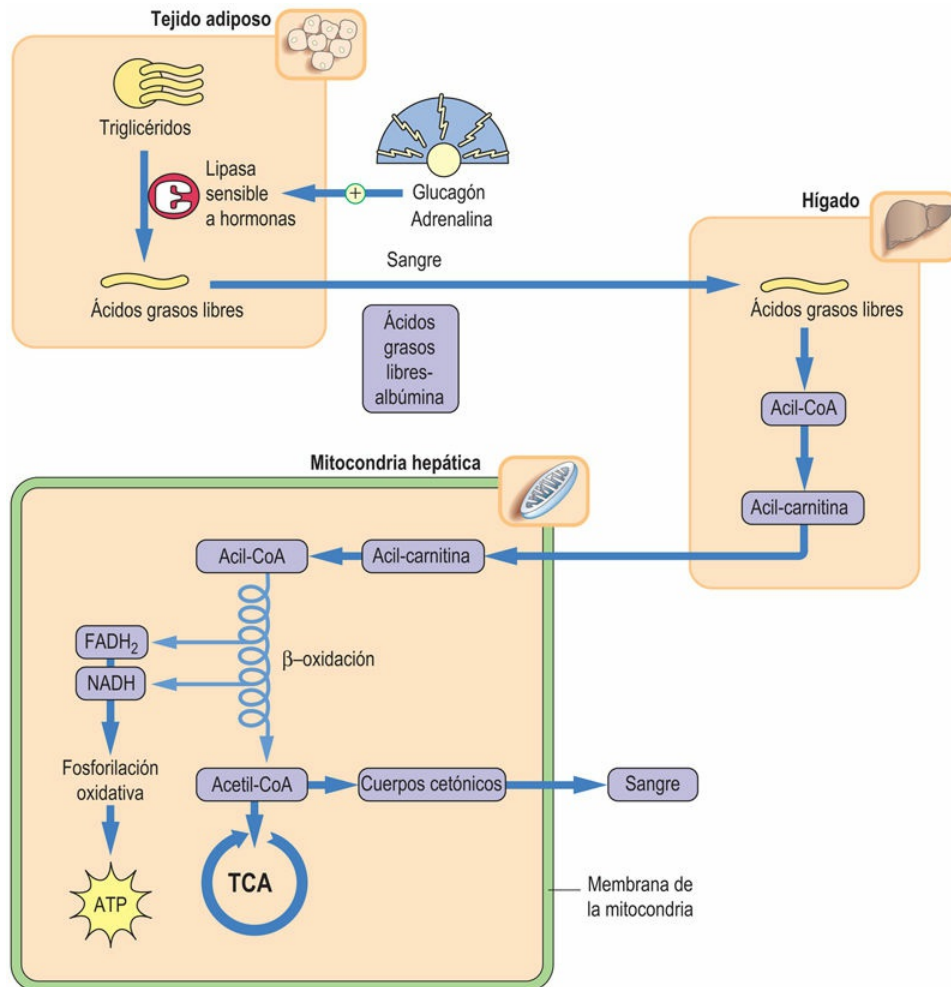


FIG. 11.9 Regulación del metabolismo lipídico por el glucagón y la adrenalina.

El glucagón y la adrenalina activan una lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, en coordinación con la activación de la proteólisis en el músculo y la gluconeogénesis en el hígado. El metabolismo de los ácidos grasos a través de la β -oxidación en el hígado genera ATP para la gluconeogénesis. El acetil-CoA es convertido y liberado a la sangre como cuerpos cetónicos. Estos efectos son revertidos por la insulina después de una comida.

Regulación de la cetogénesis

La cetogénesis se activa en coordinación con la gluconeogénesis durante el ayuno y la inanición

La cetogénesis aumenta cuando se activa la lipasa sensible a hormonas por el glucagón en el tejido adiposo durante el ayuno y la inanición, y en la diabetes. En estas condiciones, aumenta la concentración plasmática de ácidos grasos y el hígado utiliza dichos ácidos grasos para apoyar la gluconeogénesis. La energía procede principalmente de la β -oxidación, y el producto, acetil-CoA, se metaboliza en la cetogénesis. ¿Por qué no se usa el acetil-CoA en el ciclo de los ATC?

Durante la gluconeogénesis, la activación de la cascada del AMPc por el glucagón en el hígado inhibe la glucólisis (fig. 12.9), limitando el flujo de piruvato desde los hidratos de carbono. Cualquier piruvato que se forme, principalmente a partir de lactato y alanina, se convierte a oxalacetato por la piruvato carboxilasa, la cual es activada por el acetil-CoA (fig. 12.9). El oxalacetato se convierte a malato para la gluconeogénesis, y como la cantidad de oxalacetato es baja, uno de los sustratos de la citrato sintasa, el otro sustrato, el acetil-CoA, es dirigido hacia la cetogénesis, en lugar de usarse para el metabolismo energético en el ciclo de los ATC. La orientación hacia la cetogénesis está controlada por la carga energética del hígado. La elevada concentración de ATP generada durante el metabolismo de las grasas inhibe el ciclo de los ATC en el paso de la isocitrato deshidrogenasa (v. cap. 10). Además, gracias al control respiratorio (v. cap. 8), la gran cantidad de ATP conlleva un aumento del potencial de membrana mitocondrial que inhibe la cadena de transporte de electrones. El incremento resultante en el cociente NADH/NAD^+ favorece la reducción del oxalacetato a malato, el cual sale de la mitocondria para la gluconeogénesis, en lugar de consumirse en el ciclo de los ATC.



Conceptos clínicos

Cetogénesis defectuosa: la cetogénesis como resultado de una deficiencia en el metabolismo de la carnitina

La presentación clínica de las deficiencias del metabolismo de la

carnitina ocurre en la lactancia y a menudo pone en peligro la vida. Los rasgos característicos consisten en hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia y alteración de la concentración plasmática de carnitina libre. Es frecuente la existencia de daño hepático, miocardiopatía y debilidad muscular.

Comentario

La carnitina se sintetiza a partir de lisina y del α -cetoglutarato, principalmente en el hígado y el riñón, y suele existir en el plasma a una concentración de 50 $\mu\text{mol/l}$ (8 mg/dl). Hay sistemas de captación de alta afinidad para la carnitina en la mayoría de los tejidos, incluido el riñón, que reabsorbe la carnitina a partir del filtrado glomerular, limitando su excreción en la orina. Las deficiencias homocigóticas de los transportadores de carnitina, CPT-1 y 2, y de translocasa dan lugar a defectos en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Las concentraciones de carnitina en plasma y en tejidos disminuyen hasta ser $<1 \mu\text{mol/l}$ en la deficiencia de transporte de carnitina, ya sea por disminución de la captación por los tejidos o por pérdida excesiva en la orina. Por otra parte, la carnitina libre en plasma puede ser mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) en la deficiencia de CPT-1. Tanto en la deficiencia de translocasa como de CPT-2, la carnitina total en el plasma puede ser normal, pero se encuentra principalmente en forma de ésteres acil-carnitina de ácidos grasos de cadena larga, en el primer caso porque no pueden ser transportados al interior de la mitocondria, y en el último debido al flujo retrógrado desde la mitocondria. Estas enfermedades se tratan mediante suplementos de carnitina, con alimentación frecuente rica en carbohidratos y evitando el ayuno.



Conceptos clínicos

Síndromes de HELLP y de AFLP en madres de niños nacidos con LCHAD (incidencia, 1 por 200.000)

La deficiencia de L-3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) se puede presentar de formas muy variadas. Los

pacientes afectados tienen tendencia a presentar episodios de hipoglucemia no cetósica, pero pueden desarrollar insuficiencia hepática fulminante, miocardiopatía, rabdomiólisis y, en ocasiones, neuropatía y retinopatía. Al igual que en la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, el tratamiento consiste en evitar el ayuno y seguir dietas enriquecidas con ácidos grasos de cadena media.

Quizá el elemento más significativo de este infrecuente defecto del metabolismo de los ácidos grasos es la asociación con el síndrome de HELLP (**h**emólisis, **e**levación de las enzimas hepáticas [*liver*, en inglés] y **l**ow, en inglés] de **p**laquetas) materno y con el síndrome de AFLP (hígado graso agudo [*acute fatty liver*, en inglés] del embarazo [*pregnancy*, en inglés]). Estas emergencias obstétricas potencialmente mortales pueden darse en madres heterocigotas para la LCHAD, especialmente si el niño tiene LCHAD. Además, estos síndromes se asocian con otro defecto recesivo de los ácidos grasos, la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa-1.

En resumen, durante la gluconeogénesis, el acetyl-CoA producido por la β -oxidación de los ácidos grasos se convierte en cuerpos cetónicos; ¡no tiene dónde ir! El incremento de cuerpos cetónicos en el plasma (**ketonemia**) conduce a su aparición en la orina (**ketonuria**). En la diabetes tipo 1 mal controlada, la elevada tasa de cetogénesis puede ocasionar una cetonemia excesiva y posiblemente una **ketoadicidosis** diabética mortal (v. [cap. 31](#)).

Aprendizaje activo

1. Comparar el metabolismo del acetyl-CoA en el hígado y en el músculo. Explicar por qué el hígado produce cuerpos cetónicos durante la gluconeogénesis. ¿Qué impide la oxidación hepática del acetyl-CoA?
2. Evaluar las pruebas disponibles acerca del uso de la carnitina como vigorizante durante el ejercicio y como suplemento en pacientes geriátricos.

3. Revisar las indicaciones actuales y los mecanismos de acción de los fármacos que favorecen la proliferación de los peroxisomas en el tratamiento de las dislipemias y la diabetes.
4. Comparar los mecanismos que subyacen en el desarrollo de la hiperglucemia cetoacidótica y la hipoglucemia no cetósica.

Resumen

- A diferencia de los combustibles como los hidratos de carbono, que entran en el organismo principalmente como glucosa o azúcares que se convierten a glucosa, los combustibles lipídicos son heterogéneos en lo referente a la longitud de su cadena, ramificación y saturación.
- El catabolismo de las grasas es sobre todo un proceso mitocondrial, pero también ocurre en los peroxisomas.
- Utilizando diferentes procesos de transporte específicos de longitud de la cadena y de enzimas catabólicas, las principales vías del catabolismo de los ácidos grasos implican su degradación oxidativa en unidades de 2 carbonos, un proceso conocido como β -oxidación, que produce acetyl-CoA.
- En la mayoría de los tejidos, las unidades de acetyl-CoA se emplean para la producción de ATP en la mitocondria.
- En el hígado, el acetyl-CoA se cataboliza a cuerpos cetónicos, principalmente acetoacetato y β -hidroxibutirato, a través de una vía mitocondrial denominada cetogénesis. Los cuerpos cetónicos se exportan desde el hígado para el metabolismo energético en los tejidos periféricos.
- La cetonemia y la cetonuria se desarrollan gradualmente durante el ayuno, mientras que la cetoacidosis puede desarrollarse durante una diabetes mal controlada cuando aumenta el metabolismo de las grasas hasta niveles altos para apoyar la gluconeogénesis.

Lecturas recomendadas

- Cahill Jr GF. Fuel metabolism in starvation. *Annual Review of Nutrition*. 2006;26:1–22.
- Fukushima A, Lopaschuk GD. Acetylation control of cardiac fatty acid β -oxidation and energy metabolism in obesity, diabetes, and heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862:2211–2220.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2006;142:77–85.
- Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012;35:23–28.
- Tein I. Disorders of fatty acid oxidation. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;113:1675–1688.
- Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Annals of Neurosciences*. 2016;23:51–55.
- Wanders RJ. Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. *Biochimie*. 2014;98:36–44.

Páginas web de interés

β -oxidación: <http://lipidlibrary.aocs.org/Biochemistry/content.cfm?ItemNumber=39187>

Carnitina: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/L-carnitine>

Visión de conjunto de la oxidación de los ácidos grasos:

<http://themedicalbiochemistrypage.org/fatty-acid-oxidation.php>

Peroxisomas: <http://emedicine.medscape.com/article/1177387-overview>

Trastornos peroxisomales:

<http://emedicine.medscape.com/article/1177387-overview>

Abreviaturas

Ciclo de los ATC Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

CoA-SH Acetil-coenzima A

CPT-1, CPT-2 Carnitina palmitoil transferasas 1 y 2

HMG-CoA Hidroximetilglutaril-CoA

CAPÍTULO 12

Biosíntesis y almacenamiento de hidratos de carbono en el hígado y el músculo

John W. Baynes

Resumen

El glucógeno se almacena en dos tejidos: en el hígado, para mantener la concentración sanguínea de glucosa, y en el músculo, como fuente de energía. El metabolismo del glucógeno responde rápidamente al control alostérico y hormonal. En el hígado, la glucogenólisis está regulada por el glucagón presente en la sangre, que controla el estado de fosforilación de las enzimas. La fosforilación activa la glucogenólisis (p. ej., durante el sueño y entre las comidas). La elevación de la insulina en la sangre que tiene lugar durante y después de las comidas favorece la desfosforilación de las enzimas, dando lugar a la glucogénesis. La insulina estimula la captación de glucosa por parte del músculo y del tejido adiposo para sintetizar glucógeno y triglicéridos después de una comida. La adrenalina aumenta la fosforilación de enzimas, dando lugar a un aumento explosivo de la glucogenólisis hepática y a un aumento de la glucosa sanguínea como respuesta al estrés; en el músculo, la glucosa producida por la glucogenólisis se utiliza para el metabolismo energético del músculo, en la llamada respuesta de lucha o huida. La glucogenólisis muscular también responde a la concentración intracelular de Ca^{2+} y AMP, lo cual constituye un mecanismo para adaptar la glucogenólisis al consumo normal de energía durante el ejercicio.

Palabras clave

Adenilato ciclasa

Adenilato cinasa

Adrenalina

Almidón

AMP cíclico

Autofosforilación

Calmodulina

Cascada de amplificación

Catecolamina

Célula α

Célula β

Ciclo de Cori

Ciclo desaprovechado o fútil

Cortisol

Enzima desramificante

Enzima ramificante

Fosfodiesterasa

Fosfoglucomutasa

Fosfolipasa C

Fosforilación jerárquica

Fosforilasa

Fosforilasa cinasa

Glicerol cinasa

Glucagón

Glucocinasa

Glucogénesis

Glucogenina

Glucógeno
Glucógeno sintasa
Glucogenólisis
Glucogenesis
Gluconeogénesis
GLUT-2
GLUT-4
Insulina
Miocinasa
Proteína cinasa A
Proteína G
Receptor de insulina
Segundo mensajero
Tirosina cinasa
UDP-glucosa pirofosforilasa

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la estructura del glucógeno.
- Identificar los principales sitios de almacenamiento de glucógeno en el organismo y la función del

glucógeno en estos tejidos.

- Resumir las vías metabólicas de la síntesis y degradación del glucógeno.
 - Describir el mecanismo por el que se moviliza el glucógeno del hígado en respuesta al glucagón, en el músculo durante el ejercicio y en ambos tejidos en respuesta a la adrenalina.
 - Explicar el origen y las consecuencias de las enfermedades relacionadas con el almacenamiento del glucógeno en el hígado y el músculo.
 - Describir los mecanismos para la contrarregulación de la glucogenólisis y la glucogénesis en el hígado.
 - Resumir la vía de la gluconeogénesis, incluidos los sustratos, las enzimas únicas y los mecanismos reguladores.
 - Describir los papeles complementarios de la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el mantenimiento de la concentración sanguínea de glucosa.
-

Introducción

Los eritrocitos y el cerebro tienen una necesidad absoluta de glucosa sanguínea para el metabolismo energético. Estas células consumen aproximadamente el 80% de los 200 g de glucosa que consume el organismo cada día. En el plasma y en el volumen de líquido extracelular solo hay unos 10 g de glucosa, lo que equivale aproximadamente al 5% de las necesidades diarias, de manera que el contenido de glucosa sanguínea debe rellenarse constantemente. De lo contrario, aparece hipoglucemia, que compromete a la función cerebral dando lugar a confusión, desorientación y, posiblemente, a un estado de coma de riesgo vital a concentraciones de glucosa por debajo de 2,5 mmol/l (45 mg/dl). Absorbemos glucosa de nuestro intestino solo durante las 2-3 h siguientes a una comida que contenga hidratos de carbono, así que debe haber un mecanismo para mantener la glucosa en sangre entre las comidas.

El glucógeno, un polisacárido de almacenamiento de la glucosa, es nuestra primera línea de defensa contra la disminución de la concentración de glucosa en sangre. Durante e inmediatamente después de una comida, la glucosa se convierte en glucógeno tanto en el hígado como en el músculo, un proceso conocido como **glucogénesis**. La concentración tisular de glucógeno es mayor en el hígado que en el músculo, pero debido a las masas relativas del músculo y del hígado, la mayoría del glucógeno del organismo se almacena en el músculo ([tabla 12.1](#)).

Tabla 12.1

Distribución tisular de las reservas de energía de hidratos de carbono (adulto de 70 kg)

Tejido	Tipo	Cantidad	Porcentaje de masa tisular	Calorías
Hígado	Glucógeno	75 g	3-5%	300
Músculo	Glucógeno	250 g	0,5-1,0%	1.000
Sangre y líquido extracelular	Glucosa	10 g	—	40

La glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática son necesarias para el mantenimiento de la concentración normal de glucosa en sangre

El glucógeno hepático se degrada gradualmente entre las comidas por la vía de la **glucogenólisis**, liberando glucosa para mantener su concentración en sangre. Sin embargo, las reservas totales de glucógeno en el hígado apenas son suficientes para mantener una concentración de glucosa en sangre en un ayuno de 12 h.

Durante el sueño, cuando no estamos comiendo, hay un desplazamiento gradual de la **glucogenólisis** a una síntesis *de novo* de la glucosa, también a través de una vía hepática conocida como **gluconeogénesis** (fig. 12.1). La gluconeogénesis es esencial para la supervivencia en el ayuno o la inanición, cuando las reservas de glucógeno son mínimas. El hígado utiliza los aminoácidos de las proteínas musculares como precursores primarios de la glucosa, pero también utiliza lactato de la glucólisis y el glicerol del catabolismo de la grasa. Los ácidos grasos, movilizados desde las reservas de triglicéridos del tejido adiposo, proporcionan la energía para la gluconeogénesis.

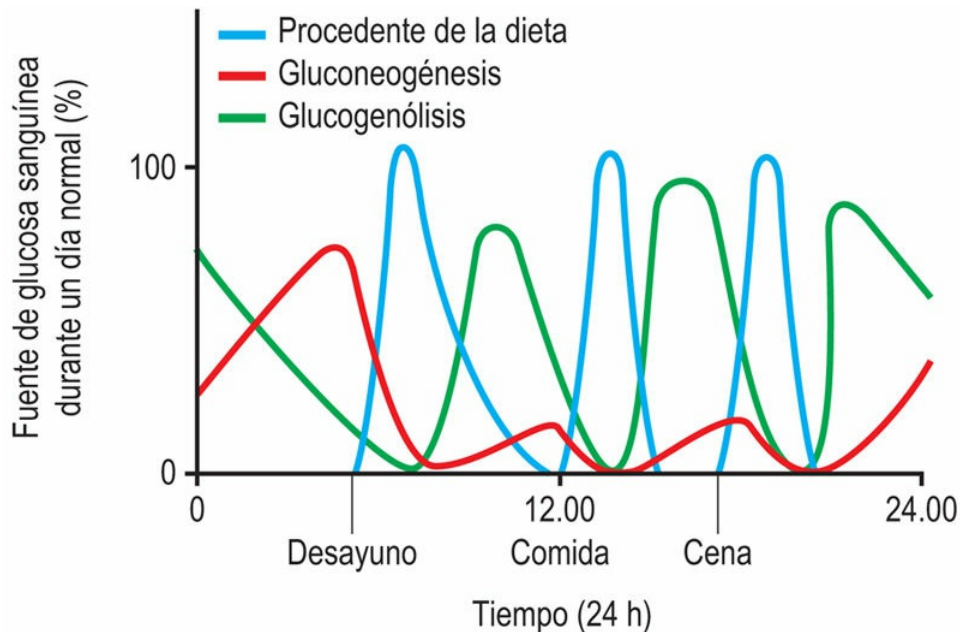


FIG. 12.1 Fuentes de glucosa sanguínea durante un día normal. Entre las comidas, la glucosa sanguínea procede principalmente del glucógeno hepático. Según la frecuencia de los tentempiés, la glucogenólisis y la gluconeogénesis pueden ser más o menos activas durante el día. Las últimas horas de la noche o por la mañana temprano, tras el agotamiento de una fracción importante del glucógeno hepático, la gluconeogénesis es la principal fuente de la glucosa sanguínea.

El glucógeno se almacena en el músculo para usarse en el metabolismo energético

El glucógeno del músculo no está disponible para el mantenimiento de la glucosa en sangre. La glucosa obtenida de la sangre y del glucógeno se usa solo para el metabolismo energético en el músculo, especialmente durante los episodios bruscos de actividad física.

Aunque el músculo cardíaco y los músculos esqueléticos dependen sobre todo de las grasas como fuente de energía, un cierto metabolismo de glucosa es esencial para un metabolismo eficaz de las grasas en estos tejidos (v. [cap. 37](#)).

Este capítulo describe las vías de la glucogénesis y la glucogenólisis en el hígado y en el músculo, y la vía de la gluconeogénesis en el hígado.

Estructura del glucógeno

El glucógeno, un glucano sumamente ramificado, constituye la forma de almacenamiento de la glucosa en los tejidos

El glucógeno es un polisacárido ramificado de glucosa. Contiene solo dos tipos de enlaces glucosídicos, cadenas de residuos de glucosa con enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$ con ramificaciones $\alpha 1 \rightarrow 6$ espaciadas cada 4-6 residuos, aproximadamente, a lo largo de la cadena $\alpha 1 \rightarrow 4$ (fig. 12.2). El glucógeno está estrechamente relacionado con el **almidón**, el polisacárido de almacenamiento de las plantas, pero el almidón consta de una mezcla de amilosa y amilopectina. El componente amilosa contiene solo cadenas $\alpha 1 \rightarrow 4$ lineales; el componente amilopectina es una estructura más parecida al glucógeno, pero con menos ramificaciones $\alpha 1 \rightarrow 6$, aproximadamente 1 por cada 12 residuos de glucosa con enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$. La estructura macroscópica del glucógeno es de naturaleza dendrítica, expandiéndose desde una secuencia nuclear ligada a un residuo de tirosina en la proteína **glucogenina** y desarrollándose hasta una estructura final que se asemeja a una coliflor. Las enzimas del metabolismo del glucógeno están ligadas a la superficie de la partícula de glucógeno; numerosas moléculas terminales de glucosa en la superficie de la molécula proporcionan un acceso fácil para la liberación rápida de la glucosa a partir del polímero de glucógeno.

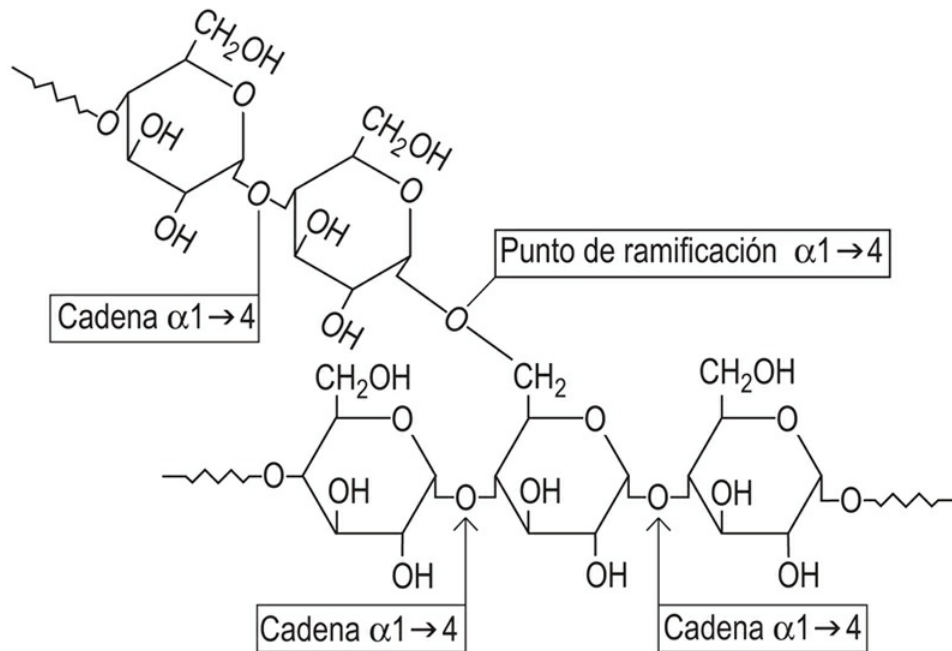


FIG. 12.2 Esquema de la estructura del glucógeno.
 La figura muestra las cadenas α 1 \rightarrow 4 y un punto de ramificación α 1 \rightarrow 6.
 El glucógeno se almacena como gránulos en el citoplasma del hígado y del músculo.

Glucogénesis hepática a partir de la glucosa sanguínea

La glucogénesis se activa en el hígado y en el músculo después de una comida

El hígado es rico en el transportador de glucosa **GLUT-2** de alta capacidad y baja afinidad ($K_m > 10$ mmol/l), haciéndolo libremente permeable a la glucosa suministrada en concentración elevada por la sangre de la vena porta durante y después de una comida (v. [tabla 4.2](#)). Asimismo, el hígado es abundante en **glucocinasa**, una enzima específica para la glucosa que la convierte en glucosa 6-fosfato (Glc-6-P). La glucocinasa (GK) es inducible por el consumo continuado de una dieta rica en hidratos de carbono. Tiene una K_m elevada de aproximadamente 5-7 mmol/l, de forma que su actividad está destinada a aumentar a medida que la glucosa portal se eleva por encima de los 5 mmol/l (100 mg/dl) de la glucemia normal. A diferencia de la hexocinasa, la GK no es inhibida por la Glc-6-P, de manera que la concentración de Glc-6-P aumenta rápidamente en el hígado tras una comida rica en hidratos de carbono, forzando a la glucosa a entrar en todas las vías importantes del metabolismo de la misma: la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato y la glucogénesis (v. [fig. 9.2](#)). La glucosa se canaliza a glucógeno, proporcionando una reserva de hidratos de carbono para mantener la glucemia durante el estado posterior a la absorción. El exceso de Glc-6-P en el hígado, por encima de lo necesario para rellenar las reservas de glucógeno, se deriva entonces a la glucólisis, en parte para la producción de energía, pero principalmente para la conversión en ácidos grasos y triglicéridos, que se exportan desde el hígado para su almacenamiento en el tejido adiposo. La glucosa que atraviesa el hígado causa un aumento en la concentración de glucosa en la sangre periférica tras comidas ricas en hidratos de carbono. Esta glucosa se utiliza en el músculo para la síntesis y almacenamiento del glucógeno y en el

tejido adiposo como fuente de glicerol para la biosíntesis de triglicéridos.

La vía de la glucogénesis a partir de la glucosa (fig. 12.3A) consta de cuatro pasos:

- Conversión de Glc-6-P en glucosa-1-fosfato (Glc-1-P) por la **fosfoglucomutasa**.
- Activación de la Glc-1-P para formar el azúcar nucleotídico, uridina difosfato (UDP)-glucosa mediante la enzima **UDP-glucosa pirofosforilasa**.
- Transferencia de glucosa desde la UDP-Glc al glucógeno en un enlace $\alpha 1 \rightarrow 4$ mediante la **glucógeno sintasa**, un miembro de la clase de enzimas conocida como glucosil transferasas.
- Cuando la longitud de la cadena $\alpha 1 \rightarrow 4$ es mayor de 8 residuos, la **enzima ramificante del glucógeno**, una transglucosilasa, transfiere parte de los azúcares de los enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$ a una rama $\alpha 1 \rightarrow 6$, estableciendo el estadio para el alargamiento continuo de ambas cadenas en $\alpha 1 \rightarrow 4$ hasta que, a su vez, se hacen lo suficientemente largas para la transferencia por la enzima ramificante.

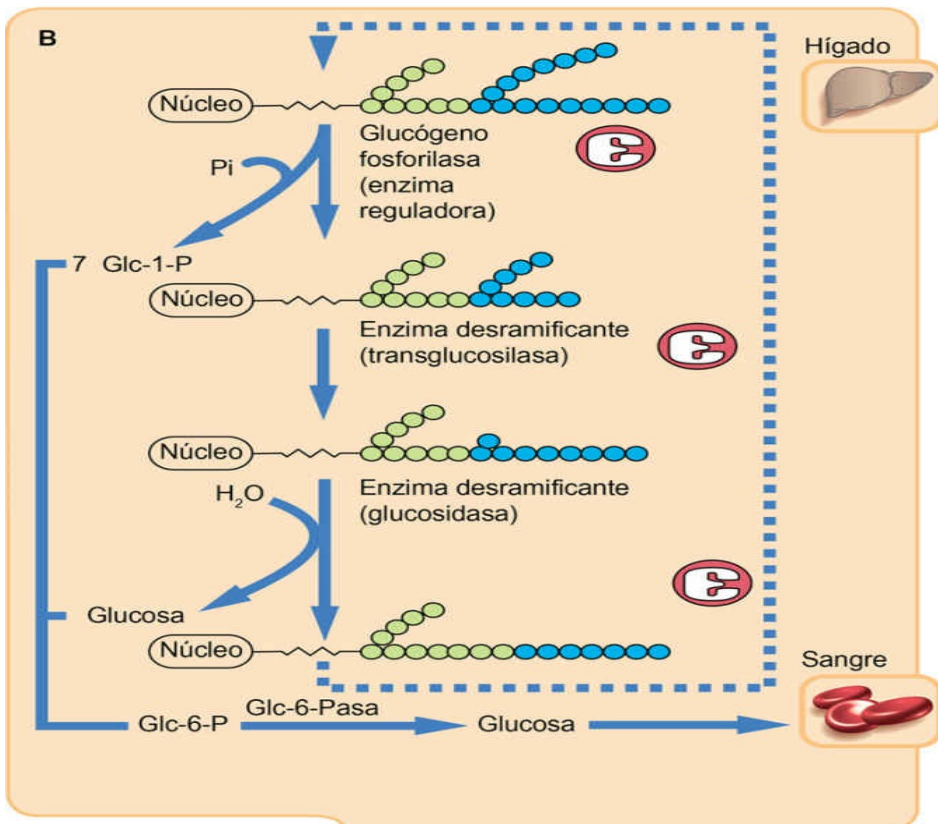
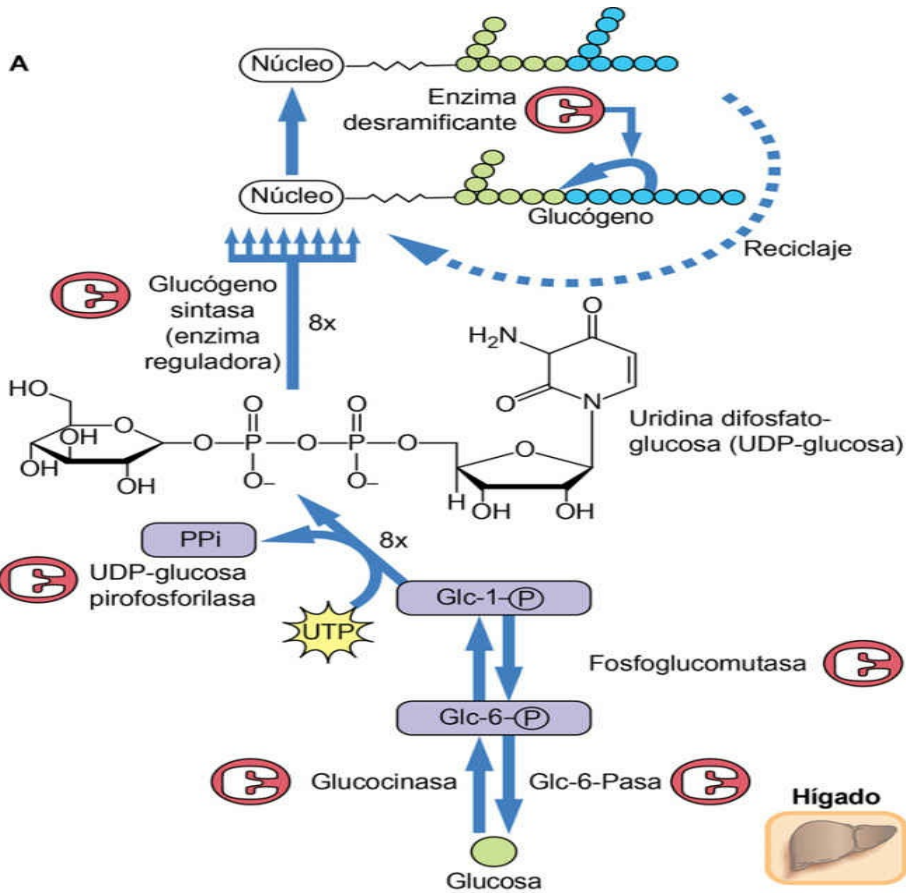


FIG. 12.3 Vías de la glucogénesis (A) y de la glucogenólisis (B).

La **glucógeno sintasa** es la enzima reguladora de la glucogénesis, en lugar de la UDP-glucosa pirofosforilasa, porque la UDP-glucosa también se utiliza en la síntesis de otros azúcares, y como donante de glucosil para la síntesis de glucoproteínas, glucolípidos y proteoglucanos ([caps. 17-19](#)). El pirofosfato (PPi), el otro producto de la reacción de la pirofosforilasa, se hidroliza rápidamente a fosfato inorgánico mediante la pirofosfatasa; esta reacción aporta el empuje termodinámico para la biosíntesis de glucógeno.

Vía de la glucogenólisis hepática

La glucógeno fosforilasa hepática permite una liberación rápida de glucosa a la sangre durante la fase posterior a la absorción

Lo mismo que ocurre con la mayoría de las vías metabólicas, se requieren enzimas distintas, a veces en compartimentos subcelulares separados, para las vías directas e inversas. La vía de la glucogenólisis (v. [fig. 12.3B](#)) comienza con la eliminación de los abundantes residuos externos de glucosa unidos mediante enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$ en el glucógeno. Esto se realiza, no mediante una hidrolasa, sino por la **glucógeno fosforilasa**, una enzima que utiliza el fosfato citosólico y libera glucosa del glucógeno en forma de Glc-1-P. La Glc-1-P se isomeriza por la fosfoglucomutasa a Glc-6-P, situándola al inicio de la vía glucolítica; la reacción de la fosforilasa tiene como efecto evitar la necesidad de ATP en las reacciones de la hexocinasa o de la glucocinasa. En el hígado, la glucosa se libera a partir de la Glc-6-P por la **glucosa-6-fosfatasa** (Glc-6-Pasa) y la glucosa se incorpora a la sangre mediante el transportador GLUT-2. El paso limitante y regulador en la glucogenólisis está catalizado por la fosforilasa, la primera enzima de la vía.

La fosforilasa es específica para los enlaces glucosídicos $\alpha 1 \rightarrow 4$; no puede escindir los enlaces $\alpha 1 \rightarrow 6$. Además, esta gran enzima no puede aproximarse eficazmente a los residuos ramificados de glucosa. Así, como se muestra en la [figura 12.3B](#), la fosforilasa escinde los residuos externos de glucosa hasta que las ramas tienen una longitud de 3 o 4 residuos, y a continuación, la **enzima desramificante**, que tiene actividad transglucosilasa y también glucosidasa, mueve un segmento corto de residuos de glucosa unidos a la rama $\alpha 1 \rightarrow 6$ al extremo de una cadena adyacente $\alpha 1 \rightarrow 4$, dejando un único residuo de glucosa en el punto de ramificación. A continuación, esta glucosa es eliminada por la actividad exo-1,6-glucosidasa de la enzima desramificante permitiendo a la glucógeno fosforilasa proceder con la degradación de

la cadena $\alpha 1 \rightarrow 4$ extendida hasta que se aproxima a otro punto de ramificación, estableciendo el estadio de repetición de las reacciones transglucosilasa y glucosidasa. Aproximadamente el 90% de la glucosa se libera del glucógeno como Glc-1-P y, el resto, derivado de los residuos ramificados $\alpha 1 \rightarrow 6$, se libera como glucosa libre.



Conceptos clínicos

Enfermedad de von Gierke: glucogenosis por déficit de Glc-6-Pasa

Un bebé de sexo femenino se encontraba siempre de mal humor, irritable, sudorosa y letárgica, y pedía alimento con frecuencia. La exploración física indicaba abdomen voluminoso secundario a hepatomegalia. La glucosa sanguínea, medida 1 hora después de la alimentación, era de 3,5 mmol/l (70 mg/dl); valor normal <5 mmol/l (100 mg/dl). Después de 4 h, cuando la niña estaba irritable y sudorosa, la frecuencia cardíaca había aumentado (pulso = 110) y la glucosa sanguínea había disminuido a 2 mmol/l (40 mg/dl). Estos síntomas se corrigieron al alimentarla. Una biopsia hepática mostraba un depósito masivo de partículas de glucógeno en el citosol hepático.

Comentario

Esta niña no puede movilizar el glucógeno. Dada la gravedad de la hipoglucemia, lo más probable es que la mutación sea en la Glc-6-Pasa hepática, necesaria para la producción de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis. El tratamiento consiste en alimentación frecuente con hidratos de carbono de digestión lenta (p. ej., almidón sin cocer) y alimentación por goteo nasogástrico durante la noche.

Regulación hormonal de la glucogenólisis hepática

La glucogenólisis y la glucogénesis son contrarreguladas por tres hormonas, insulina, glucagón y cortisol

La glucogenólisis se activa en el hígado en respuesta a una demanda de glucosa en sangre, ya sea por su utilización durante el estadio posterior a la absorción o en la preparación para un incremento de la utilización de glucosa como respuesta al estrés. Existen tres activadores hormonales importantes de la glucogenólisis: el glucagón, la adrenalina y el cortisol (tabla 12.2).

Tabla 12.2

Hormonas implicadas en el control de la glucogenólisis

Hormona	Fuente	Iniciador	Efecto sobre la glucogenólisis
Glucagón	Células α pancreáticas	Hipoglucemia	Activación rápida
Adrenalina	Médula suprarrenal	Estrés agudo, hipoglucemia	Activación rápida
Cortisol	Corteza suprarrenal	Estrés crónico	Activación crónica
Insulina	Células β pancreáticas	Hiperoglucemia	Inhibición

El **glucagón** es una hormona peptídica (3.500 Da) segregada por las **células α** del páncreas endocrino. Su función principal es activar la glucogenólisis hepática para mantener una glucemia normal (normoglucemia). El glucagón tiene una vida media corta en el plasma, aproximadamente de 5 minutos, como resultado de la unión al receptor, la filtración renal y la inactivación proteolítica en el hígado. Por tanto, la concentración plasmática de glucagón cambia rápidamente como respuesta a la necesidad de glucosa sanguínea. El glucagón en sangre aumenta entre comidas, disminuye durante la ingesta y está crónicamente elevado durante el ayuno y con una dieta

baja en hidratos de carbono (v. [cap. 31](#)).

La glucogenólisis hepática también se activa como respuesta al estrés agudo y crónico. El estrés puede ser de varios tipos:

- Fisiológico (p. ej., como respuesta al aumento de la utilización de la glucosa en sangre durante el ejercicio físico).
- Patológico (p. ej., como resultado de la pérdida de sangre [shock]).
- Psicológico (p. ej., como respuesta a amenazas agudas o crónicas).

Independientemente de su origen, el estrés agudo desencadena una activación de la glucogenólisis a través de la acción de la **adrenalina**, una **hormona catecolamínica**, liberada desde la médula suprarrenal. Durante el ejercicio prolongado o estresante, tanto el glucagón como la adrenalina contribuyen a la estimulación de la glucogenólisis y al mantenimiento de la concentración de glucosa sanguínea.

El aumento de las concentraciones sanguíneas de cortisol, una hormona esteroidea corticosuprarrenal, también induce glucogenólisis. Las concentraciones del **glucocorticoide cortisol** varían en el plasma a lo largo del día, pero pueden estar crónicamente elevadas en situaciones continuas de estrés, incluido el estrés psicológico y ambiental (p. ej., frío).

El glucagón sirve como modelo general para el mecanismo de acción de las hormonas que actúan mediante receptores de superficie celular. El cortisol, que actúa a nivel de la expresión génica, se comenta en los [capítulos 23](#) y [25](#).

Mecanismo de acción del glucagón

El glucagón activa la glucogenólisis durante el período posterior a la absorción

El glucagón se une a un receptor de la membrana plasmática del hepatocito e inicia una cascada de reacciones que conducen a la movilización del glucógeno hepático (fig. 12.4) durante el estado posterior a la absorción. En el lado interno de la membrana plasmática hay una clase de proteínas de **transducción de señal** conocidas como **proteínas G** que fijan guanosina trifosfato (GTP) y guanosina difosfato (GDP), nucleótidos análogos a ATP y ADP. El GDP está unido en situación de reposo. La unión del glucagón al receptor de la membrana plasmática estimula el intercambio de GDP por GTP en la proteína G y, a continuación, la proteína G sufre un cambio conformacional que da lugar a la disociación de su subunidad α , que después se une y activa la enzima de membrana plasmática, **adenilato ciclasa**. Esta enzima convierte el ATP citoplasmático en **3',5'-AMP cíclico (AMPc)**, un mensajero soluble que se describe como el «**segundo mensajero**» de la acción del glucagón (y de otras hormonas). El AMP cíclico se une a la enzima citoplasmática **proteína cinasa A (PKA)** provocando la disociación de las subunidades inhibitoras (reguladoras) de las subunidades catalíticas de la enzima heterodimérica, liberando la inhibición de la PKA, que a continuación fosforila residuos de serina y treonina en proteínas diana y enzimas.

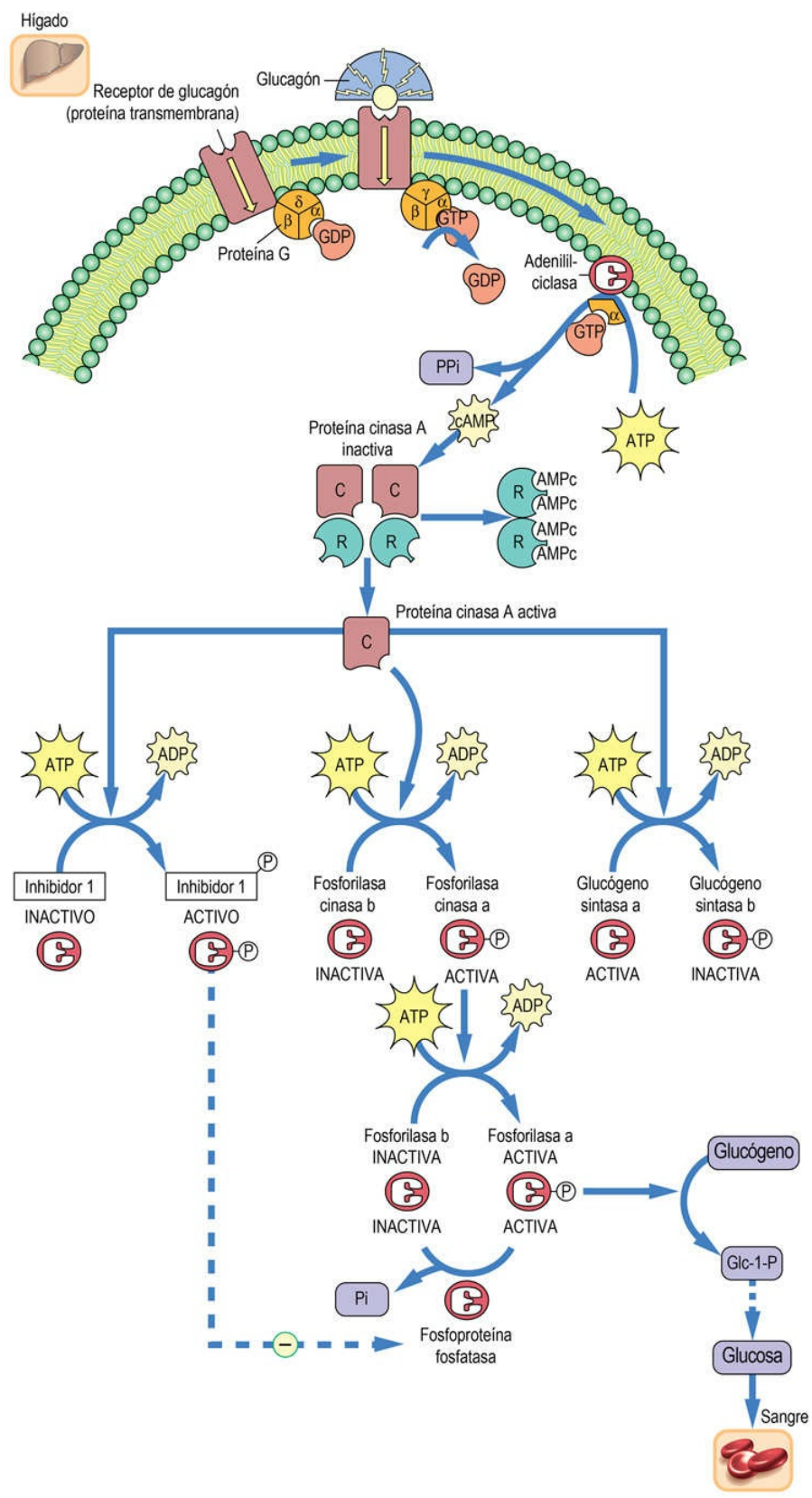


FIG. 12.4 Sistema de cascada de amplificación.

Movilización del glucógeno hepático por el glucagón. Una cascada de reacciones amplifica la respuesta hepática a la fijación del glucagón a su receptor de membrana plasmática. El AMPc se conoce como el segundo mensajero de la acción del glucagón. La proteína cinasa A activa indirectamente la fosforilasa a través de la fosforilasa cinasa e inactiva directamente la glucógeno sintasa. C, subunidades catalíticas; R, subunidades reguladoras (inhibidoras).



Conceptos clínicos

Enfermedad de McArdle: una glucogenosis que reduce la capacidad para el ejercicio

Un hombre de 30 años consultó a su médico por mialgias crónicas en brazos y piernas, y calambres durante el ejercicio. El paciente refería que siempre había tenido debilidad muscular y, por esta razón, nunca participó en deportes en la escuela, pero el problema no se agravó hasta que recientemente se inscribió en un programa de ejercicio para mejorar su salud. Asimismo, notó que el dolor generalmente desaparecía tras 15-30 minutos, y a continuación podía continuar su ejercicio sin molestias. Su concentración de glucosa sanguínea era normal durante el ejercicio, pero la creatina cinasa sérica (isoforma MM del músculo esquelético) estaba elevada, sugiriendo una lesión muscular. La glucosa en sangre disminuyó ligeramente durante 15 minutos de ejercicio, pero de forma inesperada también disminuyó el lactato sanguíneo, en vez de aumentar, incluso cuando estaba teniendo calambres musculares. Una biopsia indicó un nivel inusualmente elevado de glucógeno en el músculo, sugiriendo una glucogenosis (**enfermedad por almacenamiento de glucógeno**).

Comentario

Este paciente tiene la enfermedad de McArdle, una deficiencia infrecuente de la actividad fosforilasa en el músculo. La deficiencia enzimática real debe confirmarse mediante un análisis enzimático, ya que otras mutaciones también pueden afectar al metabolismo del glucógeno en el músculo. En los períodos iniciales de ejercicio intenso, el músculo obtiene la mayor parte de la energía mediante el

metabolismo de la glucosa, procedente del glucógeno. Durante los calambres, que normalmente tienen lugar durante la deficiencia de oxígeno, gran parte del piruvato producido por la glucólisis se excreta a la sangre como lactato, lo que lleva a un aumento de la concentración de lactato sanguíneo. Sin embargo, en este caso el paciente padecía calambres y no excretaba lactato, lo que sugiere insuficiencia para movilizar el glucógeno muscular para producir glucosa. Su recuperación tras 15-30 minutos es resultado de la activación de la glucogenólisis hepática mediada por la adrenalina, que suministra glucosa a la sangre, superando la deficiencia de glucogenólisis muscular. El tratamiento de la enfermedad de McArdle habitualmente supone evitar el ejercicio o, cuando es necesario, consumir hidratos de carbono antes del mismo. Por otra parte, la enfermedad cursa sin incidentes.



Conceptos avanzados

Proteínas G

Las proteínas G son proteínas de la membrana plasmática que fijan nucleótidos de guanosina y que están implicadas en la transducción de señales de una amplia variedad de hormonas (fig. 12.4; v. también cap. 25). En algunos casos estimulan (G_s); en otros casos, inhiben (G_i) las proteínas cinasas y la fosforilación de proteínas. Las proteínas G están estrechamente asociadas con los receptores hormonales en las membranas plasmáticas y constan de subunidades α , β y γ . La subunidad G_α fija GDP en reposo. Tras la unión con la hormona (fijación), el receptor recluta las proteínas G, estimulando el intercambio de GDP por GTP en la subunidad G_α . La unión de GTP da lugar a la liberación de las subunidades β y γ . A continuación, la subunidad α queda libre para unirse a la adenilato ciclasa y activarla. La respuesta hormonal se amplifica tras la unión con el receptor, porque un único receptor puede activar numerosas subunidades α . La respuesta hormonal también se extingue en los receptores y las proteínas G mediante dos mecanismos:

- La subunidad G_{α} tiene una actividad lenta guanosina trifosfatasa (GTPasa) que hidroliza el GTP, con una vida media estimada de minutos, de forma que se disocia gradualmente de la adenilato ciclasa y, por tanto, deja de activarla.
- La fosforilación del receptor hormonal por la proteína cinasa A disminuye su afinidad para la hormona, un proceso descrito como desensibilización o resistencia hormonal.



Conceptos avanzados

La proteína cinasa A es muy sensible a pequeños cambios en la concentración de AMP cíclico

Como se ilustra en la figura 12.4, la PKA dependiente de AMPc es una enzima tetramérica con dos tipos diferentes de subunidades (R_2C_2): la subunidad catalítica C tiene actividad proteína cinasa y la subunidad R reguladora inhibe la actividad proteína cinasa. La subunidad R tiene una secuencia de aminoácidos que sería reconocida y fosforilada normalmente por la subunidad C, si no fuera porque esta secuencia en R contiene un residuo de alanina, en vez de un residuo serina o treonina. La unión de dos moléculas de AMPc a cada subunidad R induce cambios conformacionales que conducen a la disociación de un dímero ($AMPc_2-R_2$) de las subunidades C. A continuación, las subunidades C monoméricas activas proceden a fosforilar los residuos serina y treonina en las enzimas diana. La PKA no es una enzima alostérica típica, en cuanto a que la unión del efector alostérico (AMPc) causa la disociación de las subunidades; pero la activación completa de la PKA conlleva la unión cooperativa de cuatro moléculas de AMPc a dos subunidades R. La PKA se activa completamente a concentraciones submicromolares de AMPc, de forma que es exquisitamente sensible a los pequeños cambios en la actividad de la adenilato ciclasa en respuesta al glucagón.

La vía para la activación de la glucógeno fosforilasa (v. [fig. 12.4](#)) conlleva la fosforilación de numerosas moléculas de la **fosforilasa**

cinasa por la PKA, que después fosforila y activa muchas moléculas de la glucógeno fosforilasa. El efecto neto de estos pasos secuenciales, que se inician con la activación de muchas moléculas de adenilato ciclasa por proteínas G, es un sistema de «**cascada de amplificación**», similar a una serie de amplificadores de un equipo de radio o de estéreo, dando lugar a un aumento enorme en la potencia de la señal segundos después de la unión del glucagón a la membrana plasmática del hepatocito. La fosforilasa b (la forma inactiva y no fosforilada de la fosforilasa) normalmente es inhibida por el ATP y la glucosa en el hígado, pero al fosforilarse se convierte en su forma activa, la fosforilasa a (fig. 12.4), que activa la glucogenólisis y produce Glc y Glc-1-P, que son convertidas en Glc-6-P e hidrolizadas a glucosa que se exporta a la sangre.

La glucogenólisis y la glucogénesis están contrarreguladas por la proteína cinasa A, que activa la fosforilasa e inhibe la glucógeno sintasa

La glucogenólisis y la glucogénesis son vías opuestas. Teóricamente, la Glc-1-P producida por la fosforilasa podría activarse rápidamente a UDP-glucosa y reincorporarse al glucógeno. Para evitar este **ciclo desaprovechado o fútil**, la PKA también fosforila la glucógeno sintasa, inactivando la enzima en este caso. Así, la PKA activa la fosforilasa (glucogenólisis) e inactiva la glucógeno sintasa (glucogénesis) de una manera coordinada. Otras vías biosintéticas hepáticas (como la síntesis de proteínas, colesterol, ácidos grasos y triglicéridos, así como la glucólisis) también están reguladas por la fosforilación de enzimas reguladoras cruciales, limitando por lo general las reacciones de biosíntesis y dirigiendo el metabolismo del hígado en respuesta al glucagón hacia el suministro de glucosa a la sangre para mantener las funciones corporales vitales (v. cap. 31).

Para equilibrar la cascada de fenómenos que amplifican la respuesta glucogenolítica al glucagón, existen varios mecanismos redundantes para asegurar un final rápido de la respuesta hormonal (tabla 12.3). Además de la lenta actividad **GTPasa** de la subunidad G_{α} , también existe una **fosfodiesterasa** en la célula que hidroliza el AMPc a AMP,

permitiendo la reasociación de las subunidades inhibidoras y las catalíticas de la PKA, disminuyendo su actividad proteína cinasa. También hay **fosfatasas de fosfoproteínas** que eliminan los grupos fosfato de las formas activas fosforiladas de la fosforilasa cinasa y de la fosforilasa. Otro objetivo de la PKA es el **inhibidor-1**, una proteína inhibidora de la fosfatasa de fosfoproteínas, que se activa mediante fosforilación. El inhibidor-1 fosforilado inhibe las fosfatasas de fosfoproteínas citoplásmicas, que de lo contrario revertirían la fosforilación de las enzimas y desactivarían la respuesta al glucagón (v. [fig. 12.4](#)). La disminución de la concentración de AMPc y de la actividad de la PKA también da lugar a una disminución de la fosforilación del inhibidor-1, permitiendo un aumento de actividad de las fosfatasas de fosfoproteínas. Así, numerosos mecanismos actúan concertadamente para asegurar que la glucogenólisis hepática disminuya con rapidez como respuesta al aumento de glucosa sanguínea y a la disminución de la concentración sanguínea de glucagón después de una comida.

Tabla 12.3

Varios mecanismos están implicados en la finalización de la respuesta hormonal al glucagón

1. Hidrólisis del GTP en la subunidad G_{α}
 2. Hidrólisis del AMPc por la fosfodiesterasa
 3. Actividad proteína fosfatasa
-

Existen varias enfermedades genéticas autosómicas recesivas que afectan al metabolismo del glucógeno ([tabla 12.4](#)). Estas enfermedades, conocidas como **glucogenosis** (enfermedades que afectan al almacenamiento del glucógeno), se caracterizan por la acumulación de gránulos de glucógeno en los tejidos que, finalmente, afectan a la función tisular. De forma predecible, las glucogenosis que afectan al metabolismo hepático se caracterizan por hipoglucemia en ayunas y pueden poner en peligro la vida, mientras que los defectos en el metabolismo del glucógeno muscular se caracterizan por una fatiga muscular rápida durante el ejercicio.

Tabla 12.4

Clases principales de glucogenosis

Tipo	Nombre de la patología	Deficiencia enzimática	Consecuencias estructurales o clínicas
I	Von Gierke	Glc-6-Pasa	Hipoglucemia grave posterior a la absorción, acidosis láctica, hiperlipidemia
II	Pompe	α -glucosidasa lisosomal	Gránulos de glucógeno en los lisosomas
III	Cori	Enzima desramificante	Estructura de glucógeno alterada, hipoglucemia
IV	Andersen	Enzima ramificante	Estructura de glucógeno alterada
V	McArdle	Fosforilasa del músculo	Exceso de depósito de glucógeno en el músculo, calambres y fatiga inducidos por el ejercicio
VI	Hers	Fosforilasa del hígado	Hipoglucemia, no tan grave como en el tipo I

Movilización del glucógeno hepático por la adrenalina

La adrenalina activa la glucogenólisis durante el estrés, aumentando la concentración de glucosa en sangre

La catecolamina adrenalina (epinefrina) actúa a través de varios receptores distintos en diferentes células. De estos, los mejor estudiados son los receptores α - y β -adrenérgicos, que reconocen diferentes características de la molécula de adrenalina, unen la adrenalina con distintas afinidades, actúan mediante mecanismos distintos y se inhiben por diferentes clases de fármacos. Durante la hipoglucemia grave, el glucagón y la adrenalina actúan conjuntamente para amplificar la respuesta glucogenolítica en el hígado. Sin embargo, incluso cuando la glucosa en sangre es normal, se libera adrenalina como respuesta a amenazas reales o percibidas, causando un aumento en la glucemia para apoyar la respuesta de lucha o huida. La **cafeína** del café y la **teofilina** del té son inhibidores de la fosfodiesterasa y originan un aumento del AMPc hepático y de la glucosa sanguínea. Lo mismo que la adrenalina, la cafeína de unas pocas tazas de café fuerte también puede hacer que estemos alerta, reactivos y agresivos.

La respuesta de la adrenalina aumenta el efecto del glucagón en el hígado durante la hipoglucemia grave (estrés metabólico) y también explica en parte el ritmo cardíaco rápido, la sudoración, los temblores y la ansiedad asociados con la hipoglucemia. La acción de la adrenalina sobre la glucogenólisis hepática se realiza a través de dos vías: mediante el **receptor β -adrenérgico** de la adrenalina, que es similar al del glucagón, e implica a un receptor específico de adrenalina en la membrana plasmática, a las proteínas G y al AMPc; y a través de un receptor α -adrenérgico, que actúa mediante un mecanismo diferente. La unión con los receptores α también implica a las proteínas G (elementos comunes en la transducción de señal de las

hormonas), pero en este caso la proteína G es específica para la activación de una isoenzima de membrana de la **fosfolipasa C (PLC)**, que es específica para la escisión de un fosfolípido de membrana, el **fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂)** (fig. 12.5). Ambos productos de la acción de la PLC, el **diacilglicerol (DAG)** y el **inositol trisfosfato (IP₃)**, actúan como segundos mensajeros de la acción de la adrenalina. El DAG activa la **proteína cinasa C (PKC)** que, como la PKA, inicia la fosforilación de residuos de serina y treonina en proteínas diana. Al mismo tiempo, el IP₃ promueve el transporte de Ca²⁺ en el citosol. A continuación, el Ca²⁺ se une a la proteína calmodulina del citoplasma, que se fija a la fosforilasa cinasa y la activa directamente, provocando la fosforilación, independiente del AMPc, y la activación de la fosforilasa. Una proteína cinasa dependiente de Ca²⁺-calmodulina y otras enzimas también se activan, ya sea por fosforilación o por la asociación con el **complejo Ca²⁺-calmodulina** (fig. 12.5). Así, el estrés activa una compleja red de vías metabólicas, que se centra en las implicadas en la movilización de las reservas de energía.

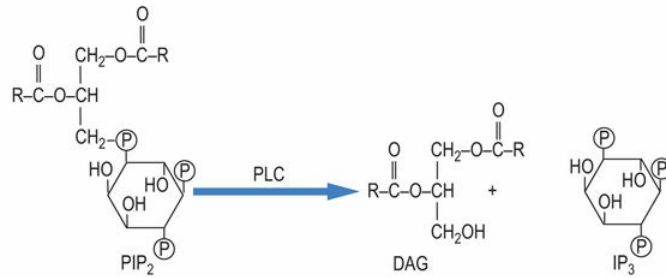
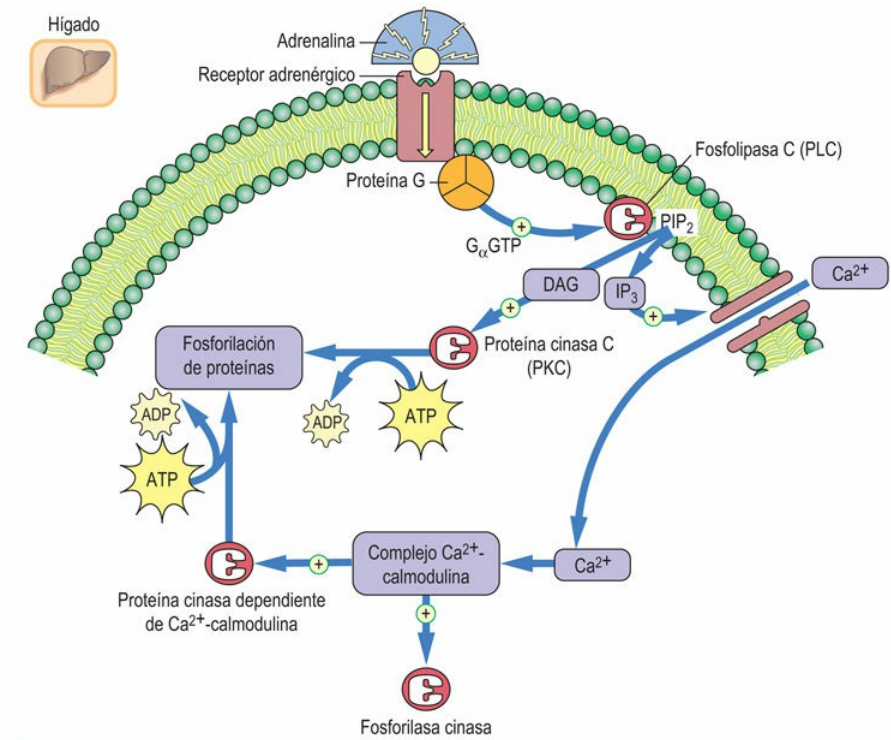


FIG. 12.5 Mecanismo de activación de la fosforilación de proteínas (y, por tanto, de la glucogenólisis) en el hígado a través del receptor α -adrenérgico.

El diacilglicerol (DAG) y el inositol trisfosfato (IP_3) son segundos mensajeros que median la respuesta α -adrenérgica. PIP_2 , fosfatidilinositol bisfosfato (v. también [cap. 24](#)).

Glucogenólisis muscular

El músculo carece de receptor para el glucagón y de glucosa-6-fosfatasa; no es una fuente de azúcar sanguíneo durante la hipoglucemia

La localización tisular de los receptores de una hormona es lo que confiere especificidad para la acción de esta. Solo los tejidos con receptores para el glucagón responden a este. El músculo puede ser rico en glucógeno, incluso durante la hipoglucemia, pero carece del receptor para el glucagón y también de Glc-6-Pasa. Por tanto, el glucógeno del músculo no puede movilizarse para reponer la glucosa en sangre. La glucogenólisis del músculo se activa como respuesta a la adrenalina por medio del **receptor β -adrenérgico** dependiente de AMPc, pero la glucosa se metaboliza mediante glucólisis para producir energía. Esto ocurre, no solamente durante las situaciones de lucha o huida, sino también en respuesta a las demandas metabólicas durante el ejercicio prolongado. Además de esta regulación hormonal durante el estrés, también existen dos mecanismos importantes independientes de hormonas para la activación de la glucogenólisis en el músculo (**fig. 12.6**). En primer lugar, la entrada de Ca^{2+} al citoplasma del músculo en respuesta a la estimulación nerviosa activa la forma basal no fosforilada de la fosforilasa cinasa mediante la acción del complejo Ca^{2+} -calmodulina. Esta activación de la fosforilasa independiente de hormonas proporciona la activación rápida de la glucogenólisis durante los episodios breves de ejercicio, incluso en ausencia de la acción de la adrenalina. Un segundo mecanismo de activación de la glucogenólisis muscular conlleva la activación alostérica directa de la fosforilasa por el AMP. El aumento del uso del ATP durante una activación rápida y explosiva del músculo da lugar a la acumulación rápida de ADP, que se convierte parcialmente en AMP mediante la acción de la enzima **miocinasa (adenilato cinasa)**, que cataliza la reacción:

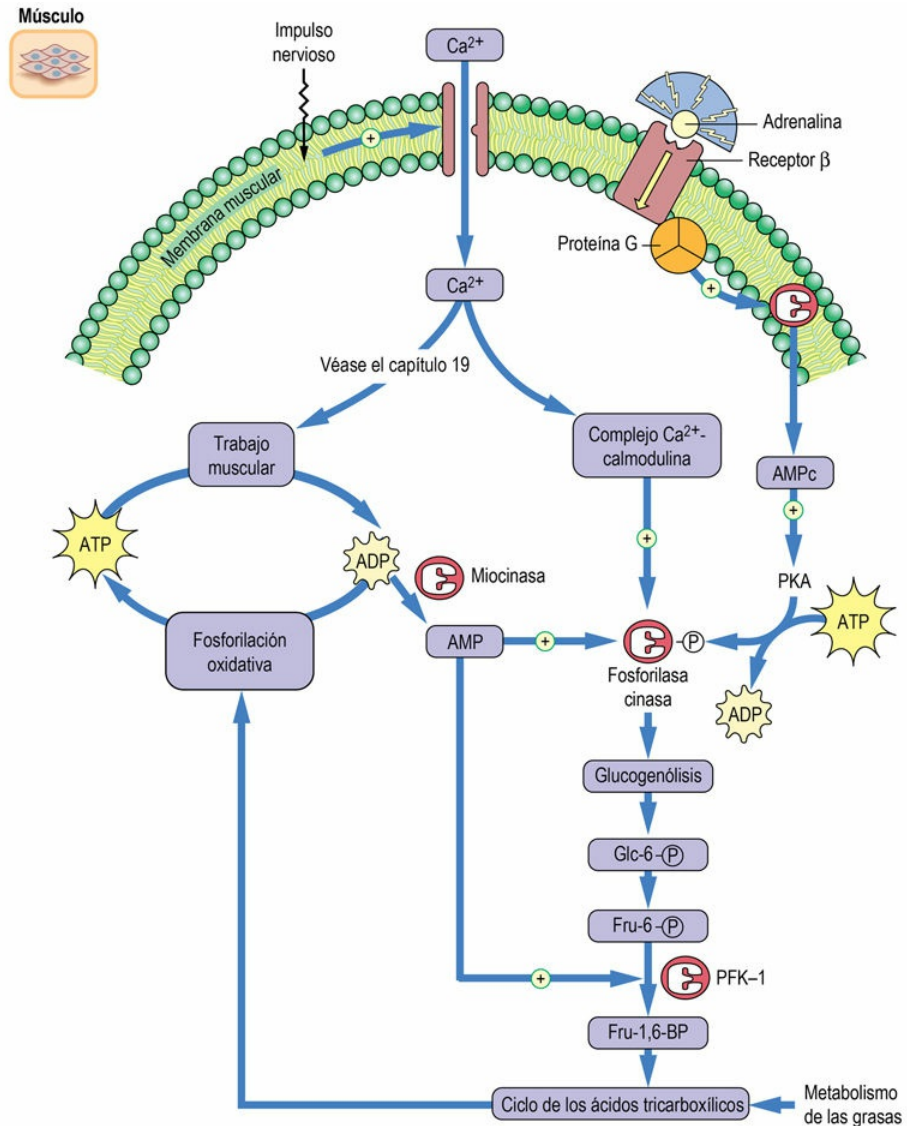


FIG. 12.6 Regulación de la proteína cinasa A (PKA) en el músculo.

Activación de la glucogenólisis y la glucólisis en el músculo durante el ejercicio. PFK-1, fosfofructocinasa-1 (comparar con fig. 8.4).



Conceptos avanzados

La inhibición máxima de la glucógeno sintasa se consigue

solo a través de la acción secuencial de varias cinasas

Cuando el glucagón y la adrenalina actúan sobre el hígado, la activación de la glucogenólisis y la inhibición de la glucogénesis están mediadas al menos por tres cinasas: la proteína cinasa A, la proteína cinasa C y la proteína cinasa activada por Ca^{2+} -calmodulina. Estas tres proteínas cinasas fosforilan los residuos clave de serina y treonina en las enzimas reguladoras. Estas y otras proteínas cinasas actúan coordinadamente en un proceso conocido como **fosforilación secuencial** o **jerárquica**, dando lugar a la fosforilación de hasta 9 residuos de aminoácidos de la glucógeno sintasa. La inhibición máxima de la glucógeno sintasa se consigue solo mediante la actividad secuencial de varias cinasas. En algunos casos, ciertos residuos de serina o treonina deben fosforilarse en una secuencia específica por la acción cooperativa de diferentes cinasas, es decir, la fosforilación de un sitio por una enzima requiere la fosforilación previa de otro sitio por una enzima distinta.

El AMP activa las formas basal y fosforilada de la fosforilasa, aumentando la glucogenólisis en ausencia o en presencia de estímulo hormonal. El AMP también libera la inhibición de la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) por el ATP (v. [cap. 9](#)), estimulando la utilización de glucosa mediante la glucólisis para la producción de energía. Los efectos estimuladores del Ca^{2+} y del AMP aseguran que el músculo pueda responder a sus necesidades de energía, incluso en ausencia de una señal hormonal.

Regulación de la glucoogénesis

La insulina se opone a la acción del glucagón y estimula la gluconeogénesis

La glucoogénesis, y en general el almacenamiento de energía, tiene lugar durante y justo después de las comidas. La glucosa y otros hidratos de carbono, que penetran rápidamente en el hígado desde el intestino a través de la circulación portal, son captados de forma eficaz para fabricar glucógeno. El exceso de glucosa prosigue a la circulación periférica, donde es captada en el músculo y el tejido adiposo para las reservas de energía o su almacenamiento. Normalmente comemos sentados y en reposo, no durante el ejercicio, de manera que las vías opuestas de utilización y almacenamiento frente a la movilización y utilización de la energía son funciones temporalmente compartimentadas en nuestras vidas.

El almacenamiento de energía está bajo el control de la **hormona polipeptídica insulina**, que se sintetiza y almacena en las **células β** de los islotes pancreáticos de Langerhans (v. [cap. 30](#)). La insulina se segrega como respuesta a un aumento de la glucosa presente en la sangre tras una comida, como respuesta a la concentración de glucosa en sangre. Sus funciones principales en el metabolismo de los hidratos de carbono son dos: primero, la insulina revierte las acciones del glucagón en la fosforilación de las proteínas, desconectando la glucógeno fosforilasa y activando la glucógeno sintasa, promoviendo el almacenamiento de glucosa; en segundo lugar, estimula la captación de la glucosa por los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo) a través del transportador GLUT-4, facilitando la síntesis y el almacenamiento del glucógeno y los triglicéridos. La insulina también actúa en la expresión génica estimulando la síntesis de enzimas implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el almacenamiento y conversión de la glucosa en triglicéridos. También actúa mediante mecanismos más complejos como hormona de crecimiento, estimulando la síntesis y el recambio proteico en

situaciones en que hay gran cantidad de energía.

La **fosforilación de la tirosina en las proteínas**, más que la fosforilación de la serina y la treonina, es un rasgo característico de la transducción de señales mediante la insulina y el factor de crecimiento. Al unirse a su receptor transmembrana (fig. 12.7), la insulina estimula la dimerización de los receptores, estimulando la actividad de la **tirosina cinasa** en el dominio intracelular del receptor. El receptor de insulina **autofosforila** sus residuos de tirosina, aumentando su actividad tirosina cinasa y fosforilando los residuos de tirosina en otras proteínas efectoras intracelulares que, a su vez, activan otras vías secundarias. Entre estas se encuentran las cinasas que fosforilan los residuos serina y treonina en las proteínas en localizaciones diferentes y sobre proteínas distintas de las fosforiladas por la PKA y la PKC. La activación dependiente de insulina de la GTPasa, la fosfodiesterasa y las fosfatasa de fosfoproteínas también controla la acción del glucagón, que habitualmente está presente en altas concentraciones en la sangre a la hora de comer, es decir, horas después de la última comida.

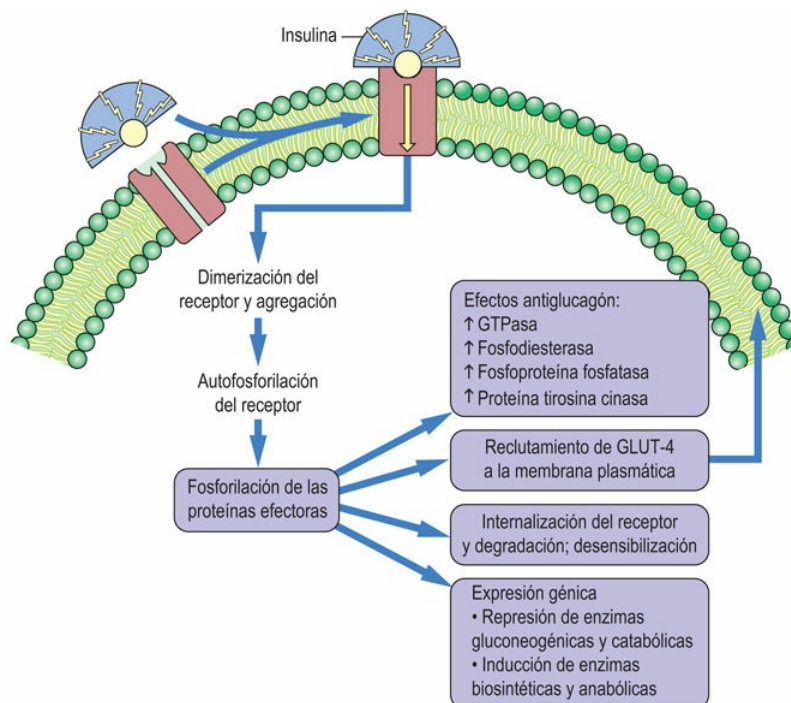


FIG. 12.7 Mecanismos de acción de la insulina.

Efectos reguladores de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y en el músculo (v. también [cap. 30](#)).

El hígado también parece responder directamente a la concentración de glucosa en la sangre. El aumento de la glucogénesis hepática empieza más rápidamente que el aumento de la concentración de insulina en sangre después de una comida. La perfusión del hígado con soluciones de glucosa *in vitro*, en ausencia de insulina, también da lugar a la inhibición de la glucogenólisis y a la activación de la glucogénesis. Esto parece que ocurre mediante la inhibición alostérica directa de la fosforilasa b por la glucosa y por la estimulación secundaria de la actividad proteína fosfatasa.

La mayoría de las células del cuerpo, si no todas, responden a la insulina de alguna manera, pero los lugares principales de la acción de la insulina, en cuanto a su cantidad, son los tejidos muscular y adiposo. Normalmente estos tejidos tienen concentraciones bajas de transportadores de glucosa en la superficie celular, restringiendo la entrada de glucosa, ya que dependen sobre todo de los lípidos para el metabolismo energético. En los tejidos muscular y adiposo, el receptor de insulina con actividad tirosina cinasa induce la movilización del transportador de glucosa GLUT-4 (v. [tabla 4.2](#)) desde las vacuolas intracelulares a la superficie de la célula, aumentando el transporte de glucosa hacia el interior de la célula. A continuación se utiliza la glucosa en el músculo para la síntesis de glucógeno, y en el tejido adiposo para producir gliceraldehído-3-fosfato, que se convierte a glicerol-3-fosfato para la síntesis de triglicéridos (v. [cap. 13](#)). La captación de glucosa por el músculo y por el tejido adiposo, estimulada por la insulina y mediada por el GLUT-4, es el principal mecanismo que limita el aumento de glucosa sanguínea después de una comida.



Conceptos clínicos

Niño grande nacido de una madre diabética

Un bebé de sexo masculino nacido de una madre diabética mal

controlada y crónicamente hiperglucémica era grande y regordete (macrosómico) al nacer (5 kg), aunque por lo demás parecía sano. Sin embargo, su estado se deterioró rápidamente, y 1 hora después mostraba todos los síntomas de hipoglucemia, similares al caso del bebé de sexo femenino nacido de una madre desnutrida (se comenta más adelante en este mismo capítulo). En este caso, la diferencia es que el niño estaba, obviamente, en el extremo del sobrepeso, en vez de delgado y desnutrido.

Comentario

Este niño ha vivido en un ambiente hiperglucémico crónico durante el desarrollo uterino. Se ha adaptado al mismo con una producción endógena creciente de insulina, que tiene una actividad parecida a la de la hormona del crecimiento, lo que le ha causado una macrosomía. Al nacer, cuando cesa el aporte de glucosa a través de la placenta, presenta una concentración normal de glucosa en sangre y un aporte sustancial a partir del glucógeno hepático. Sin embargo, la hiperinsulinemia crónica previa al nacimiento probablemente ha reprimido las enzimas gluconeogénicas y esta concentración elevada de insulina en sangre al nacer favorece la captación de glucosa por el músculo y por el tejido adiposo. En ausencia de la fuente materna de glucosa, la hipoglucemia inducida por la insulina origina una respuesta de estrés, que se corrige mediante la infusión de glucosa. Después de 1-2 días, su masa corporal proporcionaría buenas reservas para la síntesis de glucosa sanguínea a partir de las proteínas musculares.

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es necesaria para mantener la glucemia durante el ayuno y la inanición

A diferencia de la glucogenólisis, que puede responder rápidamente al estímulo hormonal, la gluconeogénesis es una respuesta más lenta que depende de cambios en la expresión génica y que alcanza una actividad máxima en un período de horas (v. [fig. 12.1](#)); se convierte en la fuente principal de nuestra concentración de glucosa en sangre aproximadamente a las 8 h siguientes al estado posterior a la absorción (v. [cap. 31](#)). La gluconeogénesis requiere una fuente de energía para la biosíntesis y una fuente de carbonos para la formación del esqueleto de la molécula de glucosa. La energía es proporcionada por el metabolismo de los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo. La estructura carbonada es suministrada por tres fuentes principales:

- El lactato producido en tejidos como los hematíes y el músculo.
- Los aminoácidos derivados de las proteínas musculares.
- El glicerol liberado a partir de los triglicéridos durante la lipólisis en el tejido adiposo.

Entre estos, la **proteína muscular es el precursor más importante de la glucosa sanguínea durante el ayuno y la inanición**; la velocidad de la gluconeogénesis está limitada a menudo por la disponibilidad del sustrato, incluida la tasa de proteólisis en el músculo o, en algunos casos, la masa muscular. Durante el ayuno prolongado, la malnutrición o la inanición, perdemos masa adiposa y muscular. La grasa se utiliza para cubrir las necesidades generales de energía del organismo y como apoyo a la gluconeogénesis, mientras que la mayor parte de los aminoácidos de las proteínas se convierten en glucosa. También aumenta la excreción de nitrógeno en orina (urea).

Gluconeogénesis a partir del lactato

La gluconeogénesis usa lactato, aminoácidos y glicerol como sustratos para la síntesis de glucosa; los ácidos grasos proporcionan la energía

Conceptualmente, la gluconeogénesis es lo opuesto a la glucólisis anaerobia, pero se lleva a cabo mediante una vía ligeramente diferente, en la que intervienen enzimas mitocondriales y citosólicas ([fig. 12.8](#)) Durante la gluconeogénesis hepática, el lactato se vuelve a convertir en glucosa, utilizando en parte las mismas enzimas glucolíticas implicadas en la conversión de la glucosa a lactato. El ciclo del lactato en el que participan el hígado, los hematíes y el músculo, conocido como **ciclo de Cori**, se trata con detalle en el [capítulo 31](#). En este punto nos centramos en la vía metabólica para la conversión de lactato a glucosa.

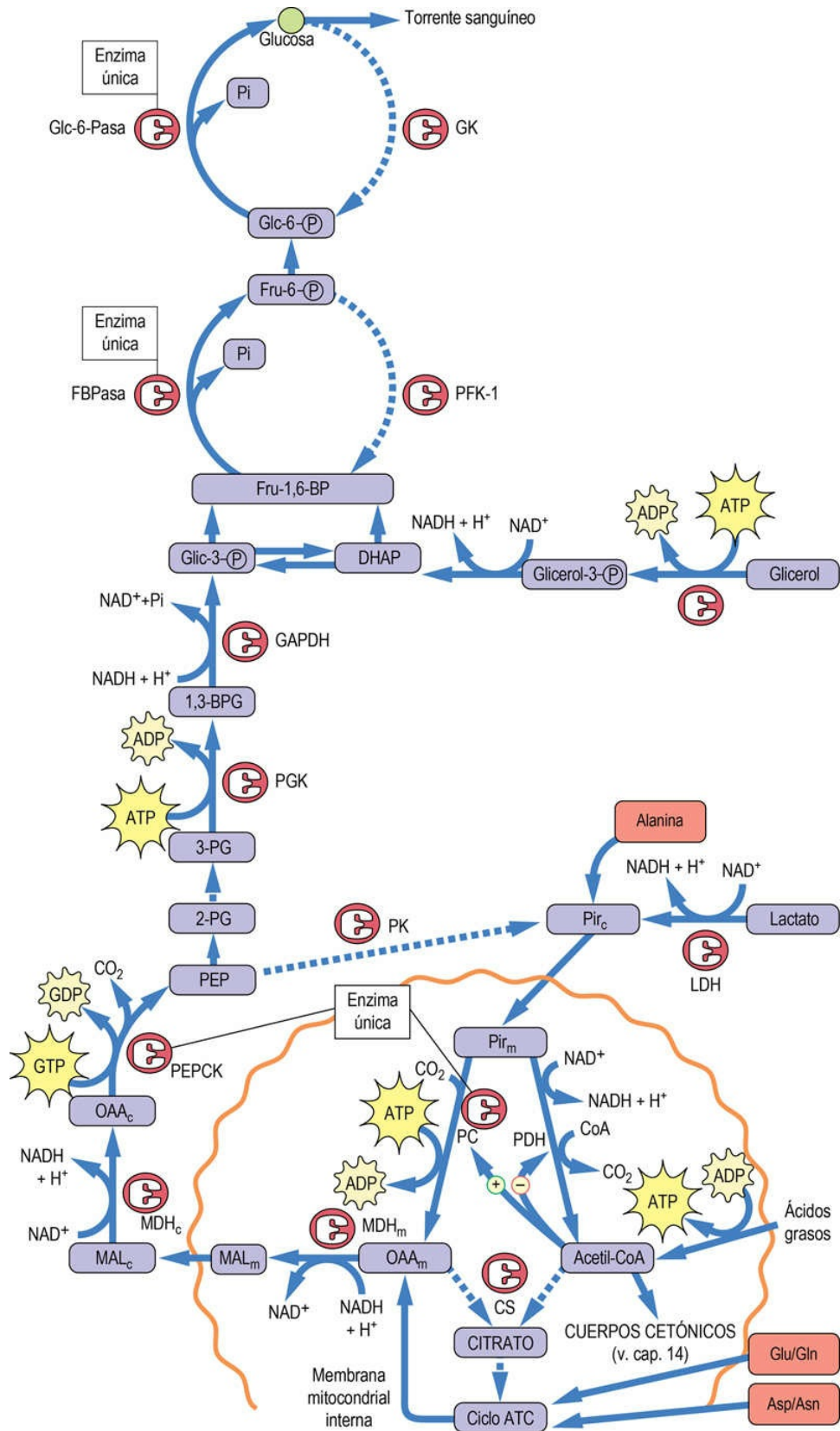


FIG. 12.8 Vía de la gluconeogénesis.

La gluconeogénesis es lo contrario de la glucólisis. Enzimas singulares

superan las reacciones cinasa irreversibles de la glucólisis.

Compartimentos: c, citoplasmático; m, mitocondrial; mmi, membrana mitocondrial interna. **Enzimas:** CS, citrato sintasa; Fru-1,6-BPasa, fructosa-1,6-bisfosfatasa; GAPDH, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; GK, glucocinasa; Glc-6-Pasa, glucosa-6-fosfatasa; MDH, malato deshidrogenasa; PC, piruvato carboxilasa; PDH, piruvato deshidrogenasa; PGK, fosfoglicerato cinasa. **Sustratos:** 2,3-BPG, bisfosfoglicerato; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; Fru-1,6-BP, fructosa-1,6-bisfosfato; Glic-3-P, gliceraldehído-3-fosfato; MAL, malato; OAA, oxalacetato; PEP, fosfoenolpiruvato; PEPCK, PEP carboxicinas; Pir, piruvato; 3-PG, 3-fosfoglicerato. *Líneas continuas:* activa durante la gluconeogénesis. *Líneas discontinuas:* inactiva durante la gluconeogénesis.

Un problema muy importante en la reversión de la glucólisis es la superación de la irreversibilidad de las tres reacciones cinasa: la **glucocinasa (GK)**, la **fosfofructocinasa-1 (PFK-1)** y la **piruvato cinasa (PK)**. La cuarta cinasa en la glucólisis, la fosfoglicerato cinasa, cataliza una reacción de equilibrio, fácilmente reversible, en la que una reacción de fosforilación en el sustrato transfiere un acil fosfato de alta energía del 1,3-bisfosfoglicerato a un enlace pirofosfato de energía similar en el ATP. **Para solventar estas tres reacciones irreversibles, el hígado utiliza 4 enzimas únicas: la piruvato carboxilasa (PC) en la mitocondria y la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) en el citoplasma para evitar la PK, la fructosa-1,6-bisfosfatasa (Fru-1,6-BPasa) para no utilizar la PFK-1, y la Glc-6-Pasa para evitar la GK (v. fig. 12.8).**

La gluconeogénesis a partir del lactato implica su conversión a fosfoenolpiruvato (PEP), un proceso que requiere la inversión de dos equivalentes de ATP para formar el enlace de alta energía enol-fosfato en el PEP. En primer lugar, el lactato se convierte a piruvato mediante la lactato deshidrogenasa (LDH) y, a continuación, penetra en la mitocondria, donde se convierte en oxalacetato por la PC, utilizando **biotina** y ATP. El oxalacetato se reduce a malato por la malato deshidrogenasa del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC), sale de la mitocondria y después se vuelve a oxidar a oxalacetato por la malato deshidrogenasa del citosol. A continuación, el oxalacetato citosólico se descarboxila por la PEPCK, utilizando GTP como cosustrato y produciendo PEP. La energía para la síntesis del PEP desde el

oxalacetato procede del GTP y de la descarboxilación del oxalacetato.

La glucólisis puede ahora retroceder desde PEP hasta que alcanza la siguiente reacción irreversible, la PFK-1. Esta enzima se evita por una simple reacción de hidrólisis, catalizada por la Fru-1,6-BPasa sin producción de ATP, revirtiendo la reacción de la PFK-1 y produciendo Fru-6-P. De forma similar, la reacción catalizada por la GK se evita mediante la hidrólisis de la Glc-6-P por la Glc-6-Pasa, sin producción de ATP. A continuación se libera la glucosa libre del hígado a la sangre.

La gluconeogénesis es bastante eficaz, de modo que el hígado puede fabricar un kilo de glucosa al día mediante la gluconeogénesis, y realmente lo hace en pacientes diabéticos hiperglucémicos mal controlados. La producción normal de glucosa en ausencia de hidratos de carbono de la dieta es de unos 200 g/día, casi un cuarto de kilo de glucosa. La gluconeogénesis a partir del piruvato es moderadamente cara, requiriendo un consumo neto del equivalente de 4 moles de ATP por cada mol de piruvato convertido a glucosa (es decir, 2 moles de ATP en la reacción de la PC y 2 moles de GTP en la reacción de la PEPCK). El ATP y el GTP son suministrados por la oxidación de los ácidos grasos (v. [cap. 11](#)).

Gluconeogénesis a partir de los aminoácidos y del glicerol

La mayoría de los aminoácidos son **glucogénicos** (v. [cap. 15](#)), es decir, tras la desaminación su esqueleto carbonado puede convertirse en glucosa. **La alanina y la glutamina son los aminoácidos más importantes exportados desde el músculo para la gluconeogénesis.** Sus concentraciones relativas en la sangre venosa del músculo exceden a sus concentraciones relativas en las proteínas musculares, indicando una reorganización considerable de los aminoácidos musculares para proporcionar los sustratos gluconeogénicos. Como se comenta con detalle en el [capítulo 15](#), la alanina se convierte directamente en piruvato mediante la alanina aminotransferasa (**alanina transaminasa [ALT]**) y después la gluconeogénesis sigue

como se ha descrito para el lactato. Otros aminoácidos son convertidos en intermediarios del ciclo de los ATC y después a malato para la gluconeogénesis. Por ejemplo, el aspartato se convierte en oxalacetato mediante la aspartato aminotransferasa (**aspartato transaminasa [AST]**) y el glutamato en α -cetogluturato por la glutamato deshidrogenasa. Algunos aminoácidos glucogénicos se convierten mediante vías menos directas en alanina o intermediarios del ciclo de los ATC para la gluconeogénesis. Los grupos amino de estos aminoácidos se convierten en urea, mediante el **ciclo de la urea** en los hepatocitos, y la urea se excreta en la orina (v. [cap. 15](#)).

El glicerol entra en la gluconeogénesis a la altura de las triosas fosfato (v. [fig. 12.8](#)). Después de la liberación del glicerol y de los ácidos grasos desde el tejido adiposo al plasma, el glicerol es captado por el hígado y fosforilado por la **glicerol cinasa**. Después de la acción de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (v. [fig. 8.7](#)), el glicerol entra en la vía gluconeogénica como dihidroxiacetona fosfato. Solo el componente glicerol de las grasas puede convertirse en glucosa. Como la PC y la PEPCK no son necesarias, la incorporación del glicerol a la glucosa necesita solo 2 moles de ATP por cada mol de glucosa producido.

La glucosa no puede sintetizarse a partir de los ácidos grasos

Como se comenta en el [capítulo 11](#), el metabolismo de los ácidos grasos supone su conversión en pasos de oxidación que generan la molécula de 2 carbonos acetil-CoA, que después se metaboliza en el ciclo de los ATC tras su condensación con el oxalacetato para formar citrato. Aunque los carbonos del acetato están teóricamente disponibles para la gluconeogénesis por la conversión a malato, durante la vía desde el citrato al malato se eliminan dos moléculas de CO₂ en las reacciones de la isocitrato deshidrogenasa y la α -cetogluturato deshidrogenasa. Así, aunque en el ciclo de los ATC se produce energía, los 2 carbonos empleados en la gluconeogénesis a partir del acetil-CoA se pierden como CO₂. Por esta razón, el acetil-CoA (y, por tanto, las cadenas pares de ácidos grasos) no puede servir

como sustrato para la gluconeogénesis *neto*. Sin embargo, los ácidos grasos de cadena impar y de cadena ramificada, que forman propionil-CoA, pueden servir como precursores minoritarios de la gluconeogénesis. El propionil-CoA primero se carboxila a metilmalonil-CoA, que sufre reacciones catalizadas por una racemasa y una mutasa para formar succinil-CoA, un intermediario del ciclo de los ATC (v. [cap. 11](#)). El succinil-CoA se convierte en malato, sale de la mitocondria y se oxida a oxalacetato. Tras la descarboxilación por la PEPCK, los 3 carbonos del propionato se conservan en el PEP y glucosa.



Conceptos clínicos

El niño nacido de una madre desnutrida puede tener hipoglucemia

Una niña nació a las 39 semanas de embarazo de una madre joven y desnutrida. La niña también estaba delgada y débil al nacer y, 1 hora después del nacimiento, mostraba signos de distrés, con frecuencias cardíaca y respiratoria rápidas. La glucosa sanguínea era de 3,5 mmol/l (63 mg/dl) al nacer, que disminuyó rápidamente a 1,5 mmol/l (27 mg/dl) al cabo de 1 hora, momento en el que empezó a no responder y a entrar en coma. Su situación mejoró de forma considerable con la inyección de una solución de glucosa seguida de una dieta rica en hidratos de carbono. Durante las siguientes 2 semanas mejoró gradualmente, antes de ser dada de alta.

Comentario

Durante el desarrollo intrauterino, el feto obtiene la glucosa de forma exógena, a partir de la circulación placentaria. Sin embargo, tras el nacimiento, el bebé depende al principio de la movilización del glucógeno hepático y, después, de la gluconeogénesis para mantener la glucosa sanguínea. Dado el estado de malnutrición de la madre, esta niña nació con reservas de glucógeno hepático muy escasas. Así, fue incapaz de mantener la homeostasis posparto de la glucemia y enseguida entró en hipoglucemia, iniciando una respuesta de estrés.

Tras sobrevivir a la hipoglucemia transitoria, probablemente todavía carecía de la suficiente masa muscular para proporcionar un suministro adecuado de aminoácidos para la gluconeogénesis. La inyección de glucosa, seguida de una dieta rica en hidratos de carbono, pudo corregir estos defectos, pero podría no corregir el daño más grave por la malnutrición prolongada durante el desarrollo fetal.

Regulación de la gluconeogénesis

La fructosa 2,6-bisfosfato contrarregula alostéricamente la glucólisis y la gluconeogénesis

Lo mismo que el metabolismo del glucógeno en el hígado, la gluconeogénesis está regulada principalmente por mecanismos hormonales. En este caso, el proceso regulador supone la contrarregulación de la glucólisis y la gluconeogénesis, en gran parte por la fosforilación-desfosforilación de las enzimas, bajo el control del glucagón y la insulina. Los puntos de control principales corresponden a las enzimas reguladoras PFK-1 y Fru-1,6-BPasa que, en el hígado, son extremadamente sensibles al efector alostérico **fructosa 2,6-bisfosfato (Fru-2,6-BP)**. La Fru-2,6-BP es un activador de la PFK-1 y un inhibidor de la Fru-1,6-BPasa, contrarregulando las dos vías opuestas. Como se muestra en la [figura 12.9](#), la Fru-2,6-BP se sintetiza por una **enzima bifuncional** inusual, la **fosfofructocinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa (PFK-2/Fru-2,6-BPasa)**, que posee ambas actividades cinasa y fosfatasa. En el estado fosforilado, bajo la influencia del glucagón a través de la proteína cinasa A, esta enzima muestra actividad Fru-2,6-BPasa, que disminuye la concentración de Fru-2,6-BP. El descenso simultáneo de Fru-2,6-BP disminuye la estimulación de la glucólisis en la PFK-1 y libera la inhibición de la gluconeogénesis en la Fru-1,6-BPasa. De esta manera, la fosforilación, mediada por el glucagón, de PFK-2/Fru-2,6-BP, pone al hepatocito en modo gluconeogénico. El aumento coordinado mediado alostéricamente de la Fru-1,6-BPasa y el descenso de la actividad PFK-1 asegura que la glucosa sintetizada por la gluconeogénesis no se

consume por la glucólisis en un ciclo fútil, sino que se libere a la sangre mediante la Glc-6-Pasa. De forma similar, cualquier flujo de glucosa a partir de glucogenólisis, inducido también por el glucagón, es derivado a la sangre, y no a la glucólisis, por la inhibición de la PFK-1. La PK también se inhibe mediante la fosforilación por la proteína cinasa A (PKA), proporcionando un lugar adicional para la inhibición de la glucólisis (fig. 12.9).

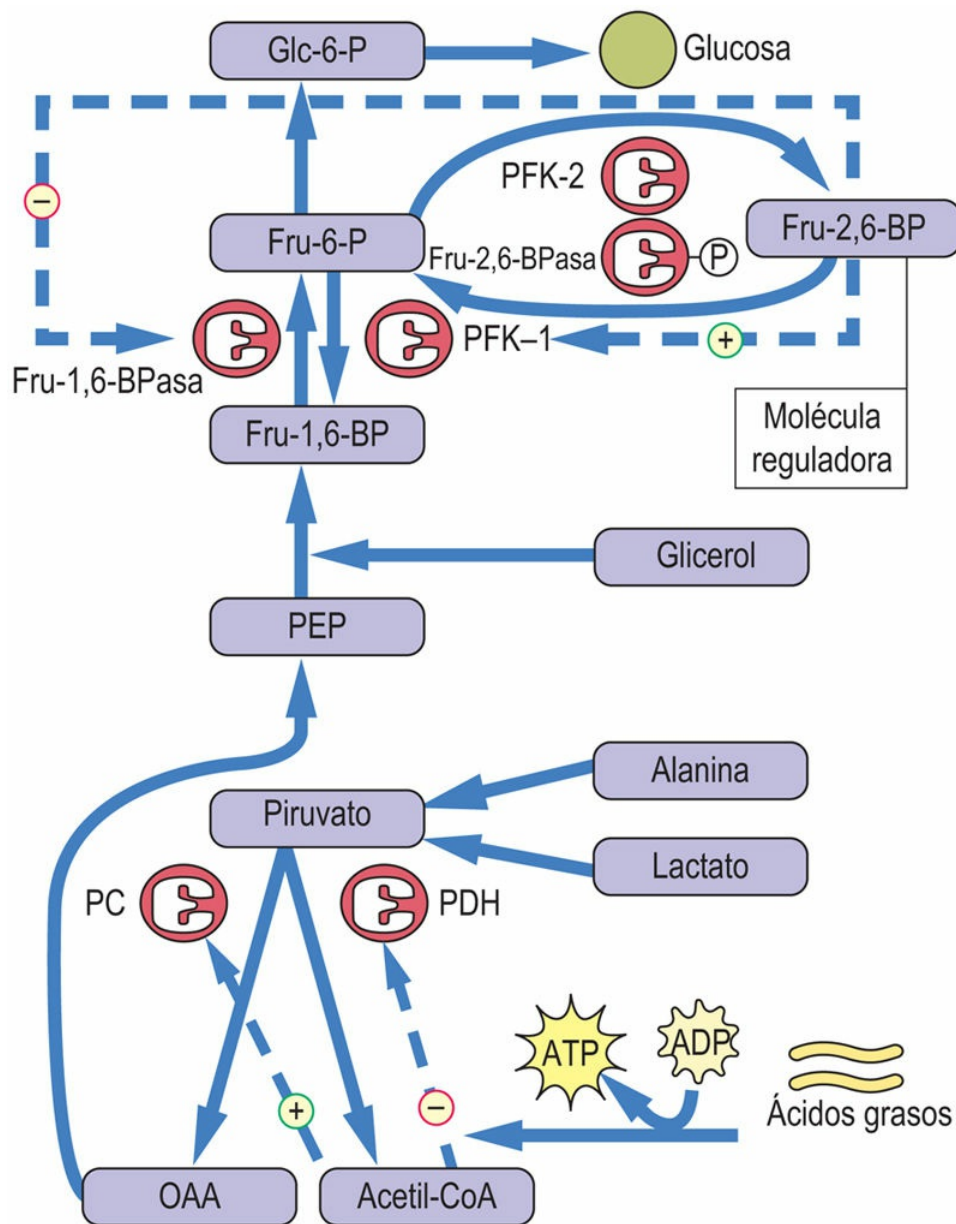


FIG. 12.9 Regulación de la gluconeogénesis.

La gluconeogénesis está regulada por las concentraciones hepáticas de Fru-2,6-BP y acetil-CoA. La parte superior del diagrama está centrada en la regulación recíproca de la Fru-1,6-BPasa y la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) por la Fru-2,6-BP, y la parte inferior sobre la regulación recíproca de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y la piruvato carboxilasa (PC) por el acetil-CoA. OAA, oxalacetato.

Cuando la glucosa entra en el hígado después de una comida, la **insulina** media la desfosforilación de la PFK-2/Fru-2,6-BPasa, poniendo en marcha su actividad PFK-2. El aumento resultante en la Fru-2,6-BP activa la PFK-1 e inhibe la actividad Fru-1,6-BPasa. La gluconeogénesis se inhibe y la glucosa que penetra en el hígado se incorpora, a continuación, al glucógeno o es encaminada hacia la glucólisis para la lipogénesis. Así, el metabolismo del hígado después de una comida está enfocado a la síntesis y almacenamiento de las reservas energéticas de hidratos de carbono y lípidos, que más tarde se utilizarán (en el estado posterior a la absorción) para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa sanguínea y de los ácidos grasos.

La gluconeogénesis también se regula en la mitocondria por el acetil-CoA. El aumento de ácidos grasos plasmáticos procedentes del tejido adiposo, estimulado por el glucagón para apoyar la gluconeogénesis (v. [cap. 11](#)), da lugar a un aumento del acetil-CoA hepático, que es un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y un activador alostérico esencial de la PC (v. [fig. 12.8](#)). De esta manera, el metabolismo de las grasas inhibe la oxidación del piruvato y favorece su uso para la gluconeogénesis en el hígado. En el músculo, durante el ayuno, la utilización de glucosa en el metabolismo energético está limitada por la baja concentración de GLUT-4 en las membranas plasmáticas (dada la concentración baja de insulina en el plasma) o por la inhibición de la PDH por el acetil-CoA. El metabolismo activo de las grasas y las concentraciones elevadas de acetil-CoA en el músculo favorecen la excreción de una fracción significativa de piruvato en forma de lactato, incluso en reposo. El esqueleto carbonado de la glucosa vuelve al hígado mediante el ciclo de Cori (v. [cap. 31](#)) y el reciclaje de piruvato a glucosa, en efecto, conserva la proteína muscular.

Conversión de la fructosa y la galactosa en glucosa

Como se comenta con detalle en el [capítulo 17](#), la fructosa se metaboliza casi exclusivamente en el hígado mediante la enzima fructocinasa. La fructosa entra en la glucólisis a la altura de las triosas fosfato, sin utilizar la enzima reguladora PFK-1. Después de consumir zumos de frutas, bebidas isotónicas o alimentos con gran contenido de fructosa, como el sirope de maíz, pueden forzarse grandes cantidades de piruvato al interior de la mitocondria para utilizarlas en el metabolismo energético o para la biosíntesis de las grasas. Durante el estado gluconeogénico, esta fructosa puede dirigirse también hacia Glc-6-P, suministrando una fuente adecuada de glucosa sanguínea. La gluconeogénesis a partir de la galactosa es igualmente eficaz, ya que la Glc-1-P derivada de la galactosa-1-fosfato (v. [cap. 17](#)) se isomeriza fácilmente a Glc-6-P por la fosfoglucomutasa. La fructosa y la galactosa son buenas fuentes de glucosa, independientemente de la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

Aprendizaje activo

1. La inactivación de la glucogénesis en respuesta a la adrenalina ocurre en un paso único por la acción de la PKA sobre la glucógeno sintasa, mientras que la activación de la glucogenólisis implica una enzima intermedia, la fosforilato cinasa, que fosforila la fosforilasa. Discutir las ventajas e inconvenientes metabólicos de la activación en dos pasos de la glucogenólisis.
2. Investigar el uso de inhibidores de la gluconeogénesis en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
3. La glucosa-6-fosfatasa es esencial para la producción de glucosa en el hígado, pero no es una enzima citosólica. Describir la actividad y localización subcelular de esta enzima y los estadios finales en la vía de producción de la glucosa hepática.
4. Comentar los fundamentos de los mecanismos (tanto

dependientes como independientes de hormonas) de regulación del metabolismo del glucógeno y la glucosa.

Resumen

- El glucógeno se almacena en dos tejidos del organismo por diferentes razones: en el hígado para mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea a corto plazo, y en el músculo como fuente de energía. El metabolismo del glucógeno en estos tejidos responde rápidamente al control alostérico y al hormonal.
- En el hígado, el equilibrio entre glucogenólisis y glucogénesis está regulado por el equilibrio entre las concentraciones circulantes de glucagón e insulina, que controlan el estado de fosforilación de las enzimas.
- La fosforilación de las enzimas bajo la influencia del glucagón dirige la movilización del glucógeno y es la situación más frecuente en el hígado (p. ej., durante el sueño y entre comidas).
- Los aumentos en la insulina sanguínea durante y después de las comidas promueven la desfosforilación de las mismas enzimas, dando lugar a glucogénesis. La insulina también promueve la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo para la síntesis de glucógeno y triglicéridos después de una comida.
- La adrenalina aumenta la fosforilación de las enzimas hepáticas, posibilitando un aumento rápido de la glucogenólisis hepática y de la glucosa sanguínea ante las respuestas al estrés.
- El músculo también responde a la adrenalina, pero no al glucagón; en este caso, la glucosa producida por la glucogenólisis se utiliza para el metabolismo energético muscular (lucha o huida). Además, la glucogenólisis muscular responde a las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y de AMP, suministrando un mecanismo independiente de las hormonas que permite

- acoplar la glucogenólisis al consumo normal de energía durante el ejercicio.
- La gluconeogénesis tiene lugar principalmente en el hígado y está diseñada para mantener la glucosa sanguínea durante el ayuno. Es esencial tras 12 horas de ayuno, cuando se ha consumido la mayoría del glucógeno hepático.
 - Los principales sustratos para la gluconeogénesis son el lactato, los aminoácidos y el glicerol; el metabolismo de los ácidos grasos proporciona la energía. El principal punto de control reside en la PFK-1, que se activa por el efector alostérico Fru-2,6-BP.
 - La síntesis de Fru-2,6-BP está bajo el control de la enzima bifuncional, PFK-2/Fru-2,6-BPasa, cuyas actividades cinasa y fosfatasa están reguladas por fosforilación-desfosforilación, bajo el control hormonal del glucagón y la insulina.
 - Durante el ayuno y la gluconeogénesis activa, el glucagón media en la fosforilación y activación de la actividad fosfatasa de la PFK-2/Fru-2,6-BPasa, dando lugar a una disminución de la concentración de Fru-2,6-BP y a la disminución correspondiente de la glucólisis; la degradación de los hidratos de carbono se inhibe y las grasas se convierten en la principal fuente de energía durante el ayuno y la inanición. La oxidación del piruvato también se inhibe en la mitocondria por la inhibición de la PDH por el acetyl-CoA, derivado del metabolismo de las grasas.
 - Después de una comida, el descenso de la fosforilación de enzimas aumenta la actividad PFK-2; el aumento de concentración de Fru-2,6-BP activa la PFK-1 y la glucólisis, aportando piruvato, que se convierte a acetyl-CoA para la lipogénesis. Las acciones de la insulina, el glucagón y la adrenalina ilustran muchos de los principios fundamentales de la acción hormonal ([tabla 12.5](#)).

Tabla 12.5

Características generales de la acción hormonal

Características generales de la acción hormonal:

1. Especificidad tisular, determinada por la distribución del receptor
2. Pasos múltiples, cascada de amplificación
3. Segundos mensajeros intracelulares
4. Contrarregulación coordinada de vías opuestas
5. Aumento y/u oposición por otras hormonas
6. Diversos mecanismos de finalización de la respuesta

La regulación hormonal del metabolismo de la glucosa ilustra los principios fundamentales de la acción hormonal (v. [cap. 27](#)).

Lecturas recomendadas

Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, et al. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clinical*. 2016;5:85–100.

Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Translational Pediatrics*. 2015;4:240–248.

Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: Disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2015;38:511–519.

Godfrey R, Quinlivan R. Skeletal muscle disorders of glycogenolysis and glycolysis. *Nature Reviews. Neurology*. 2016;12:393–402.

Kishnani PS, Beckemeyer AA. New therapeutic approaches for Pompe disease: Enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2014;12(Suppl. 1):114–124.

Ravnskjaer K, Madiraju A, Montminy M. Role of the cAMP Pathway in Glucose and Lipid Metabolism. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2016;233:29–49.

Páginas web de interés

Glucógeno: <http://themedicalbiochemistrypage.org/glycogen.php>

Glucogenosis: <http://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>

Abreviaturas

ALT Alanina transaminasa

AST Aspartato transaminasa

DAG Diacilglicerol

Fru-1,6-BPasa Fructosa-1,6-bisfosfatasa

Fru-2,6-BPasa Fructosa-2,6-bisfosfatasa

GK Glucocinasa

Glc-6-Pasa Glucosa-6-fosfatasa

IP₃ Inositol trisfosfato

PC Piruvato carboxilasa

PDH Piruvato deshidrogenasa

PEP Fosfoenolpiruvato

PEPCK Fosfoenolpiruvato carboxicinas

PFK Fosfofructocinasa

PFK-2/Fru-2,6-BPasa Fosfofructocinasa-2/fructosa-2,6-bisfosfatasa

PIP₂ Fosfatidilinositol bisfosfato

PK Piruvato cinasa

PKA Proteína cinasa A

PKC Proteína cinasa C

PPi Pirofosfato

UDP-Glc Uridina difosfato-glucosa

CAPÍTULO 13

Biosíntesis y almacenamiento de ácidos grasos

Fredrik Karpe

Iain Broom

Resumen

La biosíntesis de ácidos grasos sucede en situaciones de exceso calórico, en las que es necesario convertir elementos de dos carbonos procedentes de los hidratos de carbono en grasa para poder almacenar el exceso de energía de un modo eficiente. Este proceso se denomina lipogénesis *de novo* (LDN) y está controlado por el flujo de sustratos y por la detección de energía. El producto final de la LDN es el ácido palmítico, que puede desaturarse y elongarse. No obstante, no es posible crear los ácidos grasos poliinsaturados necesarios para los fosfolípidos o para formar eicosanoides, por lo que es necesario obtenerlos de fuentes exógenas. El órgano dedicado específicamente a almacenar el exceso de energía en forma de grasa es el tejido adiposo; los adipocitos son células muy especializadas que contienen una gran gotícula lipídica unilocular llena de triacilglicerol (tres ácidos grasos de cadena larga unidos a una cadena principal de glicerol).

Palabras clave

Acetil-CoA

Diglicérido

Malonil-CoA

Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides-1

Triglicérido

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la vía de la síntesis de ácidos grasos y, en particular, las funciones de la acetil-CoA carboxilasa y la enzima multifuncional ácido graso sintasa.
- Esbozar la regulación a corto y a largo plazo de la síntesis de ácidos grasos.
- Explicar los conceptos de elongación y desaturación de la cadena de ácidos grasos.
- Describir la síntesis de los triglicéridos.

- Explicar la función endocrina del tejido adiposo.
-

Introducción

La mayoría de ácidos grasos que necesita el ser humano la obtiene de la dieta; sin embargo, la vía para su síntesis *de novo* (**lipogénesis**) a partir de compuestos de 2 carbonos está presente en numerosos tejidos, como el hígado, el cerebro, el riñón, las glándulas mamarias y el tejido adiposo. También es sumamente activa en numerosos cánceres. En general, la vía para la síntesis *de novo* **es sobre todo activa en situaciones de ingesta excesiva de energía** y, en particular, en forma de exceso de hidratos de carbono. En esta situación, los hidratos de carbono, y en menor medida los precursores de aminoácidos, se convierten en ácidos grasos, principalmente en el hígado, aunque también en el tejido adiposo, y se almacenan como **triacilgliceroles** (TAG, también conocidos como **triglicéridos**) en gotículas lipídicas celulares. Este proceso se denomina lipogénesis *de novo* (LDN). Los ácidos grasos generados mediante la LDN en el hígado deberán ser transportados al tejido dedicado al almacenamiento a largo plazo (es decir, el tejido adiposo). Si este transporte no es lo bastante eficaz, los TAG se acumularán en tejidos no dedicados a almacenar grasa; mediante este proceso puede producirse un **almacenamiento «ectópico» de lípidos**. El adipocito del tejido adiposo está especializado en almacenar grandes cantidades de TAG gracias a la compartimentación de los TAG en una gran gotícula unilocular de lípido intracelular, junto con mecanismos que garantizan el control de la captación y liberación de ácidos grasos. Esto permite almacenar grandes cantidades de ácidos grasos de forma segura.

La vía para la lipogénesis no consiste simplemente en la contraria de la oxidación de ácidos grasos (v. [cap. 11](#)). La lipogénesis requiere un grupo completamente diferente de enzimas y se localiza en un compartimento celular diferente, el **citósol**. Además utiliza nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) reducida como fuente de potencia reductora, a diferencia de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺), que se requiere para la β -oxidación.

Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides-1

(fundamentalmente SREBP1c, aunque también SREBP1a) proporcionan la principal regulación de la lipogénesis *de novo* mediante el control de la transcripción. La SREBP es una proteína unida al retículo endoplásmico y detectora de membrana que tras escisión proteolítica puede ser transportada al núcleo. En el núcleo, la SREBP se une a secuencias específicas del ADN (los elementos reguladores de los esteroides o SRE) localizadas en las regiones de control de los genes que codifican enzimas necesarias para la lipogénesis.

Síntesis de ácidos grasos

Los ácidos grasos se sintetizan a partir de acetil-CoA

La síntesis de ácidos grasos en los sistemas de los mamíferos puede considerarse un proceso en dos estadios, y en ambos se necesitan unidades de acetil-CoA y proteínas multifuncionales en complejos multienzimáticos.

- Estadio 1: formación del precursor clave malonil-CoA a partir de la acetil-CoA por la acetil-CoA carboxilasa.
- Estadio 2: elongación de la cadena de ácidos grasos, con incrementos de 2 carbonos, mediante la ácido graso sintasa.

Cabe destacar que el término lipogénesis se utiliza tanto para referirse a la síntesis de ácidos grasos como a la de triacilgliceroles (triglicéridos).

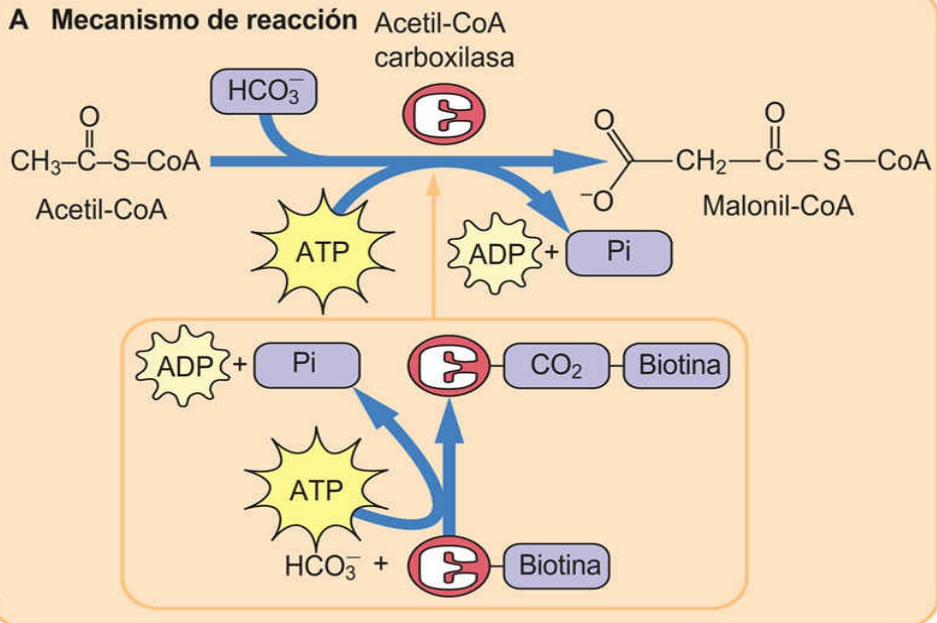
Estadio preparatorio: acetil-CoA carboxilasa

La carboxilación del acetil-CoA a malonil-CoA es el paso crucial en la síntesis de ácidos grasos

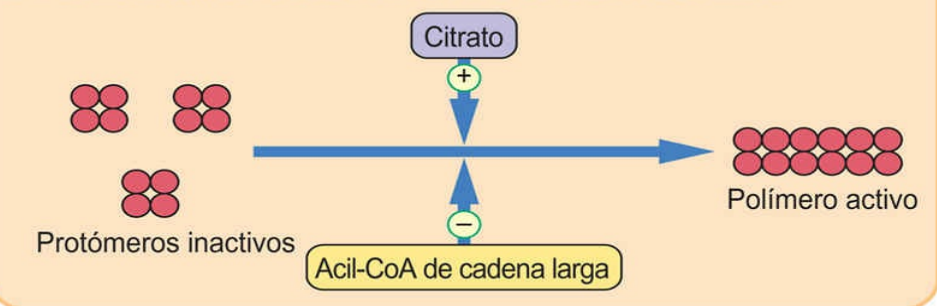
En el primer estadio de la biosíntesis de los ácidos grasos, el acetil-CoA, **derivado en su mayor parte del metabolismo de los hidratos de carbono**, se convierte en malonil-CoA por acción de la enzima acetil-CoA carboxilasa ([fig. 13.1](#)). La acetil-CoA carboxilasa tiene dos formas (ACC1 y ACC2). **La ACC1 se localiza en el citoplasma y se encarga de la síntesis de ácidos grasos, mientras que la ACC2 está en la mitocondria, donde regula la oxidación de los ácidos grasos.** La inhibición de la ACC2 reduce la producción de malonil-CoA, que a su vez actúa como inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), que facilita la captación de ácidos grasos por las mitocondrias. Mediante esta inhibición se reduce la oxidación de ácidos grasos. La

ACC1 es una enzima dependiente de biotina y con una función enzimática y también de proteína transportadora: sus subunidades sirven como una biotina carboxilasa, una transcarboxilasa y una proteína transportadora de carboxilo-biotina. La enzima se sintetiza en forma de un protómero inactivo, y cada protómero contiene todas las subunidades anteriormente descritas, una molécula de biotina y un sitio regulador alostérico para la unión del citrato (un metabolito del ciclo de Krebs) o de palmitoil-CoA (el producto final de la vía biosintética de los ácidos grasos). La reacción propiamente dicha tiene lugar en estadios: primero, se produce la carboxilación de la biotina, en la que está implicado el ATP (adenosina trifosfato), y seguidamente se transfiere este grupo carboxilo al acetyl-CoA para formar el producto de la reacción: malonil-CoA. En este estadio se libera el complejo enzima-biotina libre.

A Mecanismo de reacción



B Modificación de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa



C Regulación de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa por la insulina

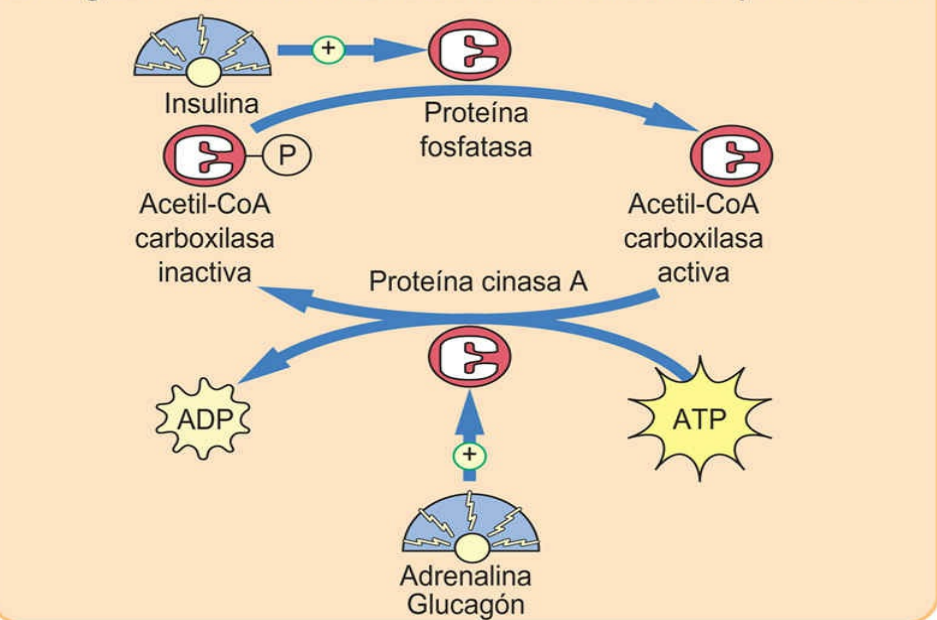


FIG. 13.1 Conversión del acetil-CoA en malonil-CoA.

(A) Reacción catalizada por la acetil-CoA carboxilasa. La enzima se une covalentemente a la biotina, que se carboxila utilizando una molécula de ATP. (B) La acetil-CoA carboxilasa requiere la presencia de citrato para su polimerización a la forma activa. (C) La actividad de la acetil-CoA carboxilasa está regulada por mecanismos de fosforilación y desfosforilación. Esto a su vez está controlado por hormonas que regulan el metabolismo energético: la insulina, el glucagón y la adrenalina.

Como ya se ha indicado, este proceso solo permite la formación de moléculas de ácidos grasos con un número par de átomos de carbono, lo que sucede en las células eucariotas. En cambio, el propionil-CoA es un sustrato para la síntesis de ácidos grasos con un número impar de carbonos, pero esto no se ha visto en los seres humanos. Característicamente, los ácidos grasos de cadena impar presentes en seres humanos proceden del consumo de grasas lácteas, ya que el proceso de fermentación bacteriana que tiene lugar en los rumiantes permite la producción de estos ácidos grasos.

La acetil-CoA carboxilasa está sujeta a una regulación estricta

Los protómeros de la acetil-CoA carboxilasa polimerizan en presencia de **citrato** o **isocitrato** y dan lugar a la forma activa de la enzima. El proceso de polimerización está inhibido por el **palmitoil-CoA** en el mismo sitio alostérico. Los efectos estimuladores e inhibidores respectivos del citrato y del palmitoil-CoA son del todo lógicos: en condiciones de concentración elevada de citrato, el almacenamiento de energía es deseable, pero cuando se acumula el palmitoil-CoA, el producto de esta vía, es deseable una disminución en la síntesis de ácidos grasos. Existe un mecanismo adicional de control, independiente de citrato o del palmitoil-CoA, que supone la fosforilación y desfosforilación de la molécula de la enzima. Esto implica la proteína fosfatasa/cinasa dependiente de hormona (v. [fig. 13.1](#)). **La fosforilación inhibe la enzima y la desfosforilación la activa.** La fosforilación de la enzima es estimulada por el glucagón o la adrenalina y la desfosforilación por la insulina, que es una hormona lipogénica. **La fosforilación depende también de la activación de la**

proteína cinasa activada por el AMP (AMPK). La AMPK activada constituye un signo de agotamiento del ATP celular, lo que inhibirá la ACC2 y activará la malonil-CoA descarboxilasa para mitigar la inhibición de la CPT-1 dependiente de malonil-CoA, permitiendo así la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias.

La ingesta de hidratos de carbono y de grasas de la dieta también controla la acetil-CoA carboxilasa

La carboxilación del acetil-CoA a malonil-CoA es el punto crucial en la vía de síntesis de los ácidos grasos. Esta es la razón del estricto control a corto plazo de esta enzima. También existe un control a largo plazo, que se ejerce mediante la inducción o represión de la síntesis de enzima influida por la dieta: la síntesis de acetil-CoA carboxilasa está regulada al alza bajo condiciones de ingestión elevada de hidratos de carbono y poca grasa, mientras que la inanición o la ingestión de mucha grasa y pocos hidratos de carbono da lugar a la regulación a la baja de la síntesis de la enzima.

Síntesis de una cadena de ácidos grasos: ácido graso sintasa

El segundo paso importante en la síntesis de los ácidos grasos también requiere un complejo multienzimático, la ácido graso sintasa. Este sistema enzimático es más complejo que la acetil-CoA carboxilasa. La proteína contiene **siete actividades enzimáticas distintas** y una **proteína portadora de acilos (ACP)**. La ACP, una proteína muy conservada, sustituye a la CoA como la entidad que se une a la cadena creciente de ácido graso. La estructura de esta molécula se muestra en la [figura 13.2](#) y consta de un dímero de polipéptidos idénticos grandes dispuestos de cabeza a cola. Cada monómero contiene las siete actividades enzimáticas y la ACP. También contiene un **grupo de panteteína** largo que actúa como un «brazo» flexible que hace que la molécula que se está sintetizando esté disponible para diferentes enzimas en el complejo de síntesis de los ácidos grasos. Las dos cadenas polipeptídicas comparten la función en la síntesis de los

ácidos grasos.

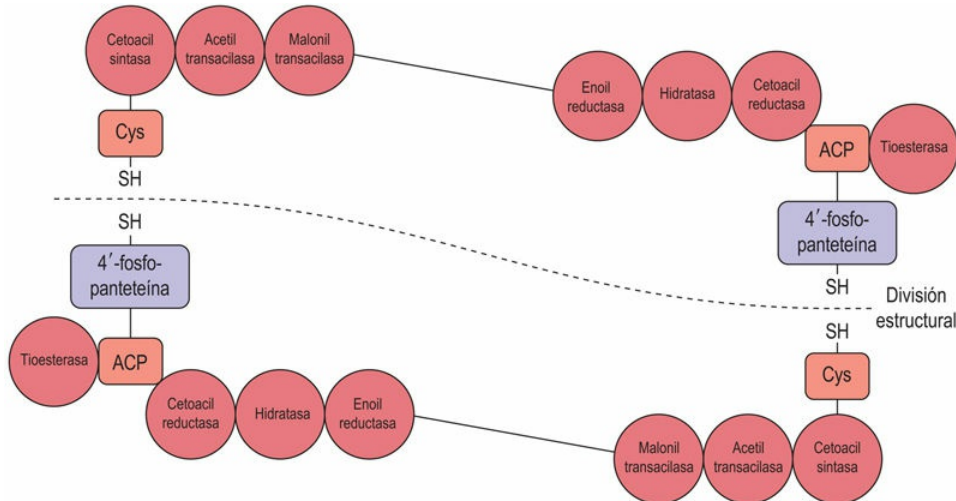


FIG. 13.2 Estructura de la ácido graso sintasa.

La ácido graso sintasa es un dímero que consiste en dos subunidades grandes colocadas de cabeza a cola. Contiene siete actividades enzimáticas distintas y una proteína portadora de acilos (ACP). Cys, cisteína.

La sintasa de ácidos grasos construye la molécula de ácido graso hasta una longitud de 16 carbonos

La reacción sigue tras un cebado inicial del grupo cisteína (Cis-SH) con acetil-CoA catalizada por la **acetil transacilasa** (fig. 13.3). A continuación se transfiere el malonil-CoA al residuo -SH del grupo panteteína unido a la ACP de la otra subunidad, por acción de la **malonil transacilasa**. Después, la **3-cetoacil sintasa** (la enzima condensante) cataliza la reacción entre el grupo acetilo previamente unido y el residuo malonil, liberando CO_2 y formando el complejo 3-cetoacil-enzima. Esto libera el residuo cisteína en la cadena 1 que había estado ocupado por el acetil-CoA. El grupo 3-cetoacil sufre seguidamente una secuencia de reducción, deshidratación y, de nuevo, reducción para formar un complejo acil saturado-enzima. La siguiente molécula de malonil-CoA desplaza el grupo acil del grupo panteteína-SH a un nuevo grupo de cisteína libre, y la secuencia de

reacción se repite a lo largo de seis ciclos más (en total siete ciclos). Una vez que se forma la cadena de 16 carbonos (palmitato), el complejo acil saturado-enzima activa la **tioesterasa**, liberando la molécula de palmitato del complejo enzimático. Los dos sitios -SH quedan así libres, permitiendo que se inicie otro ciclo de síntesis de palmitato.

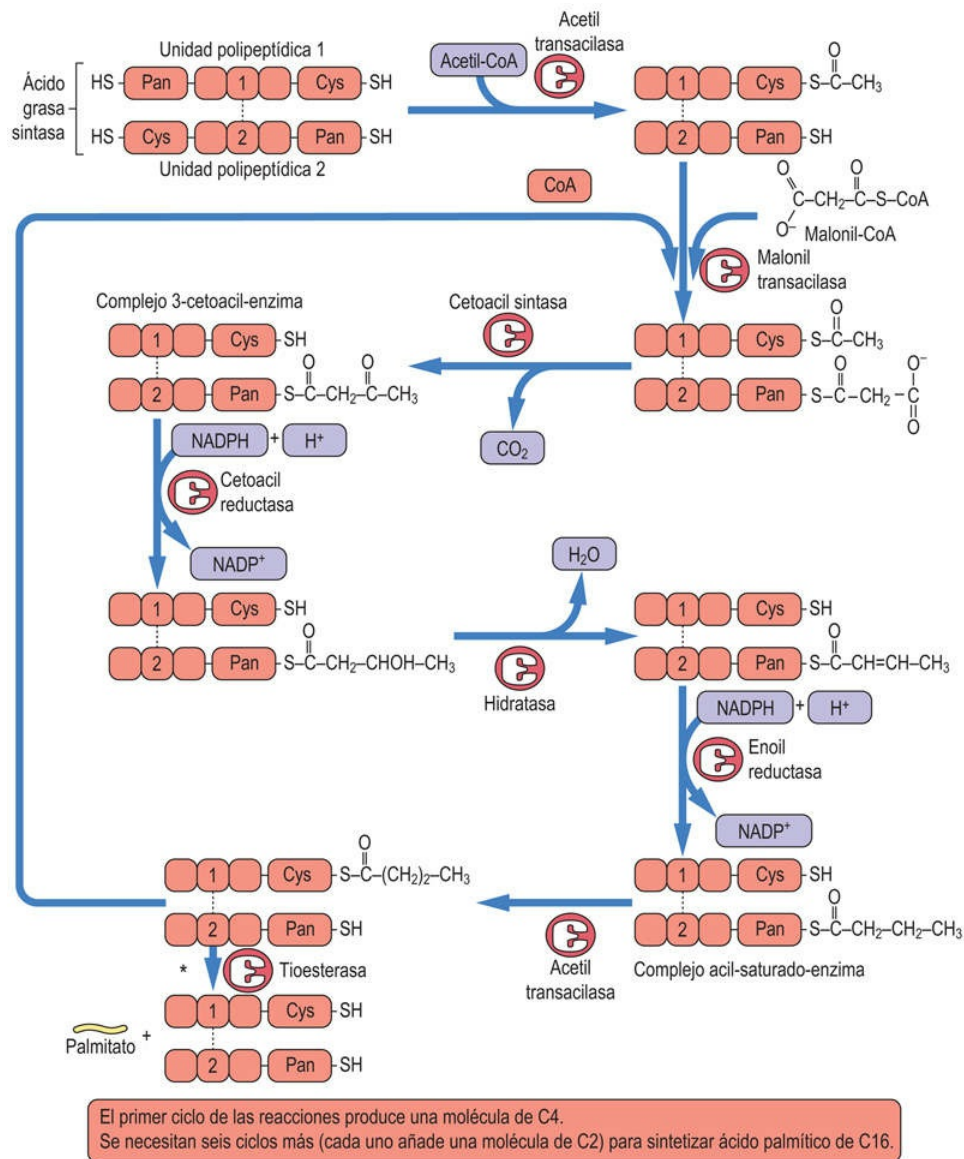
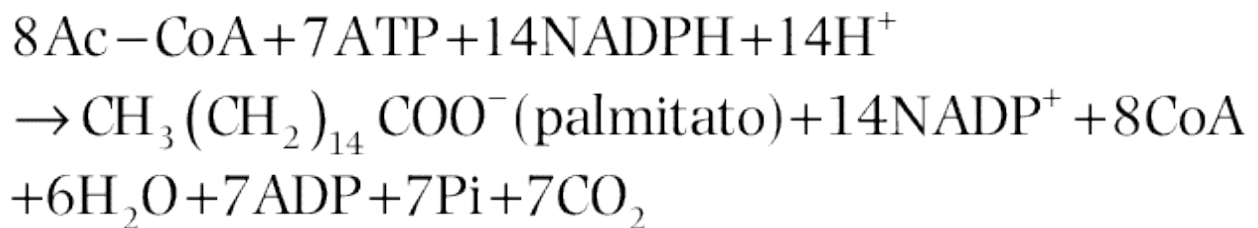


FIG. 13.3 Reacciones catalizadas por la ácido graso sintasa. La síntesis de una cadena de ácido graso se inicia con una molécula de malonil-CoA (C3) que reacciona con la primera molécula de acetil-CoA (C2); esto produce una molécula de 4C (un carbono se pierde

como CO₂ durante la condensación de malonil-CoA y acetyl-CoA). Hay seis ciclos más, cada uno añade una unidad de 2C a la cadena de ácido graso (en total siete ciclos), y el resultado es una molécula de palmitato de 16 carbonos. NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido; Pan, panteteína. *Esta reacción ocurre una vez que se ha formado una cadena de ácido graso de 16 carbonos.

La síntesis de una molécula de palmitato requiere 8 moléculas de acetyl-CoA, 7 ATP y 14 NADPH y 14 H⁺:



Al igual que el sistema acetyl-CoA carboxilasa, la actividad ácido graso sintasa también está regulada por la presencia de azúcares fosforilados mediante un efecto alostérico y también por la inducción y represión de la enzima.

La alteración en la cantidad de proteína enzimática está influida por el estado nutricional

Las tasas de síntesis de ácidos grasos son mayores cuando un individuo sigue una dieta hipercalórica con muchos hidratos de carbono y poca grasa, y son bajas durante el ayuno y la inanición o cuando se ingiere una dieta rica en grasas.

Lanzadera de malato

La lanzadera de malato permite el reclutamiento de unidades de 2 carbonos desde la mitocondria al citoplasma

La molécula principal requerida para la síntesis de ácidos grasos es el acetyl-CoA. Sin embargo, el acetyl-CoA se genera en la mitocondria y

no puede atravesar libremente la membrana mitocondrial interna. Como se ha comentado antes, la biosíntesis de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol. La lanzadera de malato es un mecanismo que permite la transferencia de unidades de 2 carbonos desde la mitocondria al citosol: requiere el **antiportador malato-citrato** (fig. 13.4). El piruvato, derivado de la glucólisis, se descarboxila a acetil-CoA en la mitocondria; seguidamente reacciona con el oxalacetato en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) (v. cap. 10) para formar citrato. La translocación de una molécula de citrato al citosol mediante el antiportador se acompaña de la transferencia de una molécula de malato a la mitocondria. En el citosol, el **citrato, en presencia de ATP y CoA, se escinde en acetil-CoA y oxalacetato mediante la citrato liasa**. Esto hace que el acetil-CoA esté disponible para la carboxilación a malonil-CoA y para la síntesis de ácidos grasos. La síntesis de ácidos grasos también está ligada al metabolismo de la glucosa a través de la **vía de las pentosas fosfato**, que es el principal suministrador del NADPH requerido para la lipogénesis. La fructosa es canalizada específicamente a través de esta vía y es sumamente lipogénica. Parte del NADPH también se genera por la descarboxilación dependiente de NADP^+ del malato a piruvato mediante la enzima málica.

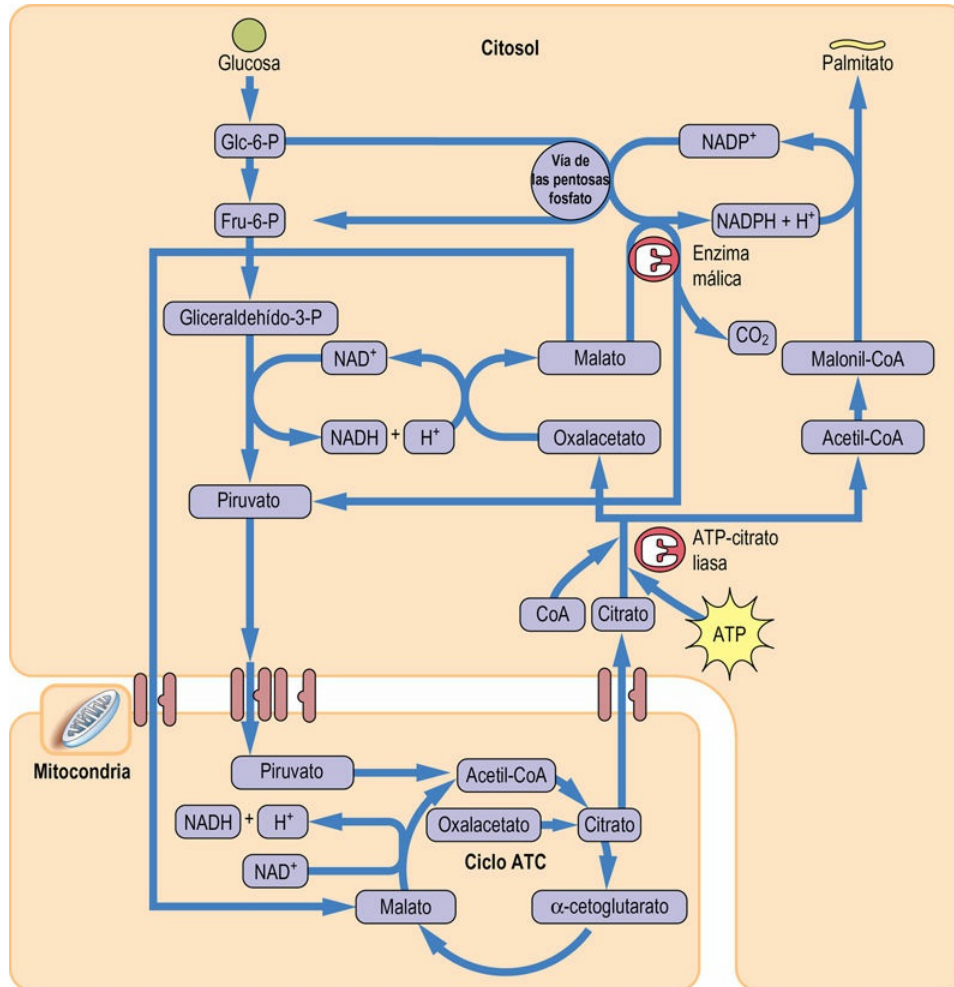


FIG. 13.4 La lanzadera de malato.

El acetil-CoA se genera en la mitocondria y no puede atravesar la membrana mitocondrial. La lanzadera de malato facilita el transporte de unidades de 2 carbonos desde la mitocondria al citoplasma. El citrato, sintetizado a partir del acetil-CoA y el oxalacetato, es transportado fuera de la mitocondria. En el citosol es escindido de nuevo a acetil-CoA y oxalacetato. A continuación, el oxalacetato se convierte en malato, el cual regresa a la mitocondria, es decir, a la lanzadera. El acetil-CoA se resintetiza en el citoplasma y entra en la lipogénesis. Obsérvese también que el NADPH se genera en la vía de las pentosas fosfato y mediante la enzima mállica. Fru-6-P, fructosa-6-fosfato; Glc-6-P, glucosa-6-fosfato; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido reducido.



Conceptos avanzados

Los cambios de la expresión enzimática en respuesta a la

ingesta de alimentos regulan el almacenamiento de sustratos energéticos

El estado de alimentación se asocia con la inducción de enzimas que aumentan la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Se induce un amplio abanico de enzimas, incluidas las que intervienen en la glucólisis (p. ej., glucocinasa [la forma hepática de la hexocinasa] y piruvato cinasa), así como las enzimas ligadas al aumento de producción de NADPH (Glc-6-P deshidrogenasa, 6-fosfogluconato deshidrogenasa y la enzima málica). Además, hay un aumento de la expresión de citrato liasa, la acetil-CoA carboxilasa, la ácido graso sintasa y la Δ^9 desaturasa.

Además, tras la ingesta, hay una represión concomitante de las principales enzimas que intervienen en la gluconeogénesis. La fosfoenolpiruvato carboxicinasas, la glucosa-6-fosfatasa y algunas aminotransferasas se ven reducidas en cantidad, ya sea por una disminución de su síntesis o por un aumento de su degradación (v. cap. 31).

Elongación de ácidos grasos

La elongación de una cadena de ácidos grasos más allá de la longitud de 16 carbonos requiere otro grupo de enzimas

El palmitato liberado de la ácido graso sintasa se transforma en un sustrato para la síntesis de ácidos grasos de cadena más larga, con excepción de algunos ácidos grasos esenciales (v. explicación más adelante). El alargamiento de la cadena tiene lugar mediante la adición de más fragmentos de 2 carbonos derivados del malonil-CoA (fig. 13.5). Este proceso tiene lugar en el retículo endoplásmico por la acción de otro complejo multienzimático, la **ácido graso elongasa**. Las reacciones que se producen durante la elongación de la cadena son similares a las que intervienen en la síntesis de los ácidos grasos, excepto en que el ácido graso está unido al CoA, en lugar de a la ACP. De hecho, hay siete elongasas de ácidos grasos con expresiones

tisulares y especificidades de sustratos diferentes (ELOVL1-7; ELOVL es el acrónimo en inglés para «elongación de ácidos grasos de cadena muy larga»).

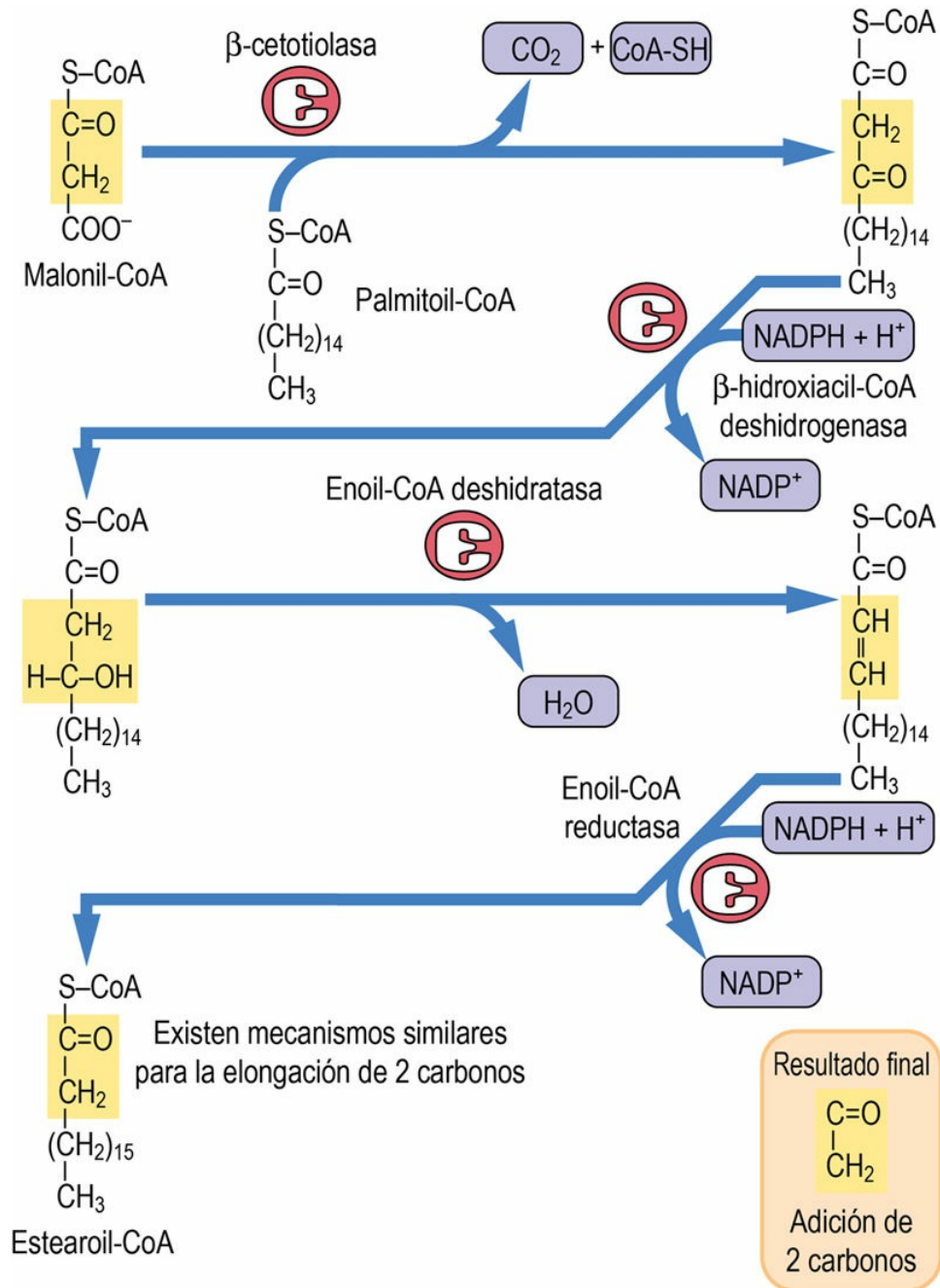


FIG. 13.5 Elongación de los ácidos grasos.

La elongación de los ácidos grasos tiene lugar en el retículo endoplásmico y se lleva a cabo por un complejo multienzimático, la

ácido graso elongasa.

Los sustratos para la elongasa citosólica de los ácidos grasos son los ácidos grasos saturados con una cadena de 10 o más carbonos de largo, así como ácidos grasos insaturados. Los ácidos grasos de cadena muy larga (de 22 a 24 carbonos) se producen en el cerebro, y la elongación del estearoil-CoA (C₁₈) en el cerebro aumenta rápidamente durante la mielinización, produciendo ácidos grasos necesarios para la síntesis de los esfingolípidos.

Los ácidos grasos también pueden elongarse en la mitocondria, donde se utiliza un sistema diferente: depende del NADH y utiliza el acetil-CoA como fuente de fragmentos de 2 carbonos. Es simplemente el opuesto de la β -oxidación (v. [cap. 11](#)) y los sustratos para el alargamiento de la cadena son ácidos grasos de cadena corta y media que contienen menos de 16 átomos de carbono. Durante el ayuno y la inanición, la elongación de los ácidos grasos se reduce en gran medida.

Desaturación de ácidos grasos

Las reacciones de desaturación requieren oxígeno molecular

El organismo necesita ácidos grasos mono y poliinsaturados, además de ácidos grasos saturados. Algunos de estos se deben obtener de la dieta; estos dos ácidos grasos insaturados, linoleico y linolénico, se conocen como ácidos grasos esenciales. El sistema de desaturación requiere oxígeno molecular, NADH y citocromo b₅. Tanto el proceso de desaturación como el de alargamiento de la cadena tienen lugar en el retículo endoplásmico y dan lugar a la oxidación del ácido graso y del NADH ([fig. 13.6](#)).

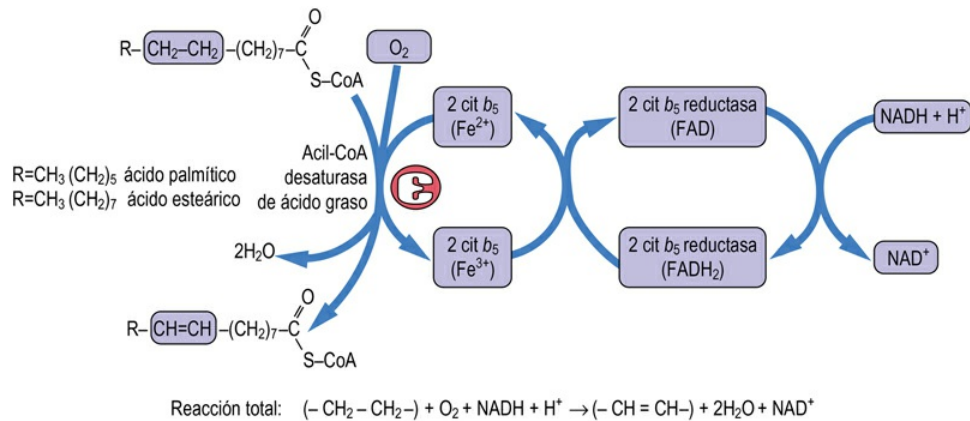


FIG. 13.6 Desaturación de los ácidos grasos.

La desaturación de los ácidos grasos tiene lugar en el retículo endoplásmico. La reacción requiere oxígeno molecular, NADH₂, FADH₂ y citocromo b₅. cit b₅, citocromo b₅; FAD, flavina adenina dinucleótido; FADH₂, flavina adenina dinucleótido reducido.

En el ser humano, el sistema desaturasa no puede introducir dobles enlaces entre átomos de carbono situados entre el carbono 9 y el carbono ω (metilo terminal). La mayor parte de las desaturaciones tienen lugar entre los carbonos 9 y 10 (anotados como desaturaciones Δ⁹), por ejemplo, sobre el ácido palmítico, generando ácido palmitoleico (C-16:1, Δ⁹) y sobre el ácido esteárico, generando ácido oleico (C-18:1, Δ⁹). Este paso es catalizado por la estearoil-CoA desaturasa (SCD).

Ácidos grasos esenciales

Los ácidos grasos ω-3 y ω-6 (o sus precursores) tienen que suministrarse con la dieta

Como se comentó antes, la desaturasa humana es incapaz de introducir enlaces dobles más allá del C-9. Por otra parte, se requieren dos tipos de ácidos grasos (los que tienen un enlace doble a tres carbonos del extremo metilo [**ácidos grasos ω-3**] y a seis carbonos del extremo metilo [**ácidos grasos ω-6**]) para la producción de fosfolípidos y para la síntesis de eicosanoides (ácidos grasos de C-20), precursores de moléculas importantes como las prostaglandinas, los

tromboxanos y los leucotrienos. Por tanto, los ácidos grasos ω -3 y ω -6 (o sus precursores) deben suministrarse con la dieta. Estos se obtienen de **aceites vegetales de la dieta** y la **carne** que contienen el ácido graso ω -6, el ácido linoleico (C-18:2, $\Delta^{9,12}$), el ácido graso ω -3 y el ácido linolénico (C-18:3, $\Delta^{9,12,15}$). El ácido linoleico se convierte en una serie de reacciones de elongación y desaturación en **ácido araquidónico** (C-20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$), el precursor para la síntesis de otros **eicosanoides** en el ser humano. La elongación y la desaturación del ácido linolénico da lugar al ácido eicosapentaenoico (EPA; C-20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$), que es un precursor de otra serie de eicosanoides. Sin embargo, la elongación y la desaturación de C-18:3, $\Delta^{9,12,15}$ hacia ácidos grasos esenciales se produce a un ritmo bajo; la mayor parte de los ácidos grasos esenciales en el cuerpo humano procede del **consumo de pescado**.

Almacenamiento y transporte de ácidos grasos: síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos)

Los ácidos grasos derivados de la síntesis endógena o de la dieta se almacenan y se transportan como triacilgliceroles, también conocidos como triglicéridos

En el hígado y en el tejido adiposo, los TAG se producen por una vía en la que interviene el **ácido fosfatídico** como intermediario (fig. 13.7). Sin embargo, el glicerol-3-P tiene un origen diferente en ambos tejidos: en el hígado, el propio **glicerol** es precursor de ácido fosfatídico, pero en el tejido adiposo, la fuente indirecta de glicerol es la **glucosa** debido a la falta de expresión de la glicerol cinasa, siendo el metabolito glucolítico dihidroxiacetona fosfato su precursor inmediato. El primer paso a partir del glicerol-3-P es la acilación de ácidos grasos por la glicerol-3-P aciltransferasa, cuya cadena acilo grasa procede de un acetil-CoA. El producto obtenido es el ácido lisofosfatídico, que experimenta una segunda acilación de ácidos grasos por parte de la **acilglicerol aciltransferasa (AGPAT2)**, con lo que se obtiene ácido fosfatídico. Este paso es crítico para la síntesis de triacilglicerol en el adipocito; las mutaciones que alteran la AGPAT2 dan lugar a la incapacidad de formar triacilglicerol en el tejido adiposo, con la consiguiente lipodistrofia total congénita. El ácido fosfatídico es desfosforilado por la fosfatasa de ácido fosfatídico para formar **diacilglicerol (DAG)**. Conviene destacar que el DAG formado por esta vía se encuentra en el retículo endoplásmico liso, por lo que está separado de la formación de DAG en la membrana o en el citoplasma a través de la reacción de la fosfolipasa C sobre el fosfatidilinositol. Habitualmente, el DAG formado por la vía de la síntesis de TAG contiene una mezcla de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, mientras que el DAG citoplásmico suele contener la composición de ácidos grasos característica del fosfatidilinositol, que corresponde al 1-

estearoil-2-araquidonil-glicerol. Finalmente se forma TAG a partir de DAG mediante la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT). Estos pasos describen la llamada vía del monoacilglicerol, aunque el TAG también puede formarse a través de la vía de Kennedy, que contribuye al paso del ácido fosfatídico (v. Lecturas recomendadas).

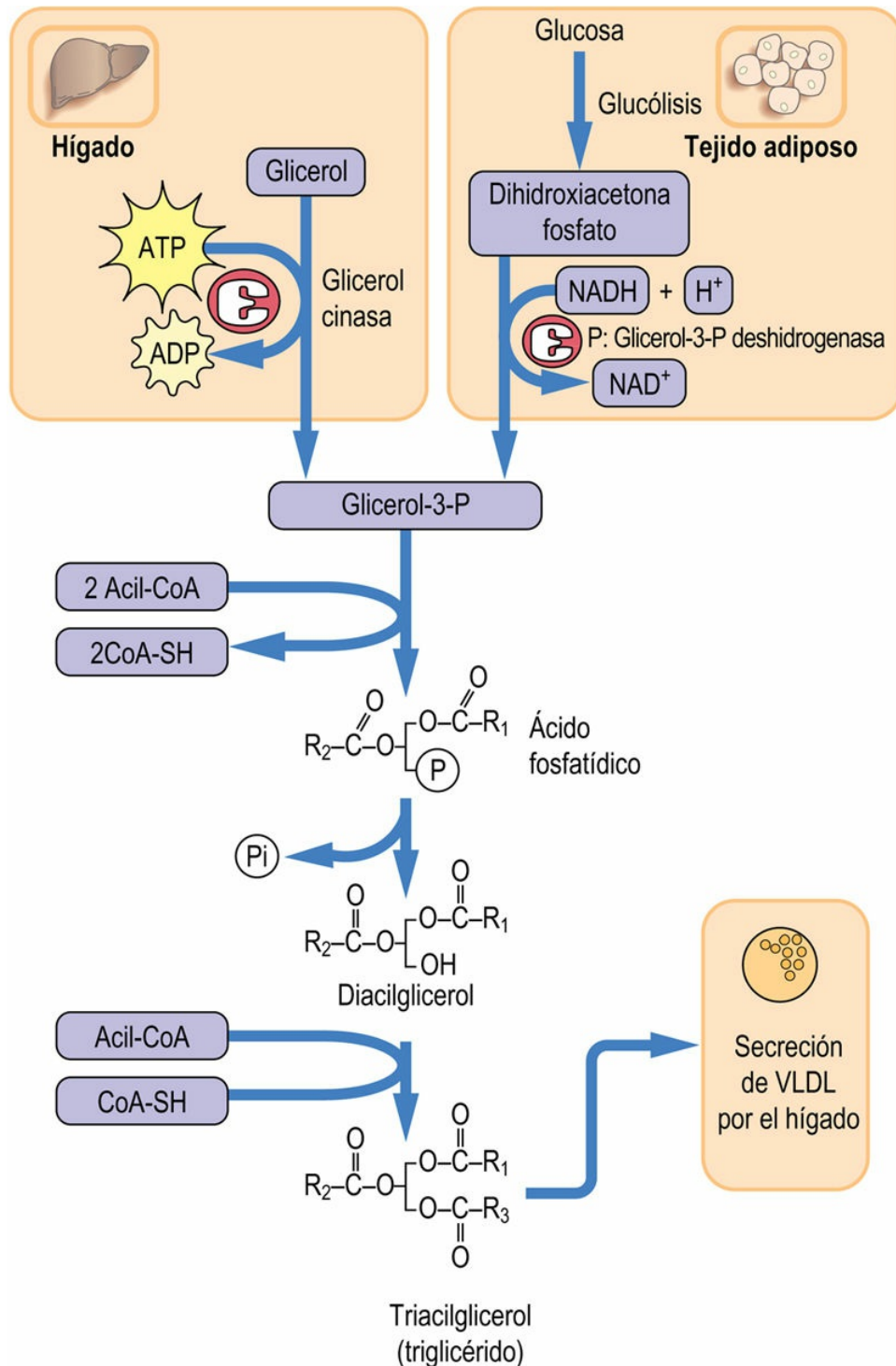


FIG. 13.7 Síntesis de triacilglicerol.

Los triacilgliceroles (triglicéridos) se sintetizan en el hígado y en el tejido adiposo. La fuente de glicerol- 3-P es diferente en los dos tejidos. En el hígado es el glicerol, pero el tejido adiposo no tiene actividad glicerol cinasa. Allí, el glicerol-3-P se genera a partir del intermediario glucolítico dihidroxiacetona fosfato. El «esqueleto» central del ácido fosfatídico, el diacilglicerol y la molécula de

triacilglicerol mostrados en la figura constan de tres átomos de carbono saturados con hidrógenos (comparar con la [fig. 30.8](#)). Obsérvese que los triacilgliceroles sintetizados en el hígado son posteriormente empaquetados en las VLDL y exportados a otros tejidos. VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

Los triacilgliceroles producidos en el hígado en el retículo endoplásmico liso solo pueden almacenarse transitoriamente

El hígado posee una capacidad singular para descargar los TAG almacenados produciendo complejos lipoproteicos que también contienen colesterol, fosfolípidos y apolipoproteínas (también sintetizadas en el retículo endoplásmico) para su exportación con el fin de formar las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**. A continuación, las VLDL se ensamblan en el retículo endoplásmico, se transfieren al aparato de Golgi y se liberan al torrente sanguíneo. Para movilizar los TAG transitoriamente almacenados, se produce una reacción lipolítica. Esta reacción da lugar a la formación de DAG, los cuales pueden volver a entrar en la vía de síntesis de los TAG para formar las VLDL. Se desconoce la naturaleza de esta lipasa, pero tiene un interés médico considerable debido a las complicaciones de la hepatopatía grasa. También es posible que algunos TAG accedan a las VLDL en el aparato de Golgi mediante la fusión de una VLDL primordial con una gotícula lipídica preexistente, dando lugar a partículas de VLDL de mayor tamaño.

En el torrente sanguíneo, las VLDL están sometidas a la acción de la **lipoproteína lipasa (LPL)**. Esta enzima está unida a las glucoproteínas de la membrana basal de las células endoteliales de los capilares y es activa sobre las VLDL y los quilomicrones (v. [cap. 33](#)). Por tanto, el ácido graso del TAG almacenado en el tejido adiposo reflejará la mezcla de ácidos grasos presentes en la alimentación (aportados por los quilomicrones) y de ácidos grasos endógenos procedentes de las VLDL. Estos últimos estarán compuestos por ácidos grasos recirculados (desde el tejido adiposo) y ácidos grasos procedentes de la LDN hepática. También puede existir un pequeño componente de

ácidos grasos generados en el tejido mediante LDN.

Cuando se ha proporcionado alimento al organismo, el tejido adiposo capta activamente ácidos grasos de las lipoproteínas almacenándolos como TAG, los adipocitos sintetizan LPL y la segregan a los capilares del tejido adiposo. Este aumento de la síntesis y secreción de LPL es estimulado por la insulina. El aumento de la concentración de insulina también estimula la captación de glucosa por el tejido adiposo y promueve la glucólisis. Esto tiene el efecto neto de producir cantidades crecientes de α -glicerofosfato y facilita la síntesis de TAG dentro del adipocito. El lecho capilar del músculo esquelético también tiene LPL, pero está inhibida por la insulina. En vez de esto, **la LPL se activa en el músculo esquelético por sus contracciones o por estimulación adrenérgica.**

La insulina es una hormona importante en relación con la síntesis y almacenamiento de ácidos grasos. Favorece la captación de glucosa tanto en el hígado como en el tejido adiposo. En el hígado, aumenta la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato y estimula la glucólisis, aumentando así la producción de piruvato. Al estimular la desfosforilación del complejo piruvato deshidrogenasa y activando con ello esta enzima, la insulina promueve la producción de acetil-CoA, estimulando así el ciclo de Krebs y aumentando las concentraciones de citrato que, a su vez, a través de la estimulación de la acetil-CoA carboxilasa, aumentan la velocidad de síntesis de ácidos grasos (v. también [cap. 31](#)).



Conceptos clínicos

Alteraciones lipídicas en el alcoholismo

Una mujer de 36 años acudió a una revisión ginecológica y se observó que tenía una concentración sérica de triglicéridos de 73,0 mmol/l (6.388 mg/dl) y 13 mmol/l de colesterol (503 mg/dl). Tras alguna evasiva inicial, la paciente admitió que bebía 3 botellas de vodka y 6 de vino por semana. Cuando dejó el alcohol, la concentración de triglicéridos disminuyó a 2 mmol/l (175 mg/dl) y la de colesterol, a 5,0 mmol/l (193 mg/dl). Tres años después, la paciente acudió de

nuevo con hepatomegalia y reaparición de las alteraciones lipídicas. La biopsia hepática indicaba hepatopatía alcohólica con esteatosis (infiltración grasa de las células hepáticas).

Comentario

En los individuos alcohólicos, el metabolismo del alcohol da lugar a un aumento de las concentraciones de NADH hepático. El aumento del valor de la relación: $\text{NADH}^+/\text{H}^+/\text{NAD}^+$ inhibe la oxidación de los ácidos grasos. Por tanto, los ácidos grasos que llegan al hígado a partir de la dieta o de la movilización desde el tejido adiposo son esterificados de nuevo con glicerol para formar triglicéridos. En las etapas iniciales del alcoholismo, son empaquetados con apolipoproteínas y exportados como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El aumento de la concentración plasmática de VLDL y, por tanto, de triglicéridos, son frecuentes en los estadios iniciales de la hepatopatía alcohólica. A medida que la hepatopatía va progresando, se va dificultando la síntesis de apolipoproteínas y la exportación de grasa como VLDL; así, se acumulan triglicéridos en las células hepáticas (v. también cap. 34).

Regulación de los depósitos de grasa corporal total

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo

Se sabe desde hace mucho tiempo que el aumento de la ingesta de energía sin un aumento adecuado del gasto energético se asocia con obesidad, que se caracteriza por aumento de la **adiposidad**, en términos tanto de número de adipocitos como de su contenido en grasa. En este sentido, la cantidad de TAG almacenados es una mera consecuencia del equilibrio energético. Sin embargo, está claro que el tejido adiposo, lejos de ser una reserva inerte de almacenamiento, es hormonalmente activo. Los adipocitos producen **hormonas** como la leptina, la adiponectina y la resistina (conocidas como adipocinas), **factores de crecimiento** como el factor de crecimiento del endotelio vascular, y **citocinas proinflamatorias** como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6). Estas señales hormonales, y en particular la leptina, pueden alterar el equilibrio energético. Todo esto se describe con más detalle en el [capítulo 32](#).



Conceptos clínicos

Estilo de vida y obesidad

Un hombre de 48 años, exmilitar (talla, 1,91 m), acudió con un problema de aumento de peso a lo largo de los últimos 8 años, desde que dejó el ejército. En el momento de retirarse del servicio activo pesaba 95 kg, pero en el momento de la exploración su peso era de 193 kg. Su profesión actual es conductor de camiones. Negaba cambios en la ingesta de alimentos desde que dejó el ejército, pero admitía que hacía poco o ningún ejercicio. Una entrevista detallada demostró que su ingesta dietética aportaba 3.000- 4.000 kcal (12.600-16.800 kJ), con una ingesta de grasa cercana al 40%. Inicialmente se prescribió al paciente un plan de alimentación saludable, en el que la

ingesta de grasas se reducía al 35% de las calorías totales. Se le aconsejó hacer ejercicio y comenzó a practicar natación 3-4 veces por semana. Su peso empezó a disminuir inmediatamente, al principio rápido, y después 2-3 kg al mes, hasta que se estabilizó en 180 kg. Después se le prescribió una dieta rica en proteínas y baja en hidratos de carbono y grasas, lo que dio lugar a una nueva pérdida de peso que se prolongó durante 4 meses más, lo que dio como resultado final un peso de 173 kg.

Comentario

La prevalencia de la obesidad sigue creciendo en muchas partes del mundo. Actualmente, la obesidad clínica se define claramente en términos de talla y peso mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado (v. cap. 32 para detalles).

Un IMC de 25-30 kg/m² se clasifica como un diagnóstico de sobrepeso u obesidad de grado I; un IMC > 30 kg/m² es obesidad clínica o de grado II, y un IMC > 40 kg/m² es obesidad mórbida o de grado III. Nuestro paciente tenía un IMC de 53 en el momento inicial, disminuyendo a 48 después de una dieta prolongada. Si la ingesta energética excede al gasto, con el tiempo el peso aumentará. La obesidad predispone a diversas enfermedades. La más importante es la diabetes mellitus tipo 2: el 80% de este tipo de diabetes se asocia con obesidad. Otras enfermedades asociadas a la obesidad son coronariopatías, hipertensión, trombosis, artritis y enfermedad biliar.

Aprendizaje activo

1. Describir cómo se transfiere la cadena creciente de ácidos grasos entre las subunidades de la ácido graso sintasa.
2. ¿Cómo se sintetizan los eicosanoides?
3. Explicar por qué la velocidad de lipólisis es baja cuando el organismo se encuentra en estado alimentado.
4. Describir la etapa limitante de la síntesis de ácidos grasos y su regulación.

5. ¿Cuáles son las fuentes de acetyl-CoA para la síntesis de los ácidos grasos?
6. Comparar y contrastar la síntesis de los ácidos grasos y su oxidación.

Resumen

- La síntesis y almacenamiento de los ácidos grasos son componentes esenciales de la homeostasis energética.
- La síntesis de ácidos grasos tiene lugar en el citosol. Su paso crucial es la reacción catalizada por la acetil-CoA carboxilasa.
- La elongación de la cadena de ácidos grasos (hasta una longitud de 16 átomos de carbono) la lleva a cabo la ácido graso sintasa dimérica, que posee varias actividades enzimáticas. Tanto la acetil-CoA carboxilasa como la ácido graso sintasa están sujetas a una regulación compleja.
- La lanzadera de malato facilita la transferencia de unidades de 2 carbonos desde la mitocondria al citoplasma para su utilización en la síntesis de ácidos grasos.
- La potencia reductora para la síntesis de ácidos grasos en forma de NADPH es suministrada por la vía de las pentosas fosfato y también por la lanzadera de malato.
- Los ácidos grasos insaturados esenciales son el linoleico y el linolénico. El ácido linoleico se convierte en ácido araquidónico, que a su vez sirve como precursor de las prostaglandinas.
- Las señales de adiposidad están suministradas por las adipocinas, particularmente la leptina. La insulina también es importante en la regulación de la ingesta de alimentos.

Lecturas recomendadas

- Brown MS, Ye J, Rawson RB, et al. Regulated intramembrane proteolysis: A control mechanism conserved from bacteria to humans. *Cell*. 2000;100:391–398.
- Gibellini F, Smith TK. The Kennedy pathway: De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUMB Life*. 2010;62:414–428.
- Guillou H, Zadavec D, Martin PG, et al. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Progress in Lipid Research*. 2010;49:186–199.
- Gurr MI, Harwood JLK, Frayn KN, eds. *Lipid biochemistry: An introduction*. Oxford: Blackwell Science; 2008.

Abreviaturas

ACC1, ACC2 Acetil-CoA carboxilasa

ACP Proteína portadora de acilos

AGPAT2 Acilglicerol aciltransferasa

AMPK Proteína cinasa activada por el AMP

ATC Ácido tricarboxílico

ATP Adenosina trifosfato

CPT-1 Carnitina palmitoil transferasa-1

DAG Diacilglicerol

DGAT Diacilglicerol aciltransferasa

ELOVL Elongación de ácidos grasos de cadena muy larga

EPA Ácido eicosapentaenoico

FAD Flavina adenina dinucleótido

FADH₂ Flavina adenina dinucleótido reducido

Fru-6-P Fructosa-6-fosfato

Glc-6-P Glucosa-6-fosfato

IMC Índice de masa corporal

LDN Lipogénesis *de novo*

NAD⁺ Nicotinamida adenina dinucleótido

NADH Nicotinamida adenina dinucleótido reducido

SCD Esteroil-CoA desaturasa

SRE Elemento regulador de los esteroides

SREBP1c, SREBP1a Proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides-1

TAG, TG Triacilglicerol, también llamado triglicérido

TNF- α Factor de necrosis tumoral α

VLDL Lipoproteína de muy baja densidad

CAPÍTULO 14

Biosíntesis del colesterol y de los esteroides

Marek H. Dominiczak

Resumen

Los esteroides son fundamentales para la estructura celular y la regulación metabólica. Desde el punto de vista clínico, la homeostasis del colesterol es un factor fundamental para la aparición de la aterosclerosis. Los defectos metabólicos de la síntesis de hormonas esteroideas son la causa de numerosos problemas endocrinos, así como de síndromes congénitos infrecuentes. El exceso de colesterol en la bilis origina la formación de cálculos biliares.

Este capítulo abarca el metabolismo de los esteroides, que incluye la síntesis y metabolismo del colesterol, las hormonas esteroideas y los ácidos biliares. Se ofrece un relato detallado de la síntesis del colesterol, así como de su regulación. Se destaca la regulación de la concentración intracelular de colesterol, que requiere la sincronización de la síntesis de colesterol, la ingesta de colesterol y el estado de los receptores de las LDL. Se explica el mecanismo de acción de los principales medicamentos hipocolesterolemiantes: las estatinas y los inhibidores de la PCSK9, introducidos más recientemente.

También se habla de la síntesis y metabolismo de los glucocorticoides (cortisol), los mineralocorticoides (aldosterona), los estrógenos y los andrógenos, y se destacan los defectos hereditarios más importantes de la síntesis de hormonas esteroideas.

Por último, se explica cómo se elimina el colesterol del cuerpo y se comenta la síntesis de los ácidos biliares y su circulación enterohepática.

Palabras clave

Ácidos biliares

Andrógenos

Colesterol

Estatinas

Estrógenos

Glucocorticoides

Hormonas esteroideas

Mineralocorticoides

Proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP)

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector deberá ser capaz de:

- Explicar los principales pasos de los que consta la síntesis de la molécula de colesterol.
- Describir la regulación de la concentración intracelular de colesterol.
- Explicar los mecanismos que rigen el metabolismo y la excreción del colesterol.

- Describir los ácidos biliares y su circulación enterohepática.
 - Enumerar las principales vías para la síntesis de las hormonas esteroideas.
-

Introducción

El colesterol es esencial para la estructura y la función celular

El colesterol es un componente esencial de las membranas de las células de los mamíferos. También es el precursor de los ácidos biliares, las hormonas esteroideas y la vitamina D. Además, las primeras etapas de la síntesis de colesterol proporcionan los sustratos necesarios para la síntesis de compuestos importantes para la proliferación celular, para el transporte de electrones y para combatir el estrés oxidativo ([fig. 14.1](#)).

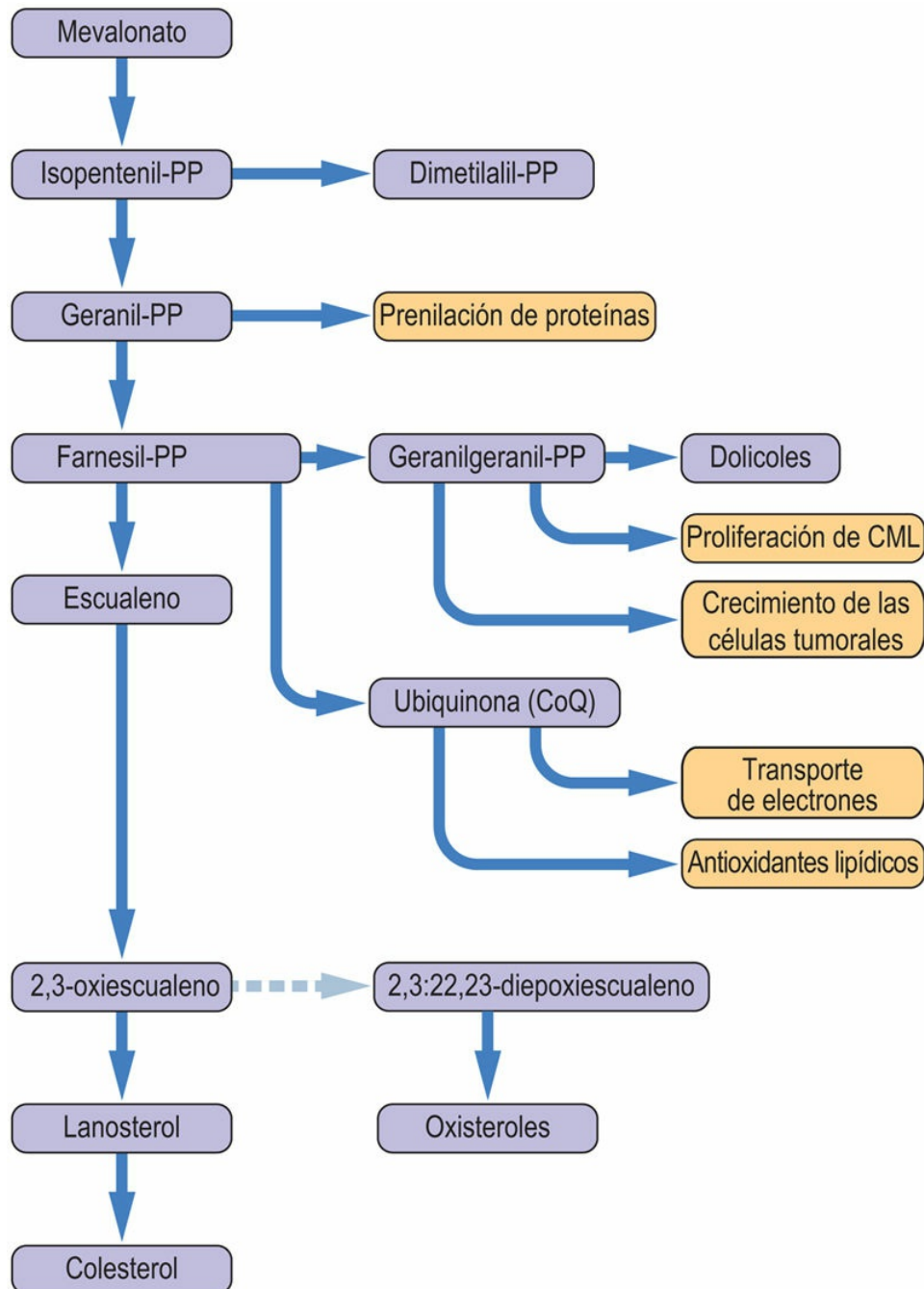


FIG. 14.1 Síntesis del colesterol y vías metabólicas relacionadas.

La vía metabólica de la síntesis del colesterol es una fuente de compuestos que participan en una amplia gama de funciones celulares, que se muestran en los cuadros de color naranja. (Modificado de Charlton-Menys V, Durrington PN. *Exp Physiol* 2007; 93:27-42, con autorización). CML, células musculares lisas; CoQ, coenzima Q; PP, pirofosfato.

La ingesta excesiva de colesterol y los trastornos del transporte del

colesterol y de su procesamiento en las células se asocian a la aparición de aterosclerosis (v. [cap. 33](#)).

Los trastornos de la síntesis de hormonas esteroideas son responsables de un número considerable de problemas endocrinos, así como de las infrecuentes deficiencias congénitas de enzimas de la vía de la síntesis de hormonas esteroideas observadas en el campo de la medicina neonatal. El colesterol se excreta en la bilis y también es uno de los principales componentes de los cálculos biliares. En la [figura 14.2](#) se muestra el «mapa médico» del colesterol.

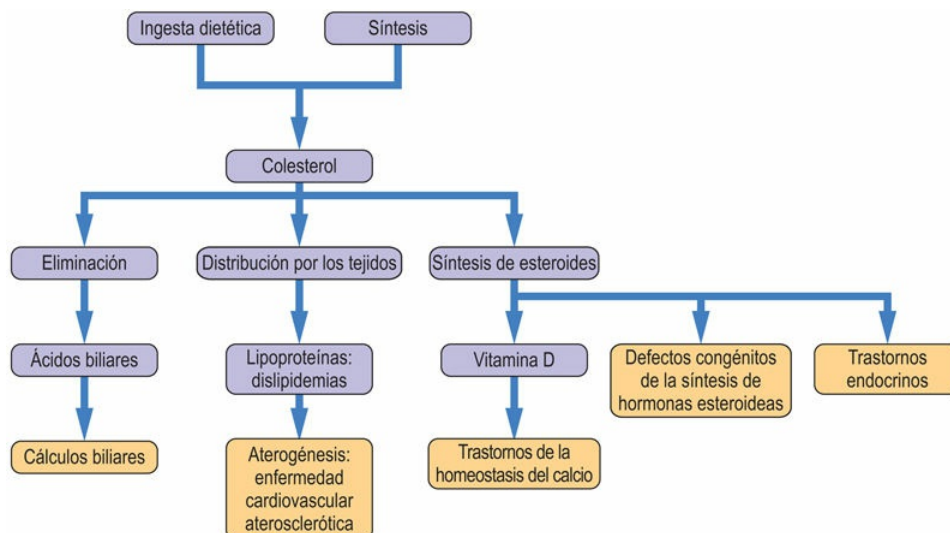


FIG. 14.2 Síntesis y metabolismo del colesterol en el contexto clínico.

La concentración plasmática de colesterol depende de la síntesis endógena de colesterol y de su ingesta en la dieta

Los seres humanos sintetizan aproximadamente 1 g de colesterol al día. La dieta occidental habitual aporta alrededor de 500 mg (1,2 mmol) de colesterol al día, principalmente en la carne, los huevos y los productos lácteos (v. [cap. 3](#)). En circunstancias normales, entre el 30% y 60% del colesterol se absorbe durante su tránsito a través del intestino. Tras su absorción intestinal, es transportado al hígado y a

los tejidos periféricos como un componente de partículas lipoproteicas denominadas quilomicrones, y posteriormente se distribuye por los tejidos periféricos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) sacan el colesterol de las células. El metabolismo de las lipoproteínas se explica en el [capítulo 33](#).

Los seres humanos no pueden metabolizar la estructura del colesterol

El colesterol es excretado por el hígado en la bilis, bien como colesterol libre o en forma de ácidos biliares. La mayoría de los ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal, reciclándose de vuelta al hígado.

Estructura de la molécula de colesterol

La estructura del colesterol se muestra en la [figura 14.3](#). Tiene un peso molecular de 386 Da y contiene 27 átomos de carbono, de los cuales 17 están incorporados en los cuatro anillos fusionados A, B, C y D de la estructura de colestano. Otros 2 carbonos se encuentran en los grupos metilos en las intersecciones entre los anillos AB y CD, y 8 en la cadena lateral. Solo existe un grupo hidroxilo unido al carbono 3 del anillo A. Presenta un único doble enlace entre los átomos de carbono 5 y 6 del anillo B.

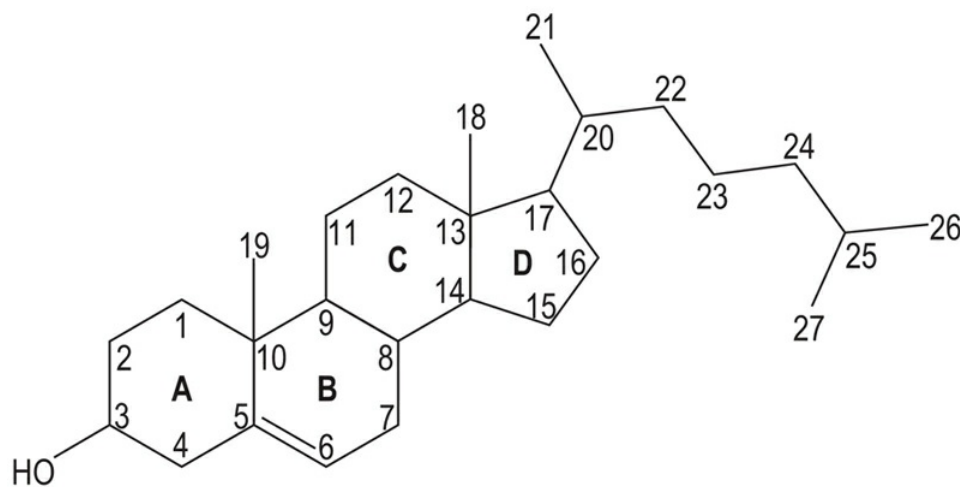


FIG. 14.3 Estructura del colesterol.

A-D es la notación convencional utilizada para describir los cuatro anillos de la estructura del colesterol. Los números del 1 al 27 se refieren a los átomos de carbono.

El colesterol aumenta la fluidez de la membrana

El colesterol de las membranas se mantiene en la bicapa lipídica por el efecto de las interacciones físicas entre el anillo esteroide plano y las cadenas de ácidos grasos. La ausencia de enlaces covalentes significa que puede ser transferido fácilmente desde y hacia la membrana. Las membranas son estructuras fluidas ricas en fosfolípidos y

esfingolípidos, en las que las moléculas de lípidos y proteínas se mueven y experimentan cambios conformacionales (v. [cap. 4](#)). A la temperatura corporal, las largas cadenas hidrocarbonadas de la bicapa lipídica disponen de un grado considerable de movilidad. El colesterol se localiza entre estas cadenas hidrocarbonadas. **El colesterol estabiliza la fluidez de las membranas.** Cuanto más fluida se vuelve la bicapa fosfolipídica, más permeable es la membrana.

El colesterol se acumula en regiones dentro de la bicapa lipídica. En las áreas en las que se acumula, puede haber 1 mol de colesterol por cada mol de fosfolípido, mientras que en áreas adyacentes puede no estar presente. Por ello, la membrana contiene parches impermeables ricos en colesterol y otras áreas más permeables libres de este. El contenido de colesterol de los diferentes orgánulos celulares varía considerablemente. Por ejemplo, está prácticamente ausente en la membrana mitocondrial interna.

El colesterol se encuentra esterificado en el interior celular y en el plasma

El colesterol es poco soluble en agua. Solo alrededor del 30% del colesterol circulante se encuentra en forma libre, mientras que la mayor parte forma ésteres con ácidos grasos de cadena larga como los ácidos oleico y linoleico. Los ésteres de colesterol son aún menos solubles en agua que el colesterol libre. El colesterol es esterificado en las células por la **acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)** y los ésteres de colesterol se almacenan en gotículas lipídicas en el retículo endoplásmico. En el plasma es esterificado por la **colesterol-lecitina aciltransferasa** y se encuentra principalmente en forma de ésteres de colesterol en las lipoproteínas (v. [cap. 33](#)).

El colesterol se absorbe en el intestino mediante transportadores específicos

El colesterol de la dieta es absorbido desde el intestino mediante un transportador de membrana conocido como proteína similar a la de Nieman-Pick C1 (NPC1L1). Otro transportador es el cassette de unión a ATP (ABC, *ATP binding cassette*) G5/G8, que incluye dos semitransportadores: ABCG5 y ABCG8. Estos intervienen en la secreción hacia la bilis de otros esteroides. Las mutaciones en estos genes ocasionan la acumulación de esteroides vegetales (**sitosterolemia**). **Ezetimiba** es un fármaco que suprime el transporte de colesterol mediado por la NPC1L1; se ha utilizado en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Biosíntesis del colesterol

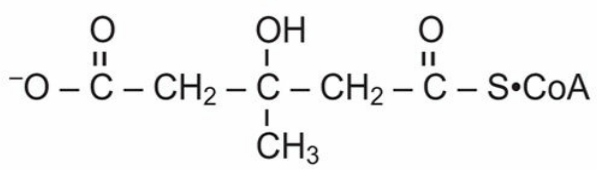
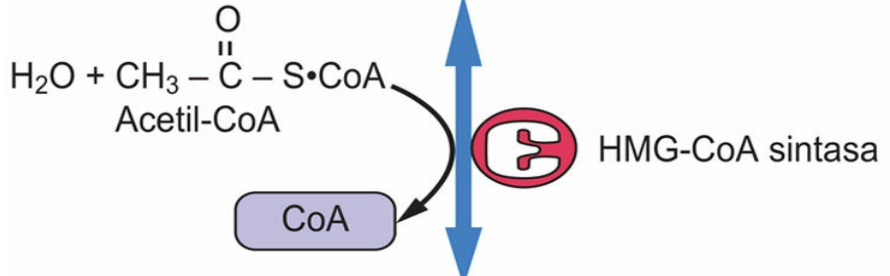
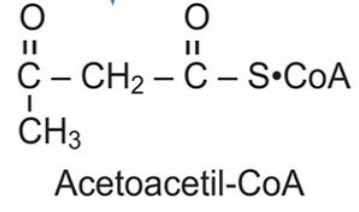
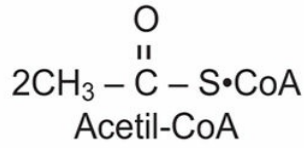
El colesterol se sintetiza a partir del acetil-coenzima A

El hígado es el lugar principal para su síntesis, mientras que en el intestino, la corteza suprarrenal y las gónadas se sintetizan cantidades menores. Casi todas las células humanas tienen la capacidad de sintetizar colesterol. Se requiere una fuente de átomos de carbono, una fuente de poder reductor y cantidades significativas de energía procedente del ATP. El acetil-coenzima A (acetil-CoA) proporciona un punto de partida de alta energía. Puede proceder de diferentes fuentes, incluida la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga, la deshidrogenación del piruvato y la oxidación de aminoácidos cetogénicos como leucina e isoleucina. El poder reductor lo proporciona la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH), que se genera en la vía de las pentosas fosfato (v. [cap. 9](#)).

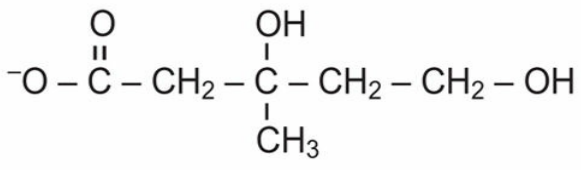
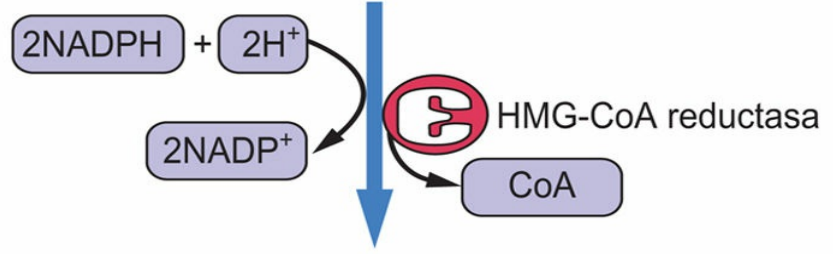
En general, la producción de 1 mol de colesterol requiere 18 moles de acetil-CoA, 36 moles de ATP y 16 moles de NADPH. Todas las reacciones biosintéticas tienen lugar en el citoplasma, aunque algunas requieren enzimas que se encuentran unidas a las membranas del retículo endoplásmico.

El primer paso específico de la vía metabólica de la síntesis de colesterol es la formación de ácido mevalónico

Tres moléculas de acetil-CoA se transforman en una molécula de ácido mevalónico de seis átomos de carbono ([fig. 14.4](#)). Los dos primeros pasos se producen en el citoplasma y consisten en reacciones de condensación que conducen a la formación de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Estas reacciones, catalizadas por la acetoacetil-CoA tiasa y por la HMG-CoA sintasa, son comunes a la formación de cuerpos cetónicos, aunque la última tiene lugar en el interior de la mitocondria.



3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)



Mevalonato

FIG. 14.4 Vía de la síntesis del colesterol: síntesis del ácido mevalónico.

El ácido mevalónico contiene 6 átomos de carbono, que derivan de tres moléculas de acetil-CoA.

La enzima limitante en la vía metabólica es la HMG-CoA reductasa

La reacción limitante está catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa (HMGR) y conduce a la formación de ácido mevalónico. La reacción utiliza dos moléculas de NADPH.

La HMGR está incrustada en el retículo endoplásmico y está controlada a varios niveles: mediante inhibición por retroalimentación, por su tasa de degradación, por fosforilación (es activa en un estado no fosforilado) y por cambios en su expresión génica. También está afectada por varias hormonas: la insulina y la triyodotironina aumentan su actividad, mientras que el glucagón y el cortisol la inhiben. La HMGR puede estar fosforilada (y por tanto inhibida) por la enzima «sensora de energía», la cinasa dependiente de AMP (AMPK; v. [cap. 32](#)).

El farnesil pirofosfato está constituido por tres unidades de isopreno

Tres moléculas de ácido mevalónico son fosforiladas en dos reacciones que requieren ATP. Una descarboxilación posterior da lugar a las **unidades isoméricas de 5 carbonos de isopreno**, isopentenil pirofosfato y dimetilalil pirofosfato, que se condensan para formar geranyl pirofosfato, una molécula de 10 átomos de carbono. Una condensación adicional con isopentenil pirofosfato producirá la molécula de 15 átomos de carbono, farnesil pirofosfato ([fig. 14.5](#)). Además de ser un intermediario en la biosíntesis del colesterol, el farnesil pirofosfato es el punto de ramificación hacia la vía de la síntesis del dolicol (un sustrato para la síntesis de glucoproteínas) y de la ubiquinona (v. [fig. 14.1](#)).

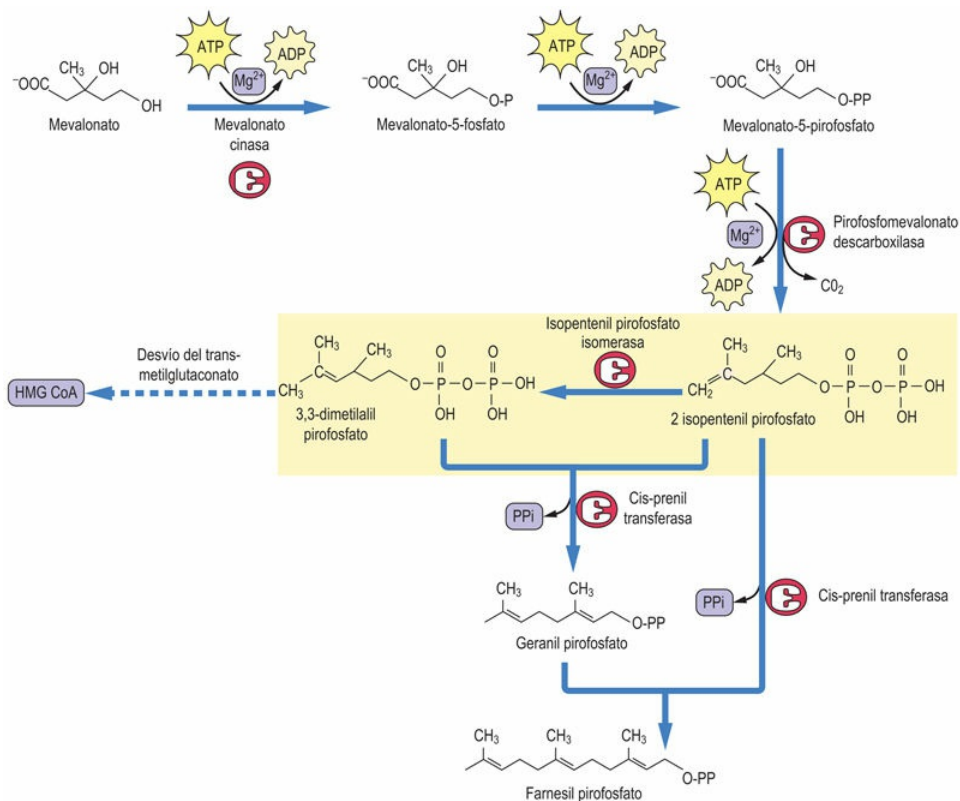


FIG. 14.5 Vía de la síntesis del colesterol: del mevalonato al farnesil pirofosfato.

El farnesil pirofosfato consta de tres unidades de isopreno, una molécula con cinco átomos de carbono. ADP, adenosina difosfato.



Conceptos avanzados

Extensión modular de la molécula de colesterol

El isopentenil difosfato (IPP), también conocido como el derivado de la unidad de isopreno, es el precursor de un elevado número de compuestos, conocidos como isoprenoides, en vegetales y animales.

Se trata también de un componente básico de la molécula esteroidea. Se denomina terpeno al conjunto formado por dos moléculas de isopreno fusionadas. Al inicio de la síntesis de colesterol, la condensación de dos moléculas de IPP origina un terpeno geranil de 10 átomos de carbono. La adición de otro IPP forma una molécula de farnesil, de 15 átomos de carbono. La fusión de dos unidades de farnesol da lugar al escualeno, una molécula de

30 átomos de carbono. La eliminación de tres grupos metilo en las últimas fases de la vía da lugar a la formación del colesterol.

El escualeno es una molécula lineal capaz de formar un anillo

La escualeno sintasa condensa dos moléculas de farnesil pirofosfato para formar **escualeno**, un hidrocarburo de 30 átomos de carbono que contiene seis dobles enlaces ([fig. 14.6](#)), lo que le permite plegarse formando un anillo similar al núcleo esteroideo. En esta etapa se originan varios intermediarios.

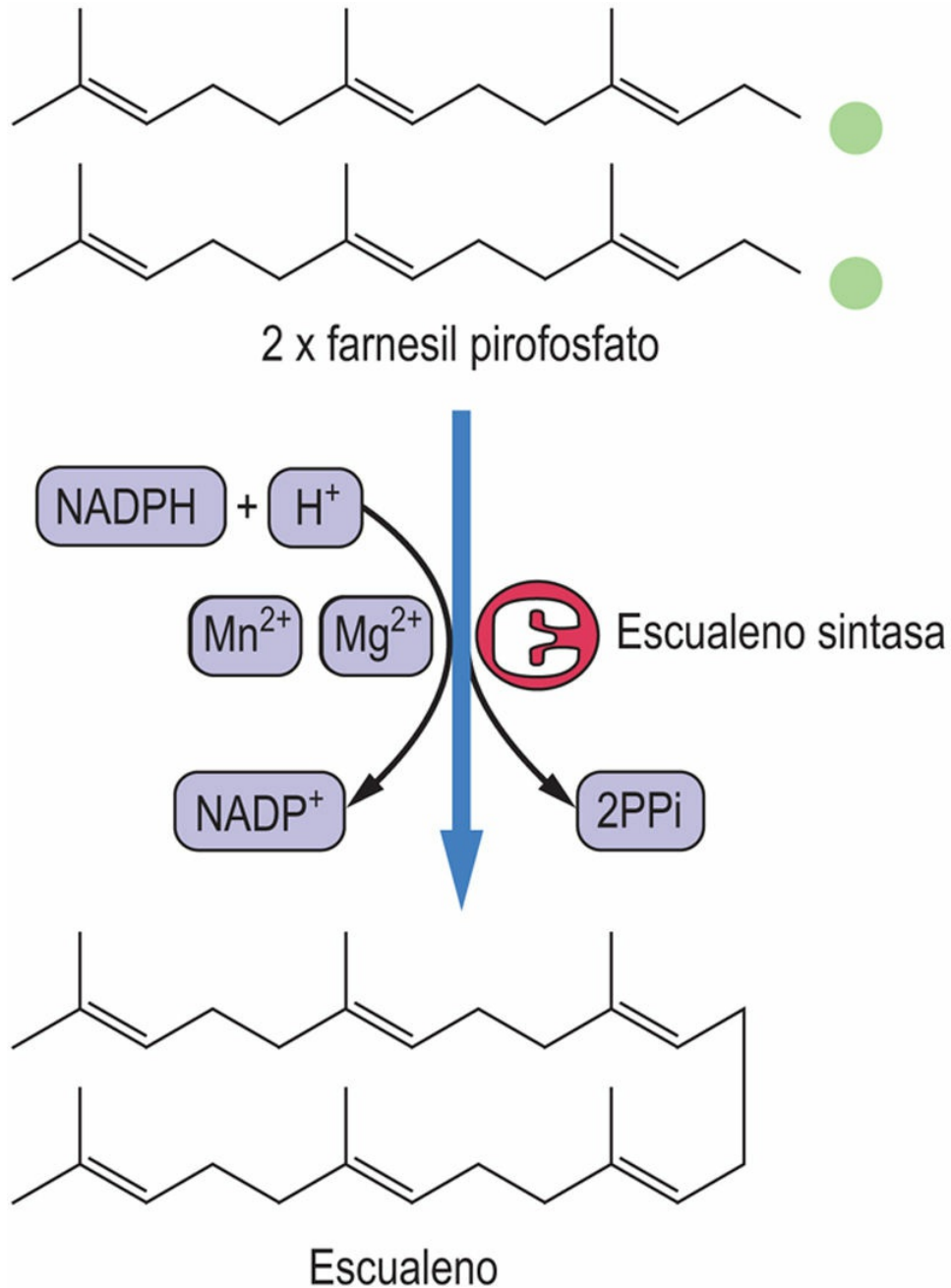


FIG. 14.6 Vía de la síntesis del colesterol: del farnesil pirofosfato al escualeno.

El escualeno, que sigue siendo una molécula lineal, proviene de la condensación de dos moléculas de farnesil pirofosfato, cada una de ellas con 15 átomos de carbono. Los seis enlaces dobles permiten que más tarde la estructura se pliegue en un anillo.

El escualeno se cicla formando lanosterol

Antes de que el anillo se cierre, el escualeno se convierte en escualeno 2,3-óxido, mediante la acción de la escualeno monooxigenasa. Esta enzima dependiente de NADPH inserta una molécula de oxígeno en la estructura. Seguidamente se forma un ciclo bajo la acción de la enzima oxidoescualeno ciclasa, dando lugar a lanosterol (fig. 14.7).

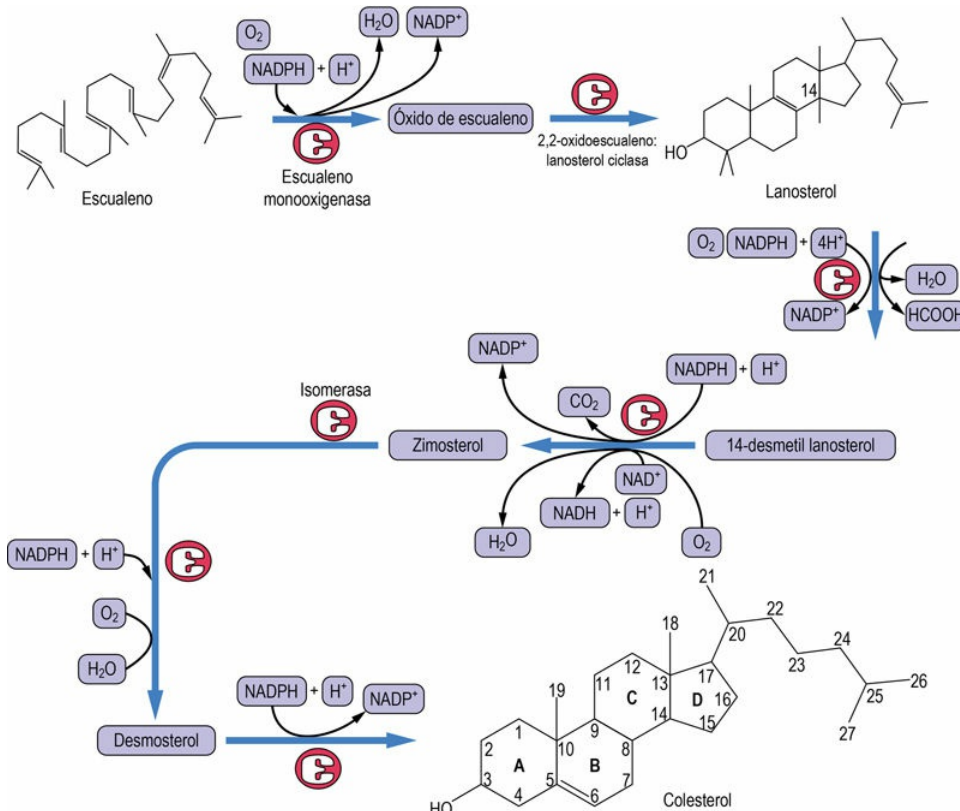


FIG. 14.7 Vía de la síntesis del colesterol: del escualeno al colesterol.

Estas reacciones tienen lugar en las proteínas de unión al escualeno y a los esteroides.

En las plantas existe un producto diferente de la ciclación del escualeno denominado cicloartenol, que seguidamente es metabolizado a una serie de fitosteroides, como el sitosterol.

Los estadios finales de la biosíntesis de colesterol tienen lugar en una proteína transportadora

El escualeno, el lanosterol y todos los intermediarios posteriores en la

síntesis del colesterol son hidrófobos. Para que tengan lugar los pasos finales de la vía metabólica en un medio acuoso, los intermediarios reaccionan mientras se encuentran unidos a una proteína de transporte del escualeno y del esterol. La conversión desde el lanosterol de 30 átomos de carbono a colesterol de 27 implica descarboxilaciones, una isomerización y una reducción, y provoca la eliminación de tres grupos metilo (v. [fig. 14.7](#)).

La oxidación de la cadena lateral del colesterol origina oxisteroles

Esto se lleva a cabo por una enzima del citocromo P-450, la colesterol 24-hidroxilasa (CYP46A1), presente en el cerebro, y la 25-hidroxilasa (CYP25A1) y la 27-hidroxilasa (CYP27A1), presentes en otros tejidos. El 27-hidroxicolesterol puede atravesar la barrera hematoencefálica sin necesidad de un transportador que requiera energía. El 25-hidroxicolesterol regula los receptores X hepáticos (LXR). En el cerebro, a través de los LXR, regula la expresión de la apolipoproteína E (un transportador importante del colesterol en el cerebro) y los transportadores ABCA1, ABCG1 y ABCG4 presentes en las membranas de los astrocitos.

Los esteroides vegetales y los precursores del colesterol son marcadores de la absorción y el metabolismo del colesterol

En estudios sobre el metabolismo del colesterol se han usado esteroides vegetales, como campesterol, sitosterol y el esterol biliar 5α -colestanol, como marcadores de la absorción del colesterol. Las determinaciones del ácido mevalónico, el escualeno y el lanosterol se han usado como marcadores de la síntesis del colesterol.



Conceptos avanzados

La proteasa PCSK9 regula la degradación de los receptores de las LDL

La **serina proteasa PCSK9** (proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9) regula los receptores de LDL. Es secretada por el hígado, está presente en el plasma y se une al dominio extracelular del receptor de LDL. Una vez internalizado el complejo LDL-receptor, la PCSK9 impide que se recicle a la membrana y lo canaliza hacia su degradación. La sobreexpresión de PCSK9 en ratones transgénicos disminuye la cantidad de receptores de LDL, reduciendo la capacidad de la célula para captar colesterol e incrementando, así, la concentración plasmática de colesterol. En los **individuos hipercolesterolémicos** con una mutación de ganancia de función, la PCSK9 tiene una afinidad aumentada por el receptor de LDL. Por otro lado, la mutación de pérdida de función reduce el colesterol plasmático, ya que aumenta la presencia de receptores de LDL en la membrana y, por tanto, la captación de colesterol plasmático por parte de la célula. Actualmente se utilizan como fármacos hipocolesterolemiantes los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la PCSK9, que inhiben su actividad.

Regulación del contenido celular de colesterol

Las células adquieren el colesterol a partir de la síntesis de novo y mediante el aporte externo

Obsérvese que el «aporte externo» en el caso de una célula no es necesariamente lo mismo que la dieta. El colesterol exógeno alcanza la célula principalmente como parte de las lipoproteínas, que se unen a los receptores apoB/E presentes en las membranas plasmáticas (v. [cap. 33](#)). Los complejos lipoproteína-receptor son captados hacia dentro de la célula. En el citoplasma, las vesículas que transportan los complejos internalizados se ven sometidas a la acción de enzimas lisosomales, que separan las LDL del receptor e hidrolizan los ésteres de colesterol. El colesterol libre es liberado a la membrana y la apolipoproteína B de las LDL es degradada.

La síntesis de colesterol *de novo* y su liberación por las

lipoproteínas están relacionados entre sí

En circunstancias normales, existe una relación inversa entre la ingesta dietética de colesterol y su biosíntesis. Esto asegura un aporte diario relativamente constante de colesterol y también explica por qué la restricción dietética solo consigue una moderada reducción en la concentración plasmática de colesterol.

En la regulación sincronizada del colesterol intracelular participan la HMG-CoA reductasa, el receptor de las LDL, la 7 α -hidroxilasa y un entramado de receptores nucleares. La concentración intracelular de colesterol (intramembrana) es un factor clave para la regulación de la síntesis de colesterol y de los receptores de las LDL. De este modo, el aumento de la concentración del mismo ocasiona lo siguiente (tabla 14.1 y fig. 14.8):

- Reducción de la actividad y de la expresión de la HMG-CoA reductasa, lo que limita la síntesis de colesterol.
- Regulación a la baja de los receptores LDL, lo que limita la entrada de colesterol a las células.
- Incremento en el paso de colesterol y de fosfolípido desde la célula a las HDL, lo que disminuye el colesterol intracelular.
- Incremento en la tasa de conversión de colesterol a ácidos biliares, lo que aumenta la eliminación de colesterol.

Tabla 14.1

Regulación de la concentración intracelular de colesterol

Factores que incrementan la concentración de colesterol libre

Biosíntesis *de novo*

Hidrólisis de los ésteres de colesterol intracelulares por la colesterol éster hidrolasa

Aporte dietético de colesterol

Captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediada por receptores: regulación al alza de los receptores LDL

Factores que reducen la concentración intracelular de colesterol libre

Inhibición de la síntesis *de novo* de colesterol

Regulación a la baja del receptor LDL

Esterificación del colesterol por la acil-CoA:colesterol aciltransferasa

Liberación de colesterol desde las células a las HDL

Conversión del colesterol a ácidos biliares o a hormonas esteroideas

Factores que inhiben la actividad de la HMG-CoA reductasa

Reducción de la concentración de HMG-CoA

Concentración elevada de colesterol en la membrana

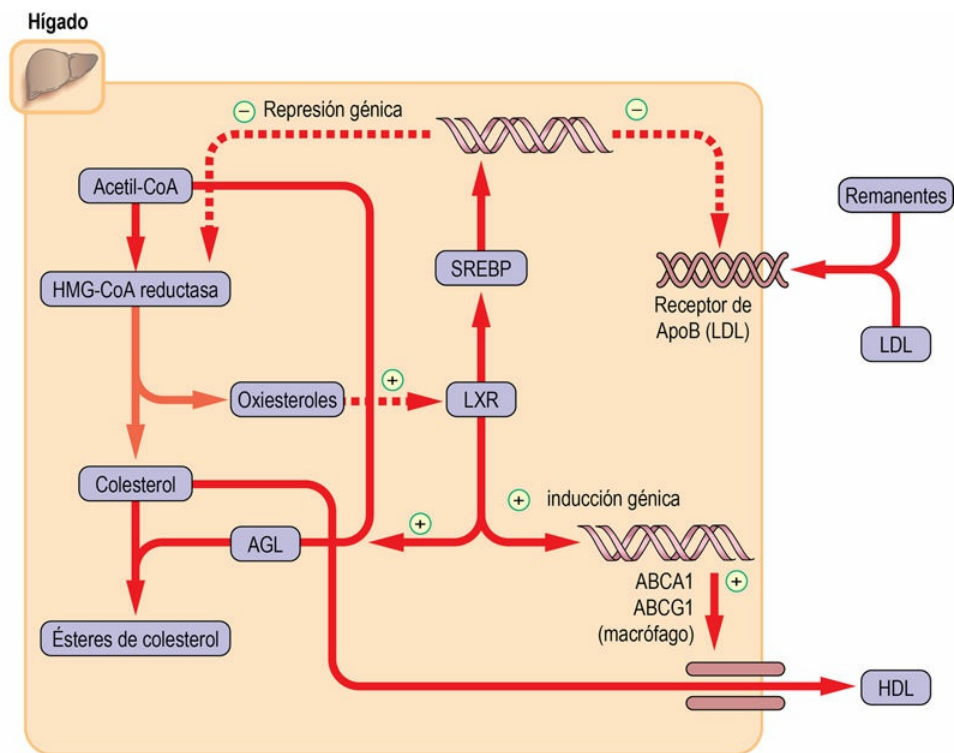


FIG. 14.8 Regulación de la concentración intracelular de colesterol.

El colesterol libre de la membrana y los oxisteroles regulan la concentración intracelular de colesterol, induciendo o suprimiendo la expresión génica. Obsérvese que un incremento en la concentración intracelular de colesterol suprime la síntesis de HMG-CoA reductasa y del receptor para la ApoB/E, y al mismo tiempo incrementa la esterificación del colesterol y su eliminación de las células. Véanse más detalles en el texto. AGL, ácidos grasos libres; LXR, receptor hepático X; SREBP, proteína de unión a elementos reguladores de esteroides.

Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) son reguladores de la transcripción en la síntesis del colesterol

Las SREBP se sintetizan como precursores inactivos de 120 kDa, y forman una parte integral de la membrana del retículo endoplásmico. Se unen a una proteína del retículo endoplásmico conocida como proteína activadora de la escisión de las SREBP (SCAP). El complejo SCAP/SREBP se transfiere desde dicho retículo hasta el aparato de Golgi, donde las SREBP son escindidas por una proteasa, liberando los factores de transcripción activos, los cuales a su vez se translocan al núcleo y activan todos los genes de la vía de síntesis del colesterol (fig. 14.9).

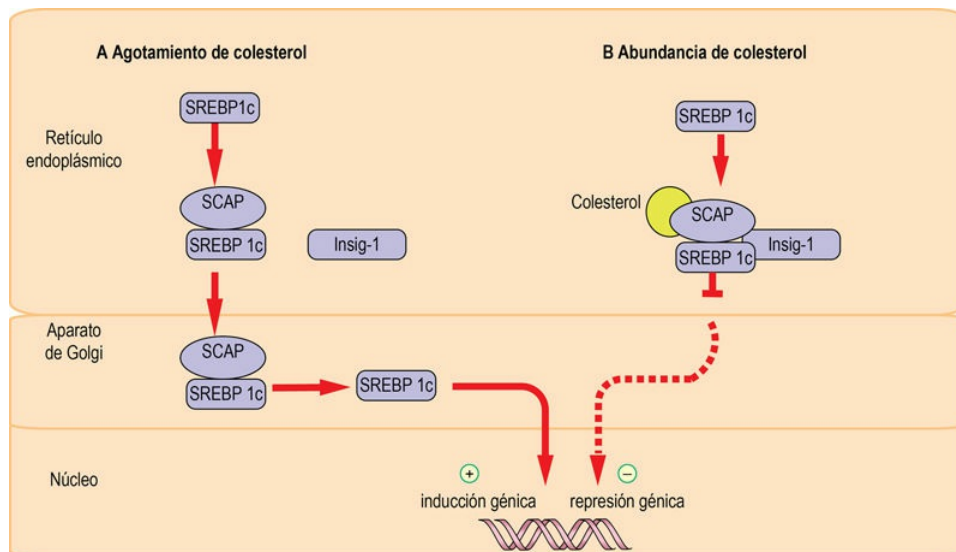


FIG. 14.9 Control de la transcripción por los factores de transcripción regulados por esteroides (SREBP).

(A) Cuando la concentración de colesterol libre en la membrana es baja, el complejo SCAP/SREBP se transfiere desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi; a continuación se produce la proteólisis y el factor de transcripción activo entra en el núcleo e inicia la transcripción génica. (B) Cuando la concentración de colesterol libre en la membrana es alta, la unión del colesterol induce un cambio conformacional en la proteína SCAP que estabiliza su unión al Insig-1. El complejo se mantiene en el retículo endoplásmico con el SREBP en forma inactiva y se reprime la transcripción. Véanse más detalles en el texto. RE, retículo endoplásmico; SREBP, proteína de unión a elementos reguladores de esteroides; SCAP, proteína activadora de la

escisión de las SREBP.

Este proceso está sometido a un mecanismo regulador ingenioso. Las moléculas de colesterol se unen a dominios de membrana sensores de colesterol («receptores» de colesterol) presentes en la proteína SCAP. Esto permite que el complejo SCAP/SREBP se una a otra proteína del retículo endoplásmico, la Insig-1 (Insig representa «gen inducido por insulina»). La estabilidad del complejo SCAP/SREBP/Insig-1 es el regulador crucial. Esto funciona de la siguiente manera: **cuando el colesterol se agota**, el complejo SCAP/SREBP se disocia de la Insig-1 y viaja hasta el aparato de Golgi. Sin embargo, **cuando la concentración de colesterol en la membrana es alta**, el colesterol unido al SCAP estabiliza el complejo SCAP/SREBP/Insig-1, bloqueando su movimiento hasta el aparato de Golgi. Como consecuencia, se produce una disminución en la SREBP nuclear y la transcripción de los genes pertinentes se mantiene suprimida. La síntesis de colesterol está inhibida (v. [fig. 14.9](#)).

La regulación de la HMG-CoA reductasa por el colesterol implica la degradación de la enzima

La HMGR posee un dominio que detecta colesterol. Cuando la cifra de colesterol es alta, la HMGR, al igual que el complejo SCAP/SREBP, se une a la proteína Insig-1. Sin embargo, en este caso el efecto de la unión es diferente: aumenta la ubiquitinación de la enzima y la dirige hacia su degradación. El efecto neto es la inhibición de la síntesis de colesterol.

Las SREBP tienen efectos bastante generales sobre la síntesis del colesterol y los ácidos grasos

Además del efecto sobre la síntesis del colesterol, las SREBP **aumentan la expresión del gen del receptor de las LDL** e influyen en la **síntesis de ácidos grasos**. En los mamíferos hay dos SREBP íntimamente relacionadas, la SREBP1 y la SREBP2. La SREBP1 tiene dos isoformas: SREBP1a y SREBP1c, producidas por el mismo gen mediante empalmes alternativos. La SREBP2 regula la síntesis de

colesterol y la expresión génica del receptor de las LDL, mientras que la SREBP1c controla la síntesis de ácidos grasos. La SREBP1a induce todos los genes sensibles a las SREBP.

La SREBP1c puede activarse por los receptores hepáticos X en respuesta a los oxisteroles

La SREBP1c está regulada al alza por los LXR. Los LXR son **factores de transcripción activados por ligandos** que son miembros de una superfamilia de receptores nucleares (v. [cap. 25](#)). Forman **heterodímeros** con otras moléculas similares, como los **receptores de retinoides X** (RXR) y los **receptores de farnesil X** (FXR; v. [cap. 7](#)). Los complejos resultantes se unen a elementos de respuesta de los LXR en el ADN, regulando la expresión génica. Los LXR son sensibles a la concentración intracelular de colesterol y contribuyen tanto a la regulación de su síntesis como a su flujo de salida de las células. Sin embargo, no es el colesterol el que se une a los LXR sino oxisteroles, como 25-hidroxicolesterol o 27-hidroxicolesterol (v. [fig. 14.1](#)).

La SREBP1c regula el flujo de salida del colesterol desde las células

Una concentración de colesterol alta en el hepatocito induce, también a través del mecanismo LXR-SREBP1c, a genes que codifican los transportadores del colesterol que controlan su flujo de salida desde las células hasta las partículas de HDL: la expresión de ABCA1 (un transportador que controla la salida del colesterol desde las células hacia las partículas nacientes de HDL) y de ABCG1 (un transportador que estimula la salida de colesterol hacia las partículas más maduras HDL2 y HDL3). Otro factor de transcripción, el **receptor activado por proliferadores de peroxisomas- α** (PPAR- α), también regula la salida de colesterol a través de los LXR (v. [cap. 33](#)). El PPAR- α está influenciado por un grupo de fármacos hipolipemiantes que derivan del ácido fíbrico (fibratos).

La SREBP1c regula la síntesis de ácidos grasos

Una concentración intracelular alta de colesterol también induce (a través de la SREBP1c) a genes que codifican todas las enzimas que catalizan la síntesis de ácidos grasos. El aumento en el aporte de ácidos grasos proporciona sustratos para la esterificación del colesterol.

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMGR, conocidos como **estatinas**, disminuyen la concentración de colesterol al unirse a la enzima en el sitio de unión del HMG-CoA, e inhibiendo competitivamente la actividad de la enzima. Esto da lugar a una disminución de la concentración intracelular de colesterol. El descenso en la concentración de colesterol libre estimula la expresión de receptores de LDL. El aclaramiento de LDL aumenta, mientras que el colesterol-LDL plasmático disminuye. La HMGR hepática muestra un ritmo diurno: su actividad alcanza un máximo aproximadamente 6 h después de la oscuridad y alrededor de un mínimo de 6 h tras la exposición a la luz. Por lo tanto, las estatinas suelen tomarse por la noche para garantizar su efecto máximo.



Conceptos clínicos

Varón de 50 años con hipercolesterolemia tratado con una estatina

A pesar de una dieta estricta baja en colesterol, un varón de 50 años con antecedentes familiares de patología cardiovascular presentaba una concentración sérica de colesterol de 8,0 mmol/l (309 mg/dl), siendo la concentración deseable de 4,0 mmol/l (<155 mg/dl). Fumaba 15 cigarrillos/día. Entró en un programa de deshabituación del tabaquismo y se le recetó una estatina. Toleró bastante bien el tratamiento y a los 3 meses su concentración de colesterol disminuyó a 5,5 mmol/l (212 mg/dl). Se incrementó la dosis de estatina y, en una nueva determinación del colesterol en plasma a los 3 meses, la concentración era de 4,1 mmol/l (158 mg/dl).

Comentario

La inhibición parcial de la HMGR da lugar a una reducción del colesterol plasmático total de un 30-50% y del colesterol-LDL del 30-60%. Existe una amplia gama de estatinas: se sintetizaron tras observar que la compactina (denominada posteriormente mevastatina), un metabolito micótico aislado a partir de *Penicillium citrinum*, tenía propiedades inhibitorias de la HMGR. La inhibición de la HMGR conlleva una disminución de la concentración intracelular de colesterol libre, con el consiguiente aumento en la expresión de receptores de LDL en la membrana celular. El resultado final es una disminución de la concentración plasmática de colesterol total y de colesterol-LDL.

Eliminación del colesterol: ácidos biliares

El hígado elimina colesterol en forma de colesterol libre o en forma de ácidos biliares

Cuantitativamente, los ácidos biliares son los productos metabólicos más importantes del colesterol. Existen 4 ácidos biliares principales en el ser humano ([fig. 14.10](#)). Todos tienen 24 átomos de carbono; los 3 átomos de carbono terminales de la cadena lateral del colesterol se eliminan. Tienen un núcleo esteroideo saturado y difieren entre ellos solo en el número y la posición de los grupos hidroxilo.

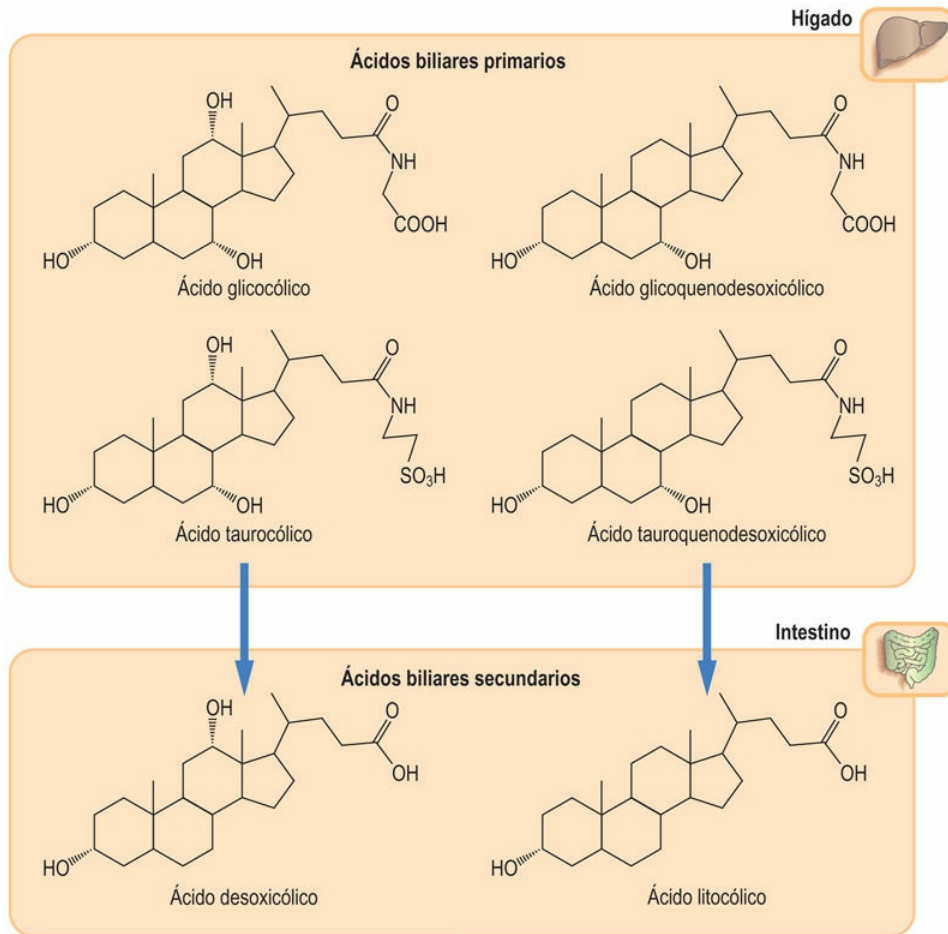


FIG. 14.10 Ácidos biliares.

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado. Se convierten en ácidos biliares secundarios por medio de las bacterias intestinales.

Los ácidos biliares primarios son sintetizados en el hígado

Los **ácidos cólico** y **quenodesoxicólico** son los ácidos biliares primarios y se sintetizan en las células parenquimatosas hepáticas. El paso limitante es una reacción catalizada por la enzima microsomal **7 α -hidroxilasa** (una monooxigenasa denominada CYP7A1), que introduce un grupo hidroxilo en la posición 7 α .

Antes de su secreción, los ácidos biliares primarios se **conjugan** mediante la formación de enlaces amida entre su grupo carboxílico y la **glicina** o la **taurina**. En el ser humano hay un cociente 3:1 en favor de los conjugados de glicina. Así, los productos segregados son los

ácidos glicocólico, glicoquenodesoxicólico, taurocólico y tauroquenodesoxicólico. A pH fisiológico, los ácidos biliares se presentan como sales sódicas o potásicas. Los términos ácidos biliares y sales biliares se utilizan de forma indistinta. Estos compuestos se segregan directamente al duodeno o son almacenados en la vesícula biliar. Junto con el agua, los fosfolípidos, el colesterol y los productos de excreción como la bilirrubina, forman la bilis.

Los receptores hepáticos X participan en la síntesis y la secreción biliar

Los LXR coordinan la expresión de varios genes relevantes de la excreción del colesterol, como la colesterol 7α -hidroxilasa. El colesterol se bombea a la bilis mediante las **proteínas de transporte ABCG5 y ABCG8**, cuya expresión está regulada por los LXR. La excreción del colesterol a la bilis está regulada por otros receptores nucleares: el FXR forma heterodímeros con el RXR y se une a los elementos de respuesta del ácido biliar en el ADN. Los FXR actúan como detectores celulares de ácidos biliares al unirse a los ácidos biliares y suprimir su síntesis.

Debe destacarse que la bilis sobresaturada con colesterol facilita la formación de cálculos biliares de colesterol.

Los ácidos biliares secundarios se forman en el interior del intestino

Los ácidos biliares secundarios, el ácido desoxicólico y el ácido litocólico, se forman en el interior del intestino mediante bacterias anaerobias (principalmente *Bacteroides*) a partir de los ácidos biliares primarios (v. [fig. 14.10](#)). Solo una proporción de los ácidos biliares primarios se convierte en ácidos biliares secundarios.

Los ácidos biliares ayudan a la digestión de la grasa de la dieta

La secreción de la bilis y el vaciamiento de la vesícula biliar están controlados por las hormonas gastrointestinales hepatocrina y

colecistocinina, respectivamente. Estas se liberan cuando alimentos parcialmente digeridos pasan del estómago al duodeno. Una vez secretados en el interior del intestino, los ácidos biliares actúan como detergentes (poseen grupos polares carboxilo e hidroxilo), ayudando a la emulsificación de los lípidos ingeridos. Ello facilita la digestión enzimática y la absorción de la grasa de la dieta (v. [cap. 30](#)).

Los ácidos biliares recirculan de vuelta al hígado

Hasta 30 g de ácidos biliares pasan diariamente desde el conducto biliar al intestino, pero solo el 2% de ellos ($\sim 0,5$ g) se pierde en las heces. La mayoría se desconjugará y se reabsorberá. La reabsorción pasiva de los ácidos biliares tiene lugar en el yeyuno y el colon, pero la mayoría tiene lugar en el íleon mediante transporte activo. Los ácidos biliares reabsorbidos se transportan de vuelta al hígado a través de la vena porta, unidos de manera no covalente a la albúmina, y se vuelven a segregar en la bilis. El proceso se conoce como **circulación enterohepática**. La recirculación también explica por qué la bilis contiene ácidos primarios y secundarios. El contenido total de ácido biliar asciende solo a 3 g, por tanto, tienen que recircular 5-10 veces por día.

La 7α -hidroxilasa está sujeta a inhibición por retroalimentación dependiente de la cantidad de ácidos biliares que vuelven al hígado a través de la vena porta. Los ácidos biliares de la dieta también disminuyen la expresión de la 7α -hidroxilasa. El metabolismo de los ácidos biliares se resume en la [figura 14.11](#).

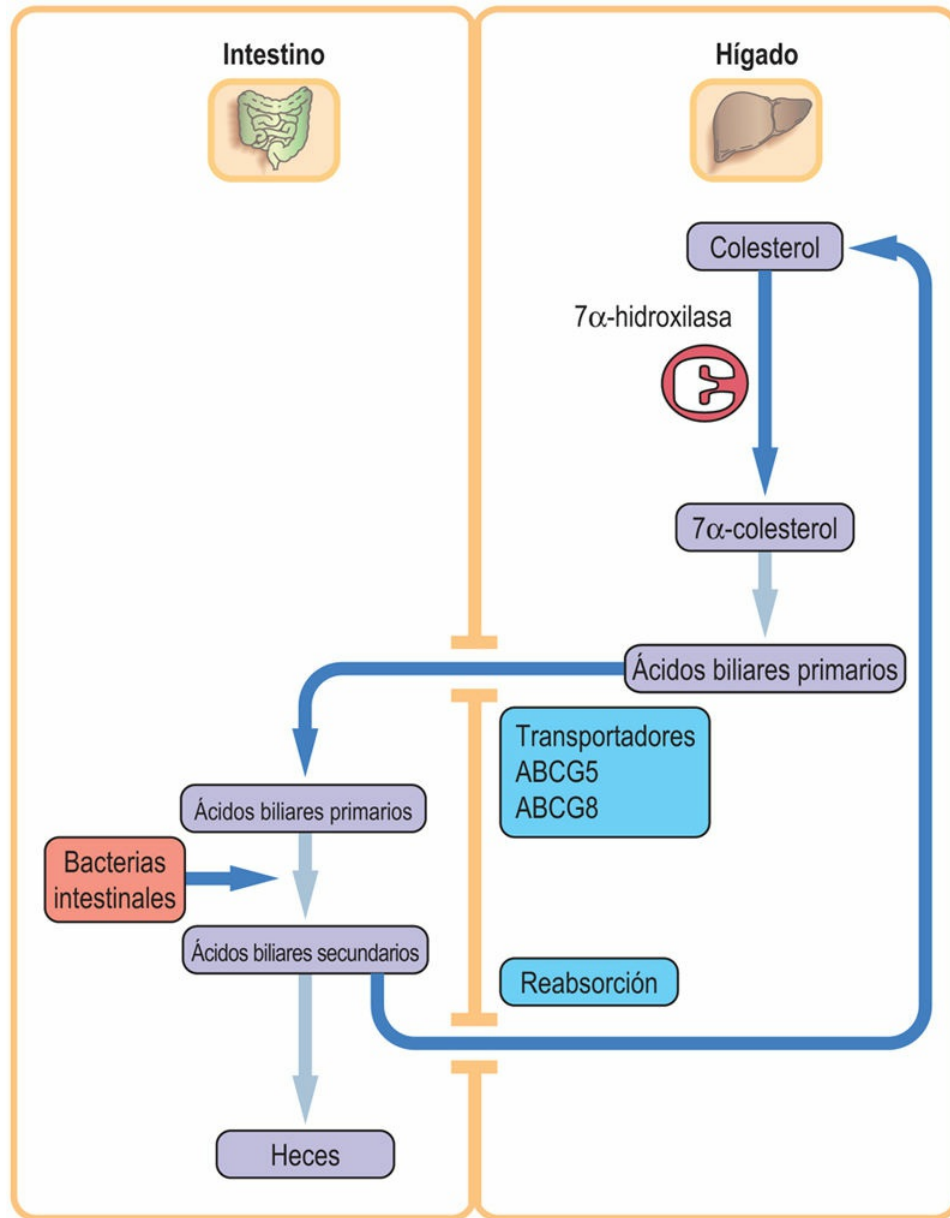


FIG. 14.11 Circulación enterohepática de los ácidos biliares.

El colesterol se excreta en las heces

Cada día se elimina alrededor de 1 g de colesterol con las heces. Aproximadamente el 50% del mismo se excreta como ácidos biliares y el resto como formas isoméricas saturadas de esteroides neutros como coprostanol (5 β -) y colestanol (5 α -), producidos por la reducción bacteriana de la molécula de colesterol.

La colestiramina es una resina de fijación de los ácidos biliares que se ha utilizado para reducir el colesterol plasmático

La colestiramina es un fármaco que se une a los ácidos biliares y así interrumpe la circulación enterohepática. Esto incrementa la actividad de la 7α -hidroxilasa y, de este modo, la síntesis y excreción de ácidos biliares. En consecuencia, aumenta la síntesis celular de colesterol y la expresión de receptores de LDL. La colestiramina fue uno de los primeros medicamentos reductores del colesterol disponibles, pero en la actualidad se ha visto superado por las estatinas.



Conceptos clínicos

Mujer de 45 años ingresada con dolor abdominal y vómitos: litiasis biliar

Una mujer de 45 años presentaba dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen y vómitos después de ingerir alimentos ricos en grasas. La única alteración bioquímica consistía en la presencia de un valor de fosfatasa alcalina moderadamente elevado hasta 400 U/l (límite de referencia superior 260 U/l). Se realizó una ecografía abdominal que demostró que la vesícula biliar contenía cálculos, de manera que fue remitida a cirugía.

Comentario

La litiasis biliar se diagnostica hasta en el 20% de la población en los países occidentales. Se forman piedras con alto contenido de colesterol en el interior de la vesícula biliar. El colesterol se encuentra presente en concentraciones elevadas en la bilis, solubilizándose en micelas que también contienen fosfolípidos y ácidos biliares. Cuando el hígado segrega bilis con un cociente de colesterol a fosfolípido mayor de 1:1, es difícil solubilizar todo el colesterol en las micelas; así que existe una tendencia a que el exceso cristalice alrededor de núcleos insolubles. Además, esto se agrava por la concentración adicional de la bilis en la vesícula biliar secundaria a la reabsorción de

agua y electrolitos.

El cuadro puede tratarse con medidas conservadoras reduciendo el colesterol de la dieta y aumentando la disponibilidad de ácidos biliares, que ayudarán a la solubilización del colesterol en la bilis y a excretarlo a través del intestino. El tratamiento alternativo consiste en la desintegración de los cálculos mediante ondas de choque (litotricia) y en cirugía. La fosfatasa alcalina elevada es un marcador de colestasis.

Hormonas esteroideas

El colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroideas

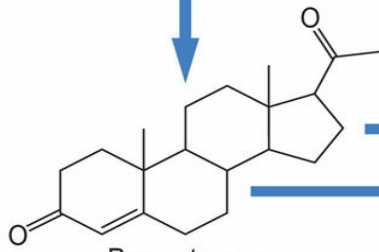
Los mamíferos producen muchas hormonas esteroideas, algunas de las cuales difieren solo por un doble enlace o por la orientación de un grupo hidroxilo. En consecuencia, ha sido necesaria una nomenclatura sistemática para detallar las estructuras exactas. Existen tres grupos de hormonas esteroideas (fig. 14.12). Los **corticosteroides** (también llamados **corticoides**) tienen 21 átomos de carbono en la estructura de anillo básico del pregnano. La pérdida de los dos átomos de carbono de la cadena lateral del colesterol da lugar al anillo androstano y al grupo de hormonas denominadas **andrógenos**. Finalmente, la pérdida del grupo metilo en el átomo de carbono 19 como parte de la aromatización del anillo A da como resultado la estructura de estrano que se encuentra en los **estrógenos**. La presencia y posición de los dobles enlaces y la posición y orientación de los grupos funcionales en el núcleo básico son características de cada una de las hormonas.

Precursor C-27

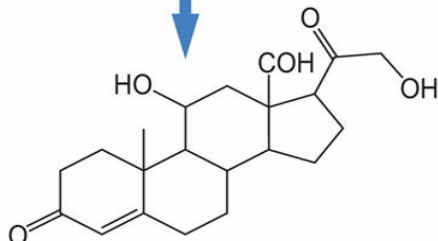
Colesterol



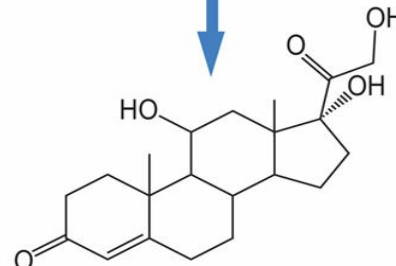
Corticoides C-21



Progesterona
(4-pregneno-3,20-diona)



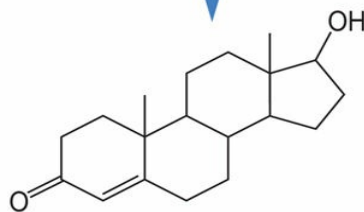
Aldosterona (11β,21-
dihidroxi-3,20-dioxo-
4-pregneno-18-al)



Cortisol
(11β,17,21-trihidroxi-4-
pregneno-3,20-diona)



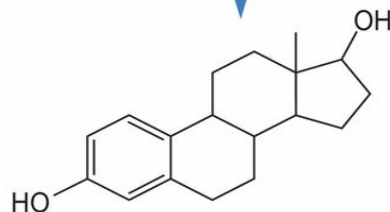
Andr6genos C-19



Testosterona
(17β-hidroxi-4-androsteno-3-ona)



Estr6genos C-18



Estradiol (1,3,5(10)-
estratrieno-3,17β-diol)

FIG. 14.12 Hormonas esteroideas humanas más importantes.
Se muestran sus nombres científicos y no científicos (entre paréntesis). Para la numeración de los átomos en una molécula de esteroide, véase la [figura 14.1](#).

Biosíntesis de las hormonas esteroideas

La síntesis de hormonas esteroideas tiene lugar en tres órganos: la corteza suprarrenal, los testículos y los ovarios

Una simplificación que se utiliza en la práctica es considerar a los corticoides como productos de la corteza suprarrenal, a los andrógenos como productos de los testículos y a los estrógenos como productos de los ovarios. En la [figura 14.13](#) (v. también [cap. 27](#) y [fig. 27.7](#)) se muestra este esquema simplificado de la síntesis esteroidea. Sin embargo, las tres glándulas pueden segregar pequeñas cantidades de los esteroides correspondientes a los otros grupos. En situaciones patológicas, como en los defectos de la esteroidogénesis o en los tumores secretores de esteroides, puede haber un patrón muy anormal de secreción esteroidea.

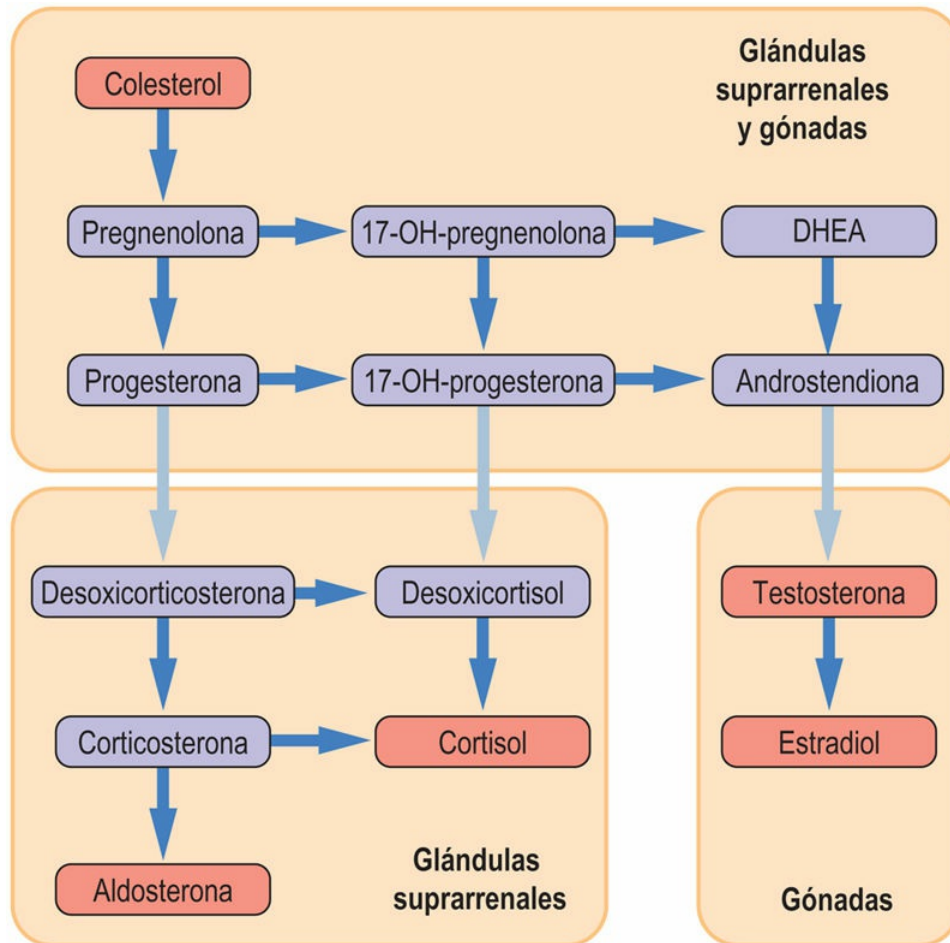


FIG. 14.13 Esquema de la síntesis de las hormonas esteroideas. Obsérvese cómo la vía se ramifica desde el colesterol, dando lugar finalmente a la síntesis de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona), glucocorticoides (cortisol), andrógenos (testosterona) y estrógenos (estradiol). DHEA, deshidroepiandrosterona.

La esteroidogénesis está controlada por las monooxigenasas del citocromo P-450

La mayoría de las enzimas implicadas en la transformación del colesterol en hormonas esteroideas son proteínas del citocromo P-450 que requieren oxígeno y NADPH. Estas enzimas catalizan la sustitución de un enlace carbono-hidrógeno por un enlace carbono-hidroxilo; por ello reciben el nombre genérico de monooxigenasas. La hidroxilación de los átomos de carbono adyacentes precede a la rotura del enlace carbono-carbono. La comparación de la estructura del

colesterol (v. [fig. 14.3](#)) con la de las hormonas esteroideas (v. [fig. 14.12](#)) demuestra que el proceso de la biosíntesis consiste principalmente en la rotura de los enlaces carbono-carbono y las reacciones de hidroxilación. Las enzimas implicadas tienen su propia nomenclatura, en la que el símbolo CYP se sigue del sufijo específico. Así, por ejemplo, CYP21A2 hace referencia a la enzima que hidroxila al átomo de carbono 21.



Conceptos clínicos

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: un defecto en la 7-deshidrocolesterol reductasa

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz se presenta al nacimiento con microcefalia, acortamiento de la raíz nasal, mandíbula pequeña, paladar ojival y a menudo defectos de la línea media. Con frecuencia existen defectos acompañantes del sistema nervioso central (SNC), polidactilia y genitales ambiguos en los hombres.

En 1993 se identificó un defecto en la 7-deshidrocolesterol reductasa. La fisiopatología implica un procesamiento incompleto de proteínas de señalización embrionaria (proteínas HH) que ocasiona una serie de defectos variables en diferentes tejidos.

Mientras que algunos de los niños afectados mueren en la lactancia, el resto sobrevive con un retraso mental grave (CI, 20-40), siempre que reciban una alimentación adecuada. La mayoría desarrolla retraso del crecimiento. El tratamiento consiste en administrar colesterol adicional al niño. Ello mejora el crecimiento, pero no parece tener beneficios sobre el SNC.

Corticoides

En las glándulas suprarrenales, la zona fasciculata y la zona reticularis son los lugares de la síntesis del cortisol y los andrógenos suprarrenales; la capa externa (zona glomerulosa) sintetiza la aldosterona

La **biosíntesis del cortisol**, el principal **glucocorticoide**, depende de la estimulación por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria que se une a su receptor de la membrana plasmática. La ACTH desencadena varios fenómenos intracelulares, como la hidrólisis de los ésteres de colesterol almacenados en gotitas lipídicas y la activación de la colesterol 20,22-desmolasa, que convierte el colesterol C-27 en pregnenolona, el primero de la familia de C-21 corticoides (v. [fig. 14.13](#)). Este es un paso limitante de la esteroidogénesis. Seguidamente, la conversión a cortisol requiere una deshidrogenación-isomerización y tres reacciones de hidroxilación secuenciales en C-17, C-21 y C-11, catalizadas por las enzimas CYP (v. [fig. 14.13](#)). La vía metabólica está regulada mediante retroalimentación negativa ejercida por el cortisol sobre la secreción de ACTH (v. [cap. 27](#)).

La **aldosterona** es el principal **mineralocorticoide**. El principal estímulo para la síntesis de aldosterona no es la ACTH sino la angiotensina II (v. [cap. 35](#)). El potasio es un estímulo secundario importante. La angiotensina II y el potasio actúan coordinadamente para activar el primer paso de la vía: la conversión de colesterol en pregnenolona. La zona glomerulosa carece de la 17α -hidroxilasa, pero tiene una cantidad abundante de 18-hidroxilasa, que es la primera de una reacción de dos pasos, formando el grupo 18-aldehído de la aldosterona (v. [fig. 14.13](#)).

Andrógenos

La conversión de los corticoides en andrógenos requiere la escisión en 17-20 y la adición de un grupo 17α -hidroxilo

El grupo 17α -hidroxilo se añade antes de la rotura del enlace C17-C20 para producir la estructura del **anillo de androstano** (v. [fig. 14.13](#)). Esta enzima abunda en las células de Leydig de los testículos y en las células granulosas del ovario. Sin embargo, en estos dos tejidos, el mismo paso biosintético está controlado por dos hormonas diferentes.

En los testículos, el paso limitante de la rotura de la cadena lateral del colesterol es estimulado por la hormona luteinizante (LH), mientras que en el ovario es la hormona foliculoestimulante (FSH).

Estrógenos

La conversión de andrógenos en estrógenos conlleva la eliminación del grupo metilo en C-19

El anillo A sufre dos deshidrogenaciones, lo que genera el núcleo 1,3,5(10)-estratrieno característico (v. [fig. 14.13](#)). Esta aromatasa es más abundante en las células granulosas del ovario. Se han identificado numerosos defectos genéticos en las enzimas CYP. Estos defectos conducen a una biosíntesis esteroidea anormal y a trastornos clínicos característicos, como la **hiperplasia suprarrenal congénita**.



Conceptos avanzados

Las anomalías en la síntesis de esteroides se ponen de relieve por alteraciones en los patrones de los metabolitos esteroideos urinarios

Los metabolitos esteroideos se excretan a la orina principalmente como conjugados de sulfato o de ácido glucurónico hidrosolubles. El procedimiento utilizado para su identificación es la cromatografía de gases-espectrometría de masas. Es muy parecido a los métodos utilizados para la identificación de los esteroides anabolizantes en las competiciones deportivas. El primer paso en el análisis conlleva la liberación enzimática de los esteroides de esos conjugados.

Seguidamente se realiza la derivatización química para incrementar su estabilidad y facilitar su separación, lo que se consigue mediante cromatografía de gases empleando columnas capilares a temperaturas elevadas. La detección final se realiza mediante fragmentación de masas: para cada metabolito esteroideo se obtiene un único patrón de fragmentación iónica que representa su «huella

dactilar», lo que permite su identificación positiva y su cuantificación.



Conceptos clínicos

Recién nacido con genitales ambiguos: hiperplasia suprarrenal congénita

Un recién nacido con genitales ambiguos muestra dificultad respiratoria e hipotensión en las 48 horas siguientes a su nacimiento. Las determinaciones bioquímicas revelan los datos siguientes:

- Na^+ : 115 mmol/l (intervalo de referencia, 135-145 mmol/l).
- K^+ : 7,0 mmol/l (3,5-5,0 mmol/l).
- 17-hidroxiprogesterona: 550 nmol/l (límite superior de referencia 50 nmol/l).

Comentario

Este bebé tiene una variante grave de deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa, la más común de una serie de alteraciones caracterizadas por defectos en la actividad de una de las enzimas de la vía esteroidogénica, conocida como hiperplasia suprarrenal congénita. El cuadro tiene una base genética y causa un fallo en la producción de cortisol (y posiblemente también de la aldosterona). Ello ocasiona una reducción del control de retroalimentación negativo que inhibe la producción hipofisaria de ACTH. La ACTH continúa estimulando la glándula suprarrenal para producir esteroides en los pasos previos al bloqueo enzimático. Entre los esteroides que se acumulan está la **17-hidroxiprogesterona**, que es metabolizada a testosterona posteriormente (fig. 14.14). Ello ocasiona la **androgenización** de las niñas recién nacidas. La deficiencia mineralocorticoidea causa la pérdida salina renal y requiere tratamiento urgente con esteroides y líquidos. El tratamiento de mantenimiento a largo plazo con hidrocortisona y con mineralocorticoides suprime la producción de ACTH y de andrógenos.

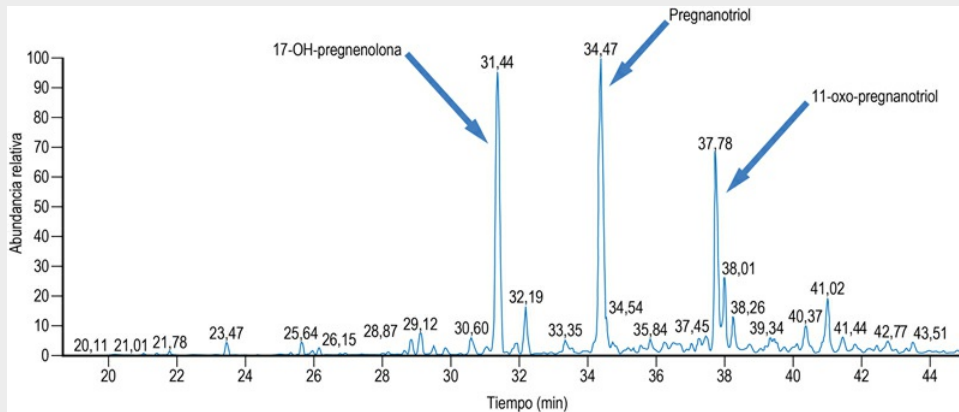


FIG. 14.14 Separación de los esteroides urinarios mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas.

En el laboratorio de endocrinología clínica, la medición de los metabolitos esteroideos urinarios ayuda a diagnosticar las enfermedades hereditarias de la síntesis y metabolismo de los esteroides suprarrenales, así como de tumores productores de esteroides. Es especialmente importante en la identificación del lugar del defecto en la hiperplasia suprarrenal congénita. Estas investigaciones suelen realizarse en neonatos con genitales ambiguos, niños con pubertad precoz y en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing (v. cap. 27). Se muestra un patrón de los metabolitos esteroideos urinarios en un **paciente con déficit de 21-hidroxilasa**. En esta enfermedad, los metabolitos esteroideos más importantes son la 17-hidroxipregnenolona, el pregnanotriol y el 11-oxo-pregnanotriol. *Eje X:* momento en el que se detectan mediante el espectrómetro de masas los metabolitos esteroideos separados cromatográficamente. *Eje Y:* abundancia relativa (cantidad de iones).

La deficiencia parcial de la enzima es una forma más leve de esta enfermedad que se presenta en mujeres jóvenes con irregularidad menstrual e hirsutismo como consecuencia de un exceso de andrógenos suprarrenales.

Mecanismo de acción y eliminación de las hormonas esteroideas

Las acciones biológicas de las hormonas esteroideas son muy variadas y se considera que pertenecen al sistema de las hormonas tróficas (v. cap. 27).

Las hormonas esteroideas actúan a través de receptores

nucleares

Todas las hormonas esteroideas actúan uniéndose a receptores nucleares activables por un ligando. Los receptores de las hormonas esteroideas pertenecen a una superfamilia de receptores de hormonas, que incluye los receptores para la hormona tiroidea triyodotironina (T_3) y para las formas activas de las vitaminas A y D (v. [cap. 25](#)).

Adyacente al dominio de fijación de la hormona en el receptor hay un dominio de fijación de ADN altamente conservado, caracterizado por la presencia de dos dedos de zinc (v. [cap. 22](#)). La unión de un ligando esteroideo facilita la translocación del receptor activado al núcleo y la fijación a un elemento específico de respuesta esteroidea en las regiones promotoras de los genes diana (v. [cap. 22](#)). La variabilidad genética en la estructura de los receptores esteroideos puede dar lugar a un grado variable de resistencia a las hormonas y a presentaciones clínicas diversas. Véase la descripción del receptor esteroideo en el [capítulo 23](#).

Vitamina D

La vitamina D también deriva del colesterol y tiene un cometido fundamental en el metabolismo del calcio. Las acciones y el metabolismo de la vitamina D se describen en el [capítulo 26](#).

Eliminación de las hormonas esteroideas

La mayoría de las hormonas esteroideas se excretan en la orina. El proceso consta de dos pasos principales. En primer lugar, la eliminación de la potencia biológica del esteroide se consigue mediante una serie de reacciones de reducción. En segundo lugar, la estructura esteroidea se vuelve hidrosoluble mediante la **conjugación a un derivado glucurónico o sulfato**, habitualmente a través del grupo hidroxilo C-3. Hay muchos conjugados diferentes de hormona esteroidea en la orina. La determinación del perfil de esteroides en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas suele identificar más de 30 esteroides en la orina. Sus concentraciones relativas pueden utilizarse para localizar defectos específicos en la vía esteroidogénica (v. [fig. 14.14](#)).

Aprendizaje activo

1. Describir los mecanismos de regulación del colesterol intracelular.
2. ¿Cuáles son los ácidos biliares secundarios y cómo se producen?
3. Describir la circulación enterohepática de los ácidos biliares.
4. Explicar el papel de las monooxigenasas en la síntesis esteroidea.

Resumen

- El colesterol es un constituyente esencial de las membranas celulares y es la molécula precursora de ácidos biliares, hormonas esteroideas y vitamina D.
- El colesterol se obtiene de la dieta y también se sintetiza *de novo* a partir de acetil-CoA.
- La enzima limitante de la velocidad de la síntesis del colesterol es la HMG-CoA reductasa.
- La síntesis de ácidos biliares y hormonas esteroideas a partir del colesterol implica a varias reacciones de hidroxilación catalizadas por monooxigenasas del citocromo P-450.

Lecturas recomendadas

- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373:1905–1917.
- Charlton-Menys V, Durrington PN. Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Experimental Physiology*. 2007;93:27–42.
- Goldstein J, DeBose Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell*. 2006;124:35–46.
- Griffiths WJ, Abdel-Khalik J, Hearn T, et al. Current trends in oxysterol research. *Biochemical Society Transactions*. 2016;44:652–658.
- Soyal SM, Nofziger C, Dossena S, et al. Targeting SREBPs for treatment of the metabolic syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36:406–416.
- Vegiopoulos AA, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007;275:43–61.
- Young SG, Fong LG. Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors – revisited. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:1154–1155.

Páginas web de interés

Vía biosintética del colesterol: base de datos del genoma de la rata:

http://rgd.mcw.edu/rgdweb/pathway/pathwayRecord.html?acc_id=PW:0000454

Base de datos de vías KEGG. Biosíntesis de ácidos biliares primarios; vía de referencia:

<http://www.genome.jp/kegg/pathway/map/map00120.html>

Biosíntesis de ácidos biliares (Centro de Innovación Metabolómica [TMIC]). Base de datos de vías de moléculas pequeñas (SMPDB):

<http://smpdb.ca/view/SMP00035>

Casos clínicos adicionales

Véase [Apéndice 2](#).

Abreviaturas

ABCG5, G8, A1, G1, y G4 Transportadores del cassette de unión a ATP

ACAT Acil-CoA:colesterol aciltransferasa

Acetil-CoA Acetil-coenzima A

ACTH Hormona adrenocorticotropa

AMPK Cinasa dependiente de AMP

FSH Hormona foliculoestimulante

FXR Receptor de farnesil X

HDL Lipoproteínas de alta densidad

HMG-CoA 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA

HMGR HMG-CoA reductasa

IPP Isopentenil difosfato

LDL Lipoproteínas de baja densidad

LH Hormona luteinizante

LXR Receptores X hepáticos

NADPH Nicotinamida dinucleótido fosfato

NPC1L1 Proteína similar a la del Niemann–Pick C1

PCSK9 Proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9

PPAR α Receptor activado por proliferadores de peroxisomas- α

RXR Receptor de retinoides X

SCAP Proteína activadora de la escisión de las SREBP

SNC Sistema nervioso central

SREBP Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides

VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

CAPÍTULO 15

Biosíntesis y degradación de los aminoácidos

Allen B. Rawitch

Resumen

En este capítulo se describe la biosíntesis y el catabolismo de los aminoácidos, los componentes básicos de los péptidos y las proteínas. Se explican las vías metabólicas que eliminan los grupos amino de los aminoácidos, así como la vía que conduce a la destoxificación del amoníaco y a su excreción en forma de urea. Se comentan las consecuencias de la hiperamoniemia. Las relaciones entre los aminoácidos y las vías metabólicas centrales o principales se describen en el contexto del metabolismo energético y de la necesidad de estructuras esenciales derivadas de los aminoácidos que actúan como neurotransmisores y hormonas endocrinas. Se habla de la necesidad de determinados aminoácidos (esenciales) en la dieta del ser humano y del origen de aquellos aminoácidos que podemos sintetizar a partir de otros intermediarios metabólicos. Se explican varios errores innatos del metabolismo de aminoácidos o grupos de aminoácidos específicos, así como las estrategias terapéuticas disponibles.

Palabras clave

Aminoácidos

Aminoácidos esenciales

Aminotransferasas

Amoníaco

Arginasa

Balance nitrogenado

Cetogénico

Ciclo de la urea

Errores innatos del metabolismo

Glucogénico

Glutamato deshidrogenasa

Monoaminoxidasa

Ornitina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector deberá ser capaz de:

- Describir los tres mecanismos utilizados por los seres humanos para eliminar el nitrógeno de los aminoácidos antes del metabolismo de sus

esqueletos carbonados.

- Resumir la secuencia de reacciones del ciclo de la urea y trazar el flujo del nitrógeno desde los aminoácidos hacia dentro y hacia fuera del ciclo.
 - Describir el papel de la vitamina B₆ en las reacciones de las aminotransferasas.
 - Definir los términos y dar ejemplos de aminoácidos glucogénicos y cetogénicos.
 - Resumir los factores que contribuyen a la entrada y el consumo de las reservas de aminoácidos libres en los animales.
 - Resumir las fuentes y el uso del amoníaco en los animales y explicar el concepto de balance nitrogenado.
 - Identificar los aminoácidos esenciales y las fuentes metabólicas de los aminoácidos no esenciales.
 - Explicar las bases bioquímicas y los fundamentos terapéuticos de la fenilcetonuria y de la enfermedad de la orina de jarabe de arce.
-

Introducción

Los aminoácidos son una fuente de energía procedente de la dieta y durante el ayuno

Además de su función de elemento estructural en péptidos y proteínas, y como precursores de neurotransmisores y hormonas, los esqueletos carbonados de algunos aminoácidos pueden utilizarse para producir glucosa mediante la gluconeogénesis, proporcionando así un combustible metabólico a los tejidos que requieren o prefieren la glucosa; estos aminoácidos se denominan aminoácidos glucogénicos o glicogénicos. Los esqueletos carbonados de algunos aminoácidos pueden producir también los equivalentes de acetyl-CoA o acetoacetato, y se denominan cetogénicos, lo que indica que pueden metabolizarse para proporcionar precursores inmediatos de lípidos y cuerpos cetónicos. En un individuo que consume cantidades adecuadas de proteínas, una cantidad significativa de aminoácidos también puede convertirse en hidratos de carbono (glucógeno) o grasas (triacilglicerol) para su almacenamiento. A diferencia de los hidratos de carbono y los lípidos, los aminoácidos no tienen una forma dedicada al almacenamiento equivalente a la del glucógeno o la grasa, a pesar de lo cual actúan como fuente de energía en determinadas circunstancias.

Cuando los aminoácidos se metabolizan, el exceso de nitrógeno resultante debe excretarse. Dado que el amoníaco es la forma principal por la que el nitrógeno se elimina de los aminoácidos, y como el amoníaco libre es bastante tóxico, los seres humanos y los animales más evolucionados convierten rápidamente el amoníaco derivado del catabolismo de los aminoácidos en urea, que es neutra, menos tóxica, muy soluble y se excreta en la orina. Así, el producto **principal de excreción del nitrógeno en los seres humanos es la urea, producida por el ciclo de la urea en el hígado**. Los animales que excretan urea se denominan ureotélicos. En un individuo promedio, más del 80% del nitrógeno excretado se encuentra en forma de urea (25-30 g/24 h).

También se excretan pequeñas cantidades de nitrógeno en forma de ácido úrico, creatinina e ion amonio.

Los esqueletos carbonados de numerosos aminoácidos pueden derivarse de metabolitos en las vías centrales, permitiendo la biosíntesis de algunos aminoácidos, pero no de todos, en los seres humanos. Por tanto, los aminoácidos que pueden sintetizarse de esta manera no son necesarios en la dieta (aminoácidos no esenciales), mientras que los aminoácidos que tienen esqueletos carbonados que no pueden derivarse del metabolismo humano normal deben aportarse con la dieta (aminoácidos esenciales). En la biosíntesis de los aminoácidos no esenciales deben añadirse grupos amino a los esqueletos carbonados apropiados. Esto ocurre generalmente mediante la transaminación de un α -cetoácido correspondiente al esqueleto carbonado de ese aminoácido específico.

Metabolismo de las proteínas de la dieta y endógenas

Relación con el metabolismo central

Las proteínas del músculo y los lípidos del tejido adiposo se consumen para respaldar la gluconeogénesis durante el ayuno y la inanición

Aunque las proteínas corporales representan una proporción significativa de las reservas potenciales de energía (tabla 15.1), en circunstancias normales no se utilizan para la producción de energía. Sin embargo, en el ayuno prolongado, la proteína muscular se degrada a aminoácidos para la síntesis de proteínas esenciales y los cetoácidos para la gluconeogénesis con el fin de mantener la concentración de glucosa sanguínea y aportar metabolitos para la producción de energía. Esto explica la pérdida de masa muscular durante el ayuno.

Tabla 15.1

Formas de almacenamiento de la energía en el organismo

Combustible almacenado	Tejido	Cantidad (g)*	Energía (kJ)	(kcal)
Glucógeno	Hígado	70	1.176	280
Glucógeno	Músculo	120	2.016	480
Glucosa libre	Líquidos corporales	20	336	80
Triacilglicerol	Adiposo	15.000	567.000	135.000
Proteínas	Músculo	6.000	100.800	24.000

Las proteínas representan una reserva de energía sustancial en el organismo.

* En un individuo de 70 kg.

(Adaptada con autorización de Cahill, 1976.)

Además de su papel como fuente importante de esqueletos carbonados para el metabolismo oxidativo y la producción de energía, las proteínas de la dieta deben proporcionar cantidades adecuadas de los aminoácidos que no pueden fabricarse, con el fin de mantener la síntesis proteica normal. La relación de las proteínas corporales y las de la dieta con las reservas centrales de aminoácidos y del metabolismo central se representa en la [figura 15.1](#).

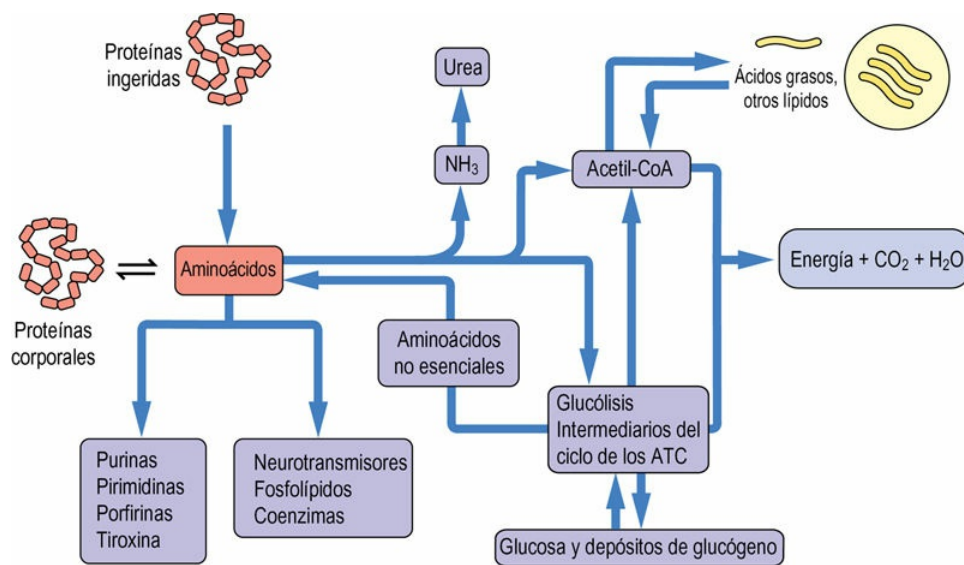


FIG. 15.1 Relaciones metabólicas entre los aminoácidos.

El conjunto de aminoácidos libres proviene de la degradación y el recambio de las proteínas corporales y de la dieta. Los aminoácidos son precursores de biomoléculas importantes, como hormonas, neurotransmisores y proteínas, y también sirven como fuentes de carbono para el metabolismo central, incluidas la gluconeogénesis, la lipogénesis y la producción de energía.

Digestión y absorción de las proteínas de la dieta

Para que las proteínas de la dieta contribuyan al metabolismo energético o a las reservas de aminoácidos esenciales, deben digerirse hasta el nivel de aminoácidos libres o pequeños péptidos y absorberse

a través del intestino. La digestión de las proteínas empieza en el estómago con la acción de la pepsina, una proteasa de grupo carboxílico, que es activa al pH bajo hallado en el estómago. La digestión continúa al vaciarse el contenido del estómago en el intestino delgado y mezclarse con las secreciones pancreáticas. Estas secreciones son alcalinas y contienen precursores inactivos de varias serina proteasas, como tripsina, quimotripsina y elastasa, junto con carboxipeptidasas. El proceso de la digestión se completa con enzimas en el intestino delgado (v. [cap. 30](#)). Después de que los dipéptidos y tripéptidos restantes se fragmenten en los enterocitos, los aminoácidos libres son absorbidos y transportados a la vena porta, que los lleva hasta el hígado para el metabolismo energético, la biosíntesis o para distribuirlos a otros tejidos para satisfacer necesidades similares.



Conceptos avanzados

Flujo de alanina y de carbono y nitrógeno interórganos

La mayor parte del flujo de carbono que tiene lugar entre los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, y el hígado está facilitado por la liberación de alanina a la sangre por parte de los tejidos periféricos. La alanina se convierte a piruvato en el hígado y el componente de nitrógeno es incorporado a la urea. El piruvato puede ser utilizado para gluconeogénesis con el objeto de producir glucosa, que se libera a la sangre para su transporte de vuelta a los tejidos periféricos. Este ciclo de glucosa-alanina permite la conversión neta de carbonos que forman parte de aminoácidos a glucosa, la eliminación del nitrógeno de los aminoácidos como urea y el retorno de los carbonos a los tejidos periféricos en forma de glucosa.

El ciclo glucosa-alanina funciona de un modo similar al ciclo de Cori (v. [cap. 31](#)) en el que el lactato, liberado desde el músculo esquelético, se utiliza para la gluconeogénesis hepática. La diferencia fundamental es que la alanina también lleva un átomo de nitrógeno al hígado. La alanina y la glutamina son liberadas en cantidades aproximadamente iguales desde el músculo esquelético y representan casi el 50% de los aminoácidos liberados por el músculo esquelético a

la sangre, una cantidad que excede de lejos la proporción que presentan estos aminoácidos en las proteínas del músculo. Esto se debe a que tiene lugar una considerable remodelación de los aminoácidos derivados de las proteínas por reacciones de transaminación antes de su liberación por el músculo.

Recambio de las proteínas endógenas

Además de la ingestión, digestión y absorción de los aminoácidos a partir de las proteínas de la dieta, todas las proteínas del organismo tienen una determinada vida media y son degradadas de forma sistemática a aminoácidos y reemplazadas por proteínas nuevamente sintetizadas. Este proceso de recambio proteico se lleva a cabo en los lisosomas o por la acción de los proteosomas (v. [cap. 22](#)). En el caso de la digestión lisosomal, el recambio de proteínas empieza con la introducción de la proteína o del orgánulo en vesículas conocidas como autofagosomas, en un proceso llamado autofagia. Las vesículas se fusionan luego con los lisosomas y las proteínas, lípidos y glucanos son degradados por hidrolasas lisosomales ácidas. Las proteínas citosólicas son degradadas principalmente por los proteosomas, que son complejos de elevado peso molecular que presentan múltiples actividades proteolíticas. Por lo general, este proceso está desencadenado por la unión de una proteína de pequeño tamaño (ubiquitina), aunque existen vías dependientes o independientes de la ubiquitina para la degradación de las proteínas citoplasmáticas.

Degradación de los aminoácidos

Los aminoácidos destinados al metabolismo energético deben desaminarse para proporcionar el esqueleto carbonado

Existen tres mecanismos para la eliminación del grupo amino de los aminoácidos:

- **Transaminación:** transferencia del grupo amino a un aceptor cetoácido apropiado (fig. 15.2).
- **Desaminación oxidativa:** eliminación oxidativa del grupo amino, que produce cetoácidos, una coenzima de flavina reducida y amoníaco (fig. 15.3).
- **Eliminación de una molécula de agua por una deshidratasa** (p. ej., serina o treonina deshidratasa): esta reacción produce un intermediario imina inestable que se hidroliza espontáneamente para producir un α -cetoácido y amoníaco (v. fig. 15.3).

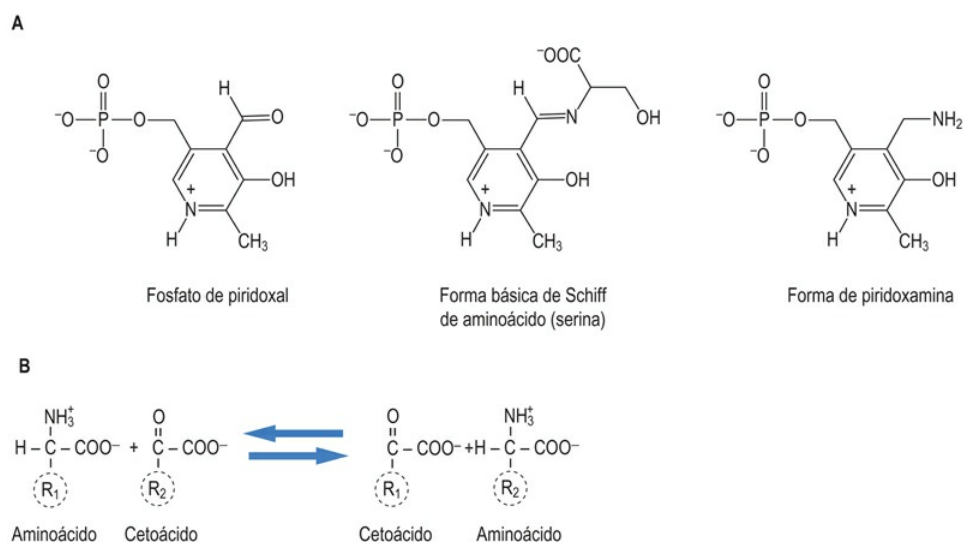
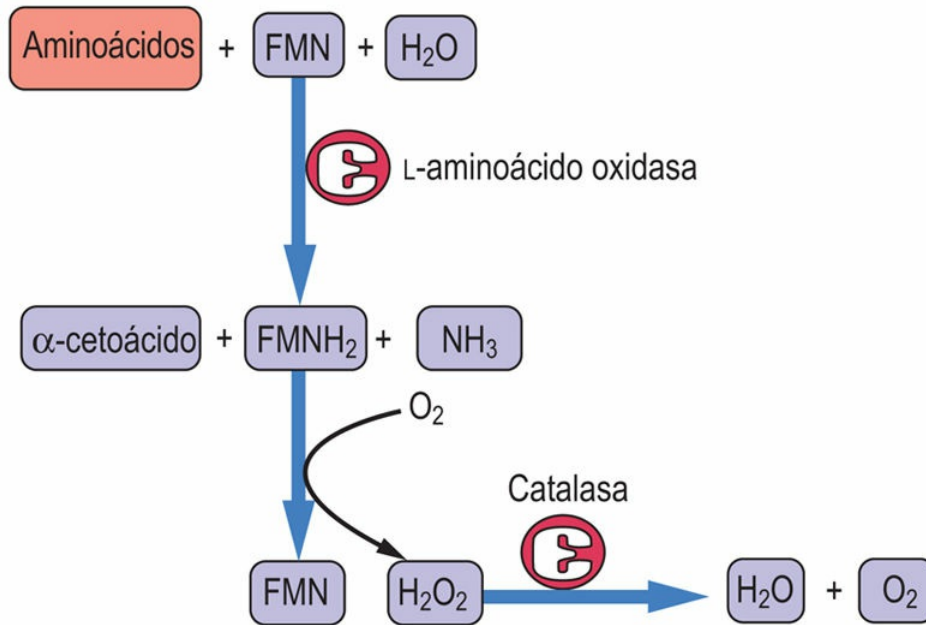


FIG. 15.2 El papel catalítico del fosfato de piridoxal.

Las aminotransferasas o transaminasas utilizan el fosfato de piridoxal

como cofactor, e implican un aducto de piridoxamina que actúa como intermediario en la transferencia de un grupo amino entre un α -aminoácido y un α -cetoácido. (A) Estructuras de los compuestos implicados. El cofactor, fosfato de piridoxal, se utiliza en varias reacciones catalizadas por enzimas que implican aminoácidos y compuestos cetónicos, incluidas reacciones de transaminación y de descarboxilación. (B) La transaminación implica un α -aminoácido donante (R_1), y un α -cetoácido aceptor (R_2). Los productos son un α -cetoácido derivado del esqueleto carbonado de R_1 y un α -aminoácido del esqueleto carbonado de R_2 .

A Desaminación oxidativa



B Desaminación no oxidativa

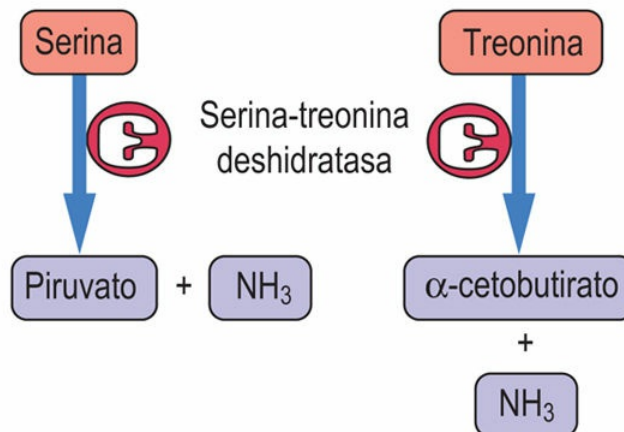


FIG. 15.3 Desaminación de los aminoácidos.

La ruta primaria de extracción del grupo amino es la vía de la transaminación, pero existen enzimas adicionales capaces de eliminar los grupos α -amino. (A) La L-aminoácido oxidasa produce amoníaco y un α -cetoácido directamente, utilizando mononucleótido de flavina (FMN) como cofactor. La forma oxidada de la flavina debe ser regenerada utilizando oxígeno molecular. Esta reacción es una de las que producen H₂O₂. El peróxido se descompone por acción de la catalasa. (B) Un segundo método de desaminación solo es posible para los hidroxiaminoácidos (serina y treonina), mediante un mecanismo de deshidratasa. La base de Schiff, una imina intermedia, se hidroliza para formar el cetoácido y amoníaco.



Aplicaciones clínicas

Medición del nitrógeno ureico en suero

Las determinaciones del nitrógeno ureico en sangre (BUN, *blood urea nitrogen*) son fundamentales para monitorizar a pacientes con diversas enfermedades metabólicas en las que puede estar afectado el metabolismo de los aminoácidos, y para seguir la evolución clínica de individuos con problemas renales. La metodología tradicional que se ha utilizado para determinar las concentraciones de urea en sangre se ha basado en la acción de la enzima ureasa, que convierte la urea en CO_2 y amoníaco. El amoníaco resultante puede detectarse espectrofotométricamente por la formación de un compuesto coloreado al reaccionar con el fenol o con un compuesto relacionado (reacción de Berthelot).

El principal mecanismo para la eliminación de los grupos amino de los aminoácidos corrientes se hace mediante la transaminación o la transferencia del grupo amino desde el aminoácido hasta un α -cetoácido aceptor apropiado, principalmente el α -cetoglutarato o el oxalacetato, formando glutamato o aspartato, respectivamente. Varias enzimas, denominadas **aminotransferasas** (o **transaminasas**), son capaces de eliminar el grupo amino de la mayoría de los aminoácidos y producir el correspondiente α -cetoácido. Las aminotransferasas utilizan fosfato de piridoxal, un cofactor derivado de la **vitamina B₆** (**piridoxina**), como componente fundamental de su mecanismo catalítico; la piridoxamina es un intermediario en la reacción. Las estructuras de las diferentes formas de vitamina B₆ y la reacción neta catalizada por las aminotransferasas se muestran en la [figura 15.2](#).

Los átomos de nitrógeno se incorporan en la urea a partir de dos fuentes: glutamato y aspartato

La transferencia de un grupo amino a partir de un esqueleto carbonado cetoácido puede parecer un proceso improductivo e inútil

en sí mismo. Sin embargo, cuando se considera la naturaleza de los principales cetoácidos aceptores que participan en estas reacciones (α -cetoglutarato y oxalacetato) y de sus productos (glutamato y aspartato) queda clara la lógica de este metabolismo. Los dos átomos de nitrógeno en la urea derivan exclusivamente de estos dos aminoácidos (fig. 15.4). El amoníaco, que procede principalmente del glutamato por la reacción de la glutamato deshidrogenasa (GDH; fig. 15.5), entra en el ciclo de la urea como **carbamil fosfato**. El ácido aspártico aporta el segundo nitrógeno de la urea. En este proceso se genera fumarato, que puede ser reciclado a oxalacetato mediante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC). Este oxalacetato puede aceptar otro grupo amino y reentrar en el ciclo de la urea, o bien puede utilizarse el fumarato para el metabolismo energético o para la gluconeogénesis. Este proceso enlaza el ciclo de la urea del metabolismo del nitrógeno con el ciclo de los ATC y el metabolismo de la energía celular. Así, la canalización de los grupos amino procedentes de otros aminoácidos hacia glutamato y aspartato proporciona el nitrógeno para la síntesis de urea en una forma apropiada para el ciclo de la urea (v. fig. 15.4). Las otras vías que conducen a la liberación de grupos amino desde algunos aminoácidos a través de la acción de aminoácido oxidasas o de deshidratasas (v. fig. 15.3) aportan contribuciones relativamente menores al flujo de grupos amino desde los aminoácidos a la urea.

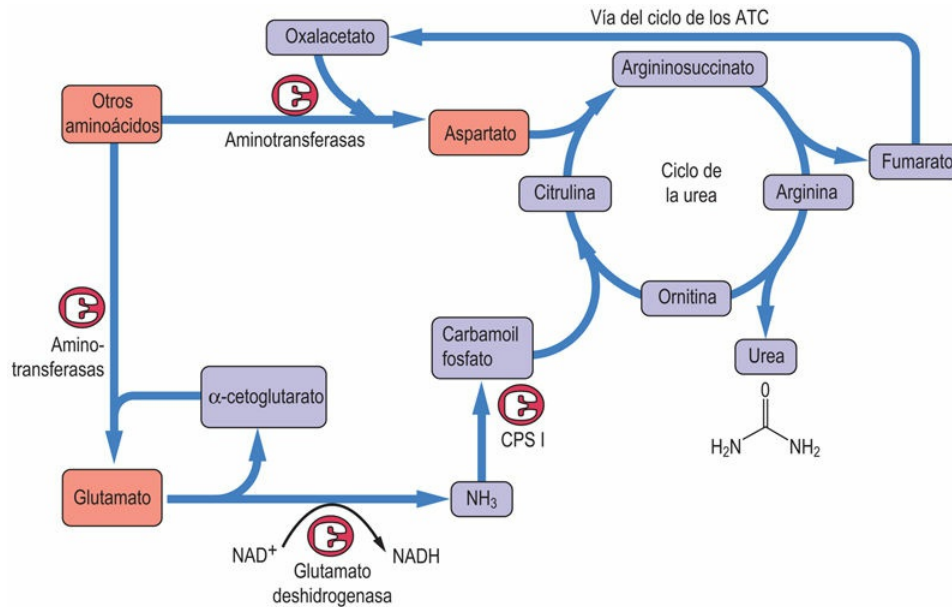


FIG. 15.4 Fuentes de átomos de nitrógeno para el ciclo de la urea.

El nitrógeno entra en el ciclo de la urea a partir de la mayoría de los aminoácidos mediante transferencia del grupo α -amino bien al α -cetoglutarato o bien al oxalacetato, para formar glutamato o aspartato, respectivamente. El glutamato libera amoníaco en el hígado a través de la acción de la glutamato deshidrogenasa (v. fig. 15.5). El amoníaco se incorpora al carbamoil fosfato y el aspartato se combina con citrulina para proporcionar el segundo nitrógeno para la síntesis de urea. El oxalacetato y el α -cetoglutarato pueden reciclarse repetidamente para canalizar el nitrógeno hacia esta vía. CPS I, carbamoil fosfato sintetasa I.

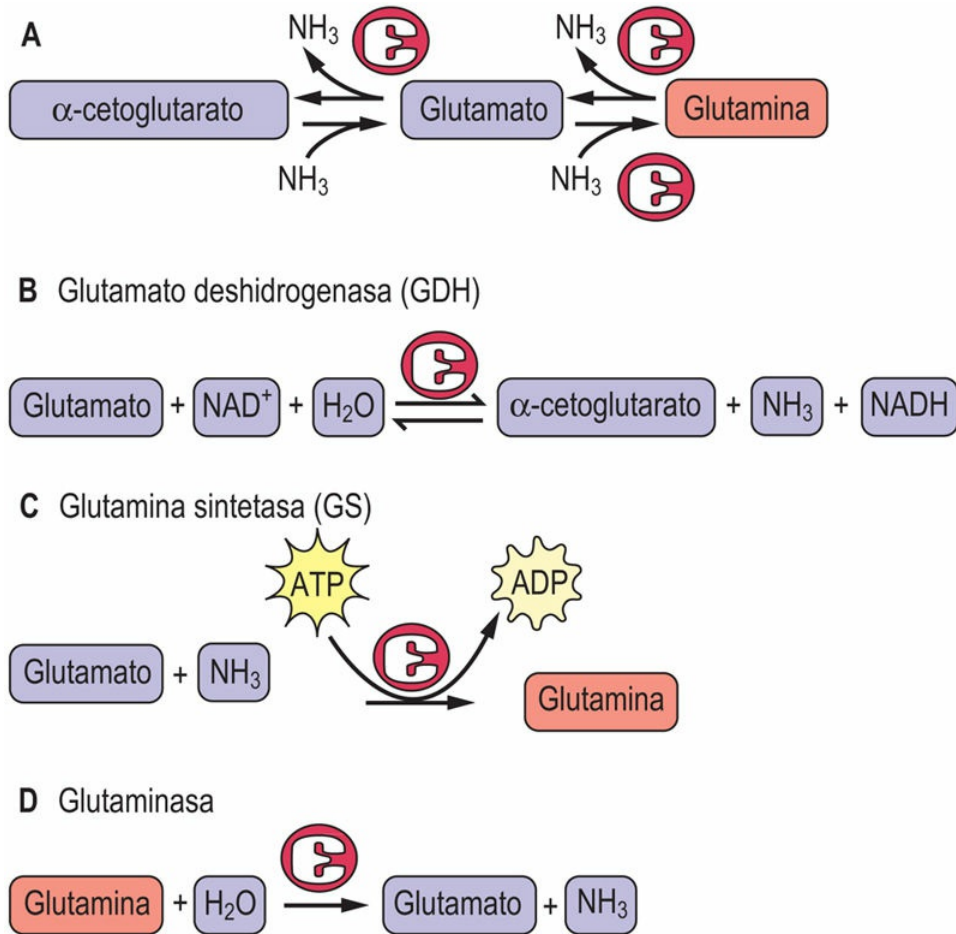


FIG. 15.5 Relaciones entre el glutamato, la glutamina y el α -cetoglutarato.

Las diversas formas del esqueleto carbonado del ácido glutámico tienen funciones fundamentales en el metabolismo de los grupos amino. (A) Tres formas del mismo esqueleto carbonado. (B) La reacción de la glutamato deshidrogenasa es una reacción reversible que puede producir glutamato a partir de α -cetoglutarato o convertir el glutamato en α -cetoglutarato y amoníaco. Esta última reacción es importante en la síntesis de urea porque los grupos amino se incorporan al α -cetoglutarato mediante la transaminación de otros aminoácidos. (C) La glutamina sintetasa cataliza una reacción que requiere energía con una función fundamental en el transporte de grupos amino de un tejido a otro; también proporciona un tampón contra las concentraciones altas de amoníaco libre en los tejidos. (D) La segunda mitad del sistema de transporte de nitrógeno por glutamina es la enzima glutaminasa, que hidroliza la glutamina a glutamato y amoníaco. Esta reacción es importante en el riñón para el transporte de protones y el control del pH.



Conceptos clínicos

Reacción al glutamato monosódico

Una mujer sana de 30 años experimentó un comienzo súbito de cefalea, sudoración y náuseas después de comer en un restaurante oriental. Sentía debilidad y tuvo cierta sensación de hormigueo y calor en la cara y parte superior del torso. Sus síntomas cedieron al cabo de aproximadamente 30 minutos y después no tuvo más problemas. Tras visitar a su médico al día siguiente, la paciente aprendió que algunos individuos reaccionan ante alimentos que contienen concentraciones elevadas del aditivo alimentario glutamato monosódico, la sal sódica del ácido glutámico. El glutamato monosódico es un aditivo habitual que se usa para potenciar el sabor de muchos alimentos. Es una de las principales sustancias responsables del *umami* o sensación de sabor que potencia los sentidos del gusto básicos y también es responsable de las sensaciones gustativas combinadas.

Comentario

Los síntomas seudogripales que se desarrollan, previamente descritos como «síndrome del restaurante chino», se han atribuido a los efectos en el sistema nervioso central (SNC) del glutamato o su derivado, el neurotransmisor inhibitorio ácido γ -aminobutírico (GABA). Los estudios han demostrado que este fenómeno no produce daños permanentes en el SNC y que, aunque puede desencadenarse broncoespasmo en individuos con asma grave, los síntomas suelen ser breves y completamente reversibles. El glutamato monosódico sigue siendo un aditivo de uso frecuente en muchos alimentos procesados y cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA).

Papel central de la glutamina

El amoníaco se destoxifica por la incorporación a la

glutamina, y a la larga a la urea

Además del papel del glutamato como portador de grupos amino para la reacción de la GDH, el glutamato sirve como precursor de la glutamina, un proceso que consume una molécula de amoníaco. Esto es importante porque la glutamina, junto con la alanina, es un transportador clave de los grupos amino entre diversos tejidos y el hígado, y está presente en la sangre a concentraciones mayores que la mayoría de otros aminoácidos. Las tres formas del mismo esqueleto carbonado, α -cetoglutarato, glutamato y glutamina, se convierten unas en otras mediante aminotransferasas, la glutamina sintetasa, la glutaminasa y la GDH (v. [fig. 15.5](#)). Esta glutamina puede servir como tampón para la utilización del amoníaco, como fuente de amoníaco y como portadora de grupos amino. Dado que el amoníaco es muy tóxico, debe mantenerse un equilibrio entre su producción y su utilización. En la [figura 15.6](#) se muestra un resumen de las fuentes y vías que utilizan o producen amoníaco. Debe señalarse que la reacción de la GDH es reversible en condiciones fisiológicas, y que si se requieren grupos amino para la biosíntesis de aminoácidos y otros procesos biosintéticos, puede invertirse esta reacción.

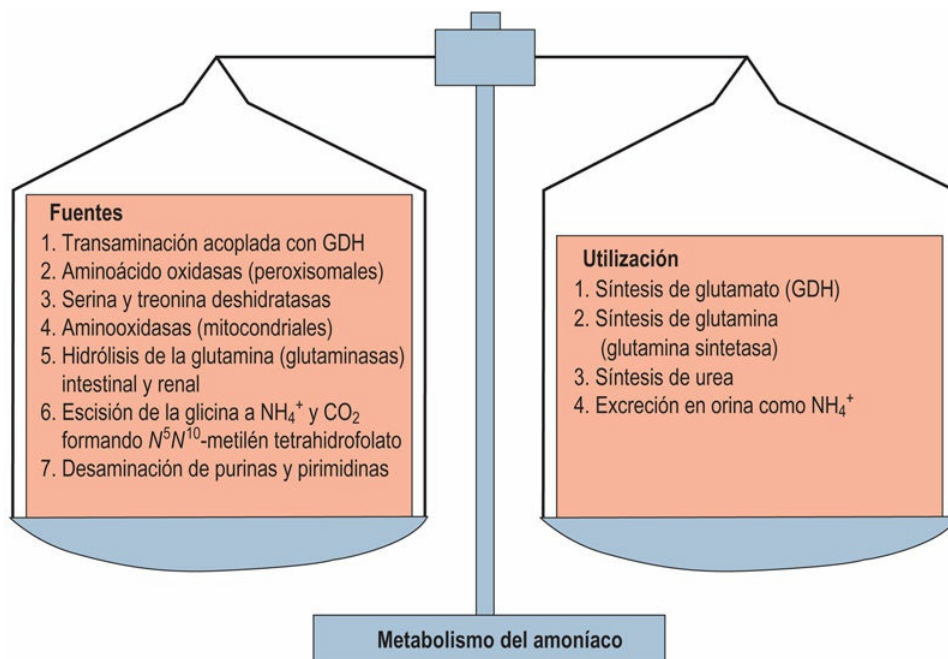


FIG. 15.6 Equilibrio en el metabolismo del amoníaco.

El equilibrio entre la producción y la utilización del amoníaco libre es crítico para el mantenimiento de la salud. Esta figura resume las fuentes y las vías que utilizan amoníaco. Aunque la mayoría de estas reacciones ocurren en muchos tejidos, la síntesis de urea y el ciclo de la urea están restringidos al hígado. La glutamina y la alanina funcionan como transportadores primarios de nitrógeno desde los tejidos periféricos al hígado.

Ciclo de la urea y su relación con el metabolismo central

El ciclo de la urea es una vía hepática para deshacerse del exceso de nitrógeno

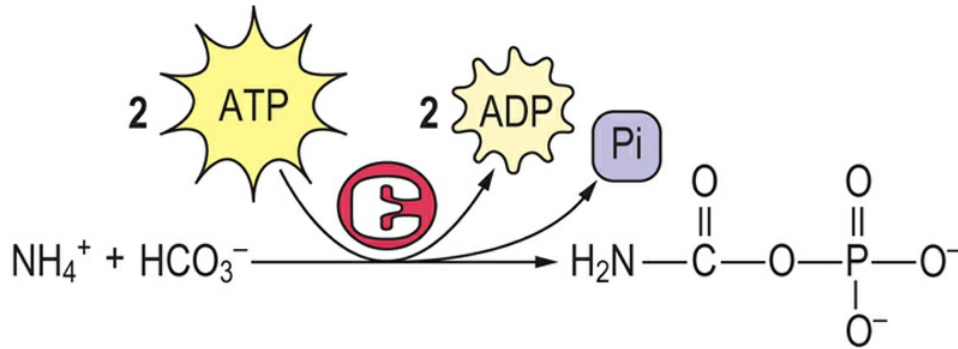
La urea es el principal producto de la excreción de nitrógeno en los seres humanos (tabla 15.2). El ciclo de la urea (v. fig. 15.4) fue el primer ciclo metabólico que estuvo bien definido; su descripción precedió a la del ciclo de los ATC. El inicio del ciclo de la urea puede considerarse la síntesis de carbamoil fosfato a partir de un ion amonio, derivado principalmente del glutamato a través de la GDH (v. fig. 15.5), y bicarbonato en las mitocondrias hepáticas. Esta reacción requiere dos moléculas de ATP y es catalizada por la **carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I)** (fig. 15.7), que se encuentra a concentraciones elevadas en la matriz mitocondrial.

Tabla 15.2

Excreción urinaria de nitrógeno

Metabolito urinario	g excretados/24 h*	Porcentaje del total
Urea	30	86
Ion amonio	0,7	2,8
Creatinina	1,0-1,8	4-5
Ácido úrico	0,5-1,0	2-3

* Valores aproximados en un hombre adulto medio.



Carbamoil fosfato sintetasa I

FIG. 15.7 Síntesis de carbamoil fosfato.

El primer nitrógeno, derivado del amoníaco, entra en el ciclo de la urea como carbamoil fosfato, sintetizado por la carbamoil fosfato sintetasa I en el hígado.

La isoenzima mitocondrial, CPS I, es inusual por el hecho de que requiere *N*-acetilglutamato como cofactor. Es una de las dos carbamoil fosfato sintetetas que desempeñan funciones fundamentales en el metabolismo. La segunda, la CPS II, se encuentra en el citosol, no requiere *N*-acetilglutamato e interviene en la biosíntesis de pirimidinas (v. [cap. 16](#)).

La **ornitina transcarbamoilasa** cataliza la condensación de carbamoil fosfato con el aminoácido **ornitina** para formar **citrulina** (v. [fig. 15.4](#) para la vía metabólica y [tabla 15.3](#) para las estructuras). A su vez, la citrulina se condensa con el aspartato para formar argininosuccinato. Este paso es catalizado por la argininosuccinato sintetasa y requiere ATP y aspartato; la reacción escinde el ATP a adenosina monofosfato (AMP) y pirofosfato inorgánico (PPi; 2 equivalentes de ATP). La formación de argininosuccinato incorpora al complejo el segundo átomo de nitrógeno destinado a urea. A su vez, el argininosuccinato es escindido por la argininosuccinasa en arginina y fumarato. La arginina producida en esta serie de reacciones es escindida seguidamente por la **arginasa**, hasta una molécula de urea y una de ornitina, completando así el ciclo. A continuación, la ornitina y el fumarato pueden reingresar en el ciclo de la urea y en el ciclo de los ATC, respectivamente, mientras que la urea se difunde a la sangre, es transportada por el riñón y excretada en la orina. El proceso neto de la ureagénesis se resume en la [tabla 15.4](#).

Tabla 15.3

Enzimas del ciclo de la urea

Enzima	Reacción catalizada	Comentarios	Producto de la reacción
Carbamoil fosfato sintetasa	Formación de carbamoil fosfato a partir de amoníaco y CO ₂	Fija el amoníaco liberado a partir de los aminoácidos, utiliza 2 ATP, localizada en la mitocondria , su deficiencia ocasiona concentraciones elevadas de amoníaco en sangre y su toxicidad relacionada	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O}^- \end{array}$ <p>carbamoil fosfato</p>
Ornitina transcarbamoilasa	Formación de citrulina a partir de ornitina y carbamoil fosfato	Libera P _i , un ejemplo de una transferasa localizada en la mitocondria , su deficiencia ocasiona concentraciones elevadas de amoníaco y de ácido orótico en sangre, puesto que el carbamoil fosfato es desviado hacia la síntesis de pirimidina	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \quad \text{NH}_3^+ \\ \parallel \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \text{citrulina} \end{array}$
Argininosuccinato sintetasa	Formación de argininosuccinato a partir de la citrulina y del aspartato	Requiere ATP, que se escinde en AMP + PP _i , un ejemplo de una ligasa, localizada en el citósol , su deficiencia conduce a concentraciones elevadas de amoníaco y de citrulina en sangre	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \text{argininosuccinato} \end{array}$
Argininosuccinasa	Escisión del argininosuccinato a arginina y fumarato	Un ejemplo de una liasa, localizada en el citósol , la deficiencia conduce a concentraciones elevadas de amoníaco y de citrulina en sangre	$\begin{array}{c} \text{}^- \text{OOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}^- \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_3^+ \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \text{fumarato} + \text{arginina} \end{array}$
Arginasa	Escisión de la arginina a ornitina y urea	Un ejemplo de una hidrolasa, localizada en el citósol y primariamente en el hígado, su deficiencia conduce a un incremento moderado del amoníaco en sangre y a elevadas concentraciones de	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \text{urea} + \text{ornitina} \end{array}$

		arginina en sangre; la urea es excretada y la ornitina vuelve a entrar en el ciclo de la urea	
--	--	---	--

Cinco enzimas catalizan el ciclo de la urea en el hígado. La primera enzima, CPS I, que fija el NH_4^+ como carbamoil fosfato, es la enzima reguladora y es sensible al efector alostérico, *N*-acetilglutamato.

Tabla 15.4

Síntesis de urea

Reacciones de las que consta la síntesis de la urea	
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 2 \text{ATP}$	→ Carbamoil fosfato + 2 ADP + Pi
Carbamoil fosfato + ornitina	→ Citrulina + Pi
Citrulina + aspartato + ATP	→ Argininosuccinato + AMP + PPi
Argininosuccinato	→ Arginina + fumarato
Arginina	→ Urea + ornitina
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 3 \text{ATP} + \text{aspartato}$	→ Urea + 2 ADP + AMP + 2 Pi + PPi + fumarato

El ciclo de la urea se distribuye entre la matriz mitocondrial y el citoplasma

Los dos primeros pasos del ciclo de la urea tienen lugar en la mitocondria. La citrulina que se forma en la mitocondria se desplaza después al citoplasma mediante un sistema de transporte pasivo específico. El ciclo se completa en el citoplasma con la liberación de urea a partir de la arginina y la regeneración de ornitina. La ornitina se transporta de nuevo de vuelta a través de la membrana mitocondrial para continuar el ciclo. Los carbonos procedentes del fumarato, liberados en el paso catalizado por la argininosuccinasa, también pueden reingresar en la mitocondria y ser reciclados a través de enzimas del ciclo de los ATC, hasta oxalacetato y, finalmente, a aspartato (fig. 15.8), completando así la segunda parte del ciclo de la urea. La síntesis de urea tiene lugar casi exclusivamente en el hígado y, aunque la arginasa se ha encontrado en otros tejidos,

probablemente su papel se relacione de forma más estrecha con los requerimientos de ornitina para la síntesis de poliaminas, que con la producción de urea.

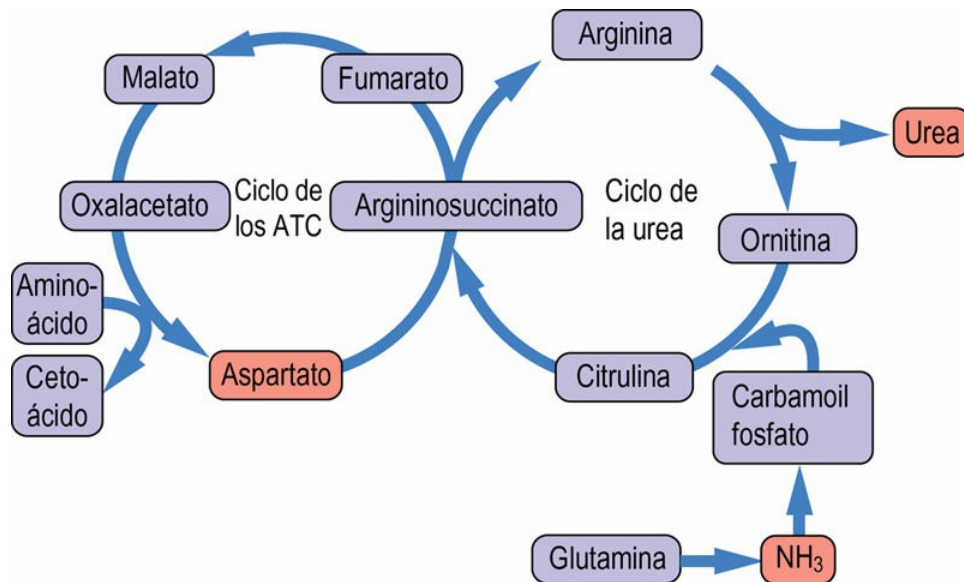


FIG. 15.8 Ciclos de los ácidos tricarboxílicos y de la urea. El análisis del ciclo de la urea revela que en realidad se compone de dos ciclos: el flujo de carbono se divide entre el proceso sintético primario de urea y el reciclaje de fumarato a aspartato; el último ciclo ocurre en las mitocondrias e implica partes del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) y una aminotransferasa.



Conceptos avanzados

Síntesis de carbamoil fosfato

La carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I) se encuentra en las mitocondrias y principalmente en el hígado; una segunda enzima, la CPS II, se halla en el citosol y en casi todos los tejidos. Aunque el producto de ambas enzimas es el mismo, esto es, el carbamoil fosfato, las enzimas derivan de genes diferentes y funcionan en la ureagénesis (CPS I) o en la biosíntesis de pirimidinas (CPS II), respectivamente. Diferencias adicionales entre las dos enzimas son su fuente de nitrógeno (NH₃ para CPS I; glutamina para CPS II) y su

requerimiento de *N*-acetilglutamato (requerido por CPS I pero no por CPS II). En circunstancias normales, las CPS I y II funcionan de forma independiente y en diferentes compartimentos celulares; sin embargo, cuando el ciclo de la urea está bloqueado (p. ej., como consecuencia de una deficiencia en ornitina transcarbamoilasa), el carbamoil fosfato mitocondrial acumulado se derrama en el compartimento citosólico y puede estimular la síntesis de pirimidina en exceso, resultando en un aumento de ácido orótico en la sangre y en la orina.



Conceptos avanzados

Encefalopatía por amoníaco

Los mecanismos de la toxicidad del amoníaco, y en particular, la encefalopatía, no están bien definidos. Sin embargo, está claro que cuando su concentración aumenta en la sangre y otros líquidos biológicos, el amoníaco difunde al interior de las células y a través de la barrera hematoencefálica. El incremento de amoníaco causa un aumento de la síntesis de glutamato a partir del α -cetoglutarato y un aumento de la síntesis de glutamina. Aunque se trata de una reacción normal de detoxificación en las células, cuando las concentraciones de amoníaco se incrementan de manera significativa, el aporte de α -cetoglutarato a las células del SNC puede agotarse, ocasionando una inhibición del ciclo de los ATC y una reducción en la producción de ATP. Pueden existir mecanismos adicionales que expliquen el extraño comportamiento observado en individuos con concentraciones elevadas de amoníaco en sangre. Las modificaciones del glutamato o de su derivado, el ácido γ -aminobutírico (GABA), pueden contribuir a los efectos en el SNC.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Parkinson

Un hombre de 60 años, por lo demás sano, empezó a notar un

temblor ocasional en el brazo izquierdo cuando se relajaba viendo la televisión. También notó un calambre muscular ocasional en la pierna izquierda, y su esposa observó que ocasionalmente entraba en un estado como de trance. La exploración física completa y la consulta con un neurólogo confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Se le prescribió una medicación que contenía L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). La L-DOPA es un precursor del neurotransmisor dopamina, mientras que la monoaminoxidasa es la enzima responsable de la desaminación oxidativa y degradación de la dopamina. Sus síntomas mejoraron inmediatamente, pero de forma gradual experimentó efectos secundarios significativos por la medicación, como movimientos involuntarios y trastornos del comportamiento o del estado de ánimo.

Comentario

La enfermedad de Parkinson está causada por la muerte de las células productoras de dopamina en la sustancia negra y en el *locus coeruleus*. Aunque la medicación puede reducir los síntomas de forma considerable, la enfermedad es progresiva y puede dar lugar a incapacidad grave. Los agonistas dopaminérgicos a menudo tienen efectos colaterales y también un efecto limitado sobre el temblor, así que se aplican otros tratamientos como la estimulación cerebral profunda o la ablación en casos seleccionados. La monoaminoxidasa también interviene en la desaminación de otras aminas en el cerebro, de forma que los MAO tienen numerosos efectos secundarios indeseados. El trasplante de tejido fetal dopaminérgico en el cerebro sigue siendo un tratamiento experimental controvertido en este momento.

Regulación del ciclo de la urea

El N-acetilglutamato (e, indirectamente, la arginina) es un regulador alostérico esencial del ciclo de la urea

El ciclo de la urea está regulado en parte por el control de la

concentración de **N-acetilglutamato**, un activador alostérico esencial de la CPS I. La arginina es un activador alostérico de la N-acetilglutamato sintasa y también es una fuente de ornitina (a través de la arginasa) para el ciclo de la urea. Las concentraciones de las enzimas del ciclo de la urea también aumentan o disminuyen en respuesta a una dieta con mucha o poca proteína. Durante la acidosis, la síntesis y la excreción de urea disminuyen y aumenta la excreción de NH_4^+ como mecanismo para excretar protones en la orina. A pesar de no conocerse del todo los detalles de esta compleja regulación, está clara la participación de mecanismos tanto alostéricos como genéticos. Finalmente, debe destacarse que, durante el ayuno, las proteínas se descomponen a aminoácidos libres que se utilizan para la gluconeogénesis. El incremento en la degradación proteica durante el ayuno ocasiona un aumento en la síntesis y excreción de urea, lo que constituye un mecanismo para deshacerse del nitrógeno liberado.

Los defectos en cualquiera de las enzimas del ciclo de la urea tienen consecuencias graves. Los niños que nacen con defectos en alguna de las primeras cuatro enzimas de esta vía pueden parecer normales al nacer, pero rápidamente se vuelven letárgicos, pierden temperatura corporal y a menudo presentan dificultad respiratoria. Las concentraciones sanguíneas de amoníaco aumentan con rapidez y a continuación aparece edema cerebral. Los síntomas son más graves cuando están afectados los primeros pasos del ciclo. Sin embargo, un defecto en cualquiera de las enzimas de esta vía es un problema serio que puede causar hiperamonemia y conducir rápidamente a edema del sistema nervioso central (SNC), coma y muerte. El defecto más común del ciclo de la urea es el de ornitina transcarbamoilasa y muestra un patrón hereditario ligado al cromosoma X. Los demás defectos conocidos asociados con el ciclo de la urea son autosómicos recesivos. La deficiencia de arginasa, la última enzima del ciclo, da lugar a síntomas menos graves, pero con todo se caracteriza por el aumento de las concentraciones de arginina en sangre y al menos un aumento moderado de amoníaco en sangre. En individuos con concentraciones elevadas de amoníaco en sangre debe practicarse hemodiálisis, a menudo seguida de la administración intravenosa de

benzoato sódico y fenilacetato.



Aplicaciones clínicas

Pruebas de cribado de defectos metabólicos de los aminoácidos en recién nacidos

En la actualidad, en la mayoría de los países más desarrollados se recoge sistemáticamente una gota de sangre de los recién nacidos sobre un papel de filtro, para analizarla en busca de una serie de compuestos que son marcadores de enfermedades metabólicas hereditarias. El número de marcadores investigado puede variar según los diferentes estados dentro de Estados Unidos, pero en general oscila entre 10 y 30. Dada la necesidad de un cribado rápido, de un tamaño de muestra pequeño y de un coste limitado, la metodología antigua está siendo rápidamente reemplazada por tecnología que utiliza cromatografía de gases o líquida con espectrometría de masas para medir las concentraciones de múltiples marcadores simultáneamente. La velocidad de esta tecnología **metabolómica** y su elevada capacidad para generar resultados permite una detección rápida de 20 marcadores o más a partir de gotas secas de sangre y así se puede identificar a lactantes que son víctimas potenciales de estos errores congénitos del metabolismo. Esta tecnología también se aplica a los análisis de las muestras de orina.



Conceptos clínicos

Hiperamoniemia hereditaria

Una madre acudió a la consulta del pediatra con su hija de 5 meses. La niña estaba aparentemente sana excepto por episodios periódicos de vómitos e incapacidad para ganar peso. La madre también refería que su hija oscilaba entre períodos de irritabilidad y letargo. La exploración y los resultados de los análisis revelaron un electroencefalograma anormal, un aumento considerable de

la concentración de amoníaco en plasma (323 mmol/l [550 mg/dl]; intervalo normal, 15-88 mmol/l, 25-150 mg/dl) y una concentración de glutamina superior a la normal, pero concentraciones bajas de citrulina. En su orina se detectó orotato, el precursor del nucleótido pirimidina.

Comentario

Se ingresó a la niña en el hospital y se la trató con benzoato y fenilacetato por vía intravenosa junto con arginina. El benzoato y el fenilacetato son metabolizados a conjugados de glicina y de glutamato, que son excretados en la orina junto con su contenido de nitrógeno. La arginina estimula la actividad residual del ciclo de la urea. La lactante mejoró rápidamente y recibió el alta con una dieta baja en proteínas con suplementos de arginina. La biopsia hepática posterior indicó que su actividad hepática de ornitina transcarbamoilasa era de aproximadamente el 10% de la normal.

Concepto de balance nitrogenado

Se mantiene un equilibrio cuidadoso entre la ingestión y la secreción de nitrógeno

Dado que no hay una forma significativa de almacenamiento de nitrógeno o de compuestos amino en los seres humanos, el metabolismo del nitrógeno es bastante dinámico. En una dieta sana promedio, el contenido de proteína excede la cantidad requerida para suministrar aminoácidos esenciales y no esenciales para la síntesis proteica, y la cantidad de nitrógeno excretado es aproximadamente igual que la ingerida. Se dice que este adulto sano está «en balance nitrogenado neutro». Cuando es necesario aumentar la síntesis proteica, como ocurre en la recuperación de un traumatismo o en un niño que crece rápidamente, se utilizan aminoácidos para la síntesis de nuevas proteínas y la cantidad de nitrógeno excretado es menor de la que se consume en la dieta; el individuo presentará un «balance nitrogenado positivo». Lo contrario ocurre en la malnutrición proteica: a causa de la necesidad de sintetizar proteínas corporales esenciales,

otras proteínas, y en particular las del músculo, se degradan y se pierde más nitrógeno del que se consume en la dieta. Se dice que dicho individuo presenta un «balance nitrogenado negativo». El ayuno, la inanición y la diabetes mal controlada también se caracterizan por un balance nitrogenado negativo, ya que las proteínas corporales se degradan a aminoácidos y sus esqueletos carbonados se utilizan en la gluconeogénesis. El concepto de balance nitrogenado es clínicamente importante porque indica el recambio continuo en el cuerpo humano normal de los aminoácidos y las proteínas (v. [cap. 22](#)).

Metabolismo del esqueleto carbonado de los aminoácidos

El metabolismo de los aminoácidos establece conexiones con el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos

Cuando se examina el metabolismo de los esqueletos carbonados de los 20 aminoácidos comunes, se observa una interconexión obvia con el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Prácticamente todos los carbonos pueden convertirse en intermediarios de la vía glucolítica, del ciclo de los ATC o del metabolismo lipídico. El primer paso en este proceso es la transferencia del grupo α -amino por transaminación a α -cetoglutarato u oxalacetato, suministrando glutamato y aspartato, las fuentes de átomos de nitrógeno del ciclo de la urea (fig. 15.9). La única excepción a esto es la lisina, que no sufre transaminación. Aunque los detalles de esta vía varían para los diversos aminoácidos, la regla general es que hay una pérdida del grupo amino, seguida del metabolismo directo en una vía central (glucólisis, ciclo de los ATC o metabolismo de los cuerpos cetónicos), o una o más conversiones intermediarias para suministrar un metabolito en una de las vías centrales. Ejemplos de aminoácidos que siguen el primer esquema son alanina, glutamato y aspartato, que proporcionan piruvato, α -cetoglutarato y oxalacetato, respectivamente. Los aminoácidos de cadena ramificada, leucina, valina e isoleucina, y los aminoácidos aromáticos, tirosina, triptófano y fenilalanina son ejemplos del último esquema, más complejo.

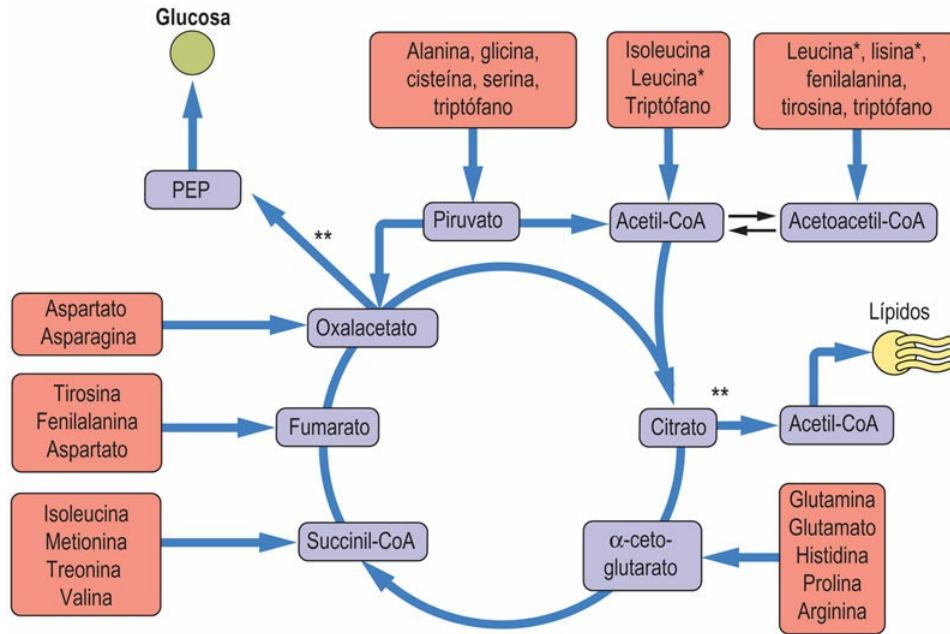


FIG. 15.9 Metabolismo de los aminoácidos y vías metabólicas centrales.

Esta figura resume las interacciones entre el metabolismo de los aminoácidos y las vías metabólicas centrales. *Los aminoácidos marcados con un asterisco son solo cetogénicos. PEP, fosfoenolpiruvato. **Obsérvese que, además de proporcionar energía, los carbonos procedentes de los aminoácidos pueden originar glucosa y ácidos grasos por la vía del oxalacetato y del citrato, respectivamente.

Los aminoácidos pueden ser glucogénicos o cetogénicos

Según el punto en el que los carbonos de un aminoácido entran en el metabolismo central, dicho aminoácido puede considerarse **glucogénico** o **cetogénico**, es decir, en posesión de la capacidad de aumentar las concentraciones de glucosa o de cuerpos cetónicos, respectivamente, cuando se alimenta con él a un animal. Los aminoácidos que introducen carbonos en el ciclo de los ATC a la altura del α -cetoglutarato, el succinil-CoA, el fumarato o el oxalacetato, y los que producen piruvato pueden ocasionar, todos ellos, un aumento en la síntesis neta de glucosa mediante la gluconeogénesis, y por ello se denominan glucogénicos. Los aminoácidos que proporcionan carbonos al metabolismo central a la

altura del acetyl-CoA o en el acetoacetyl-CoA se consideran cetogénicos. A causa de la naturaleza del ciclo de los ATC, no puede haber un flujo neto de carbonos entre acetato o su equivalente (p. ej., butirato o acetoacetato) desde los aminoácidos cetogénicos a glucosa a través de la gluconeogénesis (v. [caps. 10 y 12](#)).



Conceptos clínicos

Homocistinuria

Un hombre de 21 años ingresó en el hospital tras un episodio de pérdida del habla y debilidad acusada en el lado derecho del cuerpo. El diagnóstico fue de ictus isquémico; se le administró terapia anticoagulante y su estado mejoró. Los resultados de los análisis indicaban concentraciones sustancialmente elevadas de homocisteína en sangre. El paciente mostró una recuperación significativa y se le dio de alta con una dieta modificada junto con suplementos de vitamina B₆, ácido fólico y vitamina B₁₂.

Comentario

La homocistinuria es una afección autosómica recesiva relativamente infrecuente (1 de cada 200.000 nacimientos) que da lugar a diversos síntomas, entre ellos retraso mental, problemas visuales e ictus trombótico y coronariopatía a una edad temprana. Esta afección está causada por la falta de una enzima que cataliza la transferencia de sulfuro de la homocisteína a la serina, dando lugar a la cisteína. Algunos de estos pacientes mejoran con suplementos vitamínicos. Los estudios de prevalencia y retrospectivos sugieren que incluso concentraciones moderadamente elevadas de homocisteína pueden correlacionarse con un aumento en la incidencia de cardiopatía e ictus, pero aún no se ha determinado si la disminución de las concentraciones de homocisteína puede reducir el desarrollo de estas graves enfermedades.

Varios aminoácidos, sobre todo los que poseen estructuras más

complejas o aromáticas, pueden generar fragmentos tanto glucogénicos como cetogénicos (v. [fig. 15.9](#)). Solo los aminoácidos leucina y lisina se consideran exclusivamente cetogénicos y, dado el complejo metabolismo de la lisina y la falta de capacidad de experimentar transaminación, algunos autores no la consideran exclusivamente cetogénica. Esta clasificación puede resumirse como sigue:

- **Aminoácidos glucogénicos:** alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, metionina, prolina, serina, valina.
- **Aminoácidos cetogénicos:** leucina, lisina.
- **Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos:** isoleucina, fenilalanina, treonina, triptófano, tirosina.

Metabolismo del esqueleto carbonado de aminoácidos específicos

Los 20 aminoácidos son metabolizados por vías complejas a varios productos intermediarios en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos

La alanina, el aspartato y el glutamato son ejemplos de aminoácidos glucogénicos. En cada caso, ya sea mediante transaminación o desaminación oxidativa, el α -cetoácido resultante es un precursor directo del oxalacetato a través de vías metabólicas centrales. El oxalacetato puede convertirse en fosfoenolpiruvato y posteriormente en glucosa por vía de la gluconeogénesis. Otros aminoácidos glucogénicos alcanzan el ciclo de los ATC o los intermediarios metabólicos relacionados a través de diferentes pasos, tras la eliminación de los grupos amino ([fig. 15.10](#)).

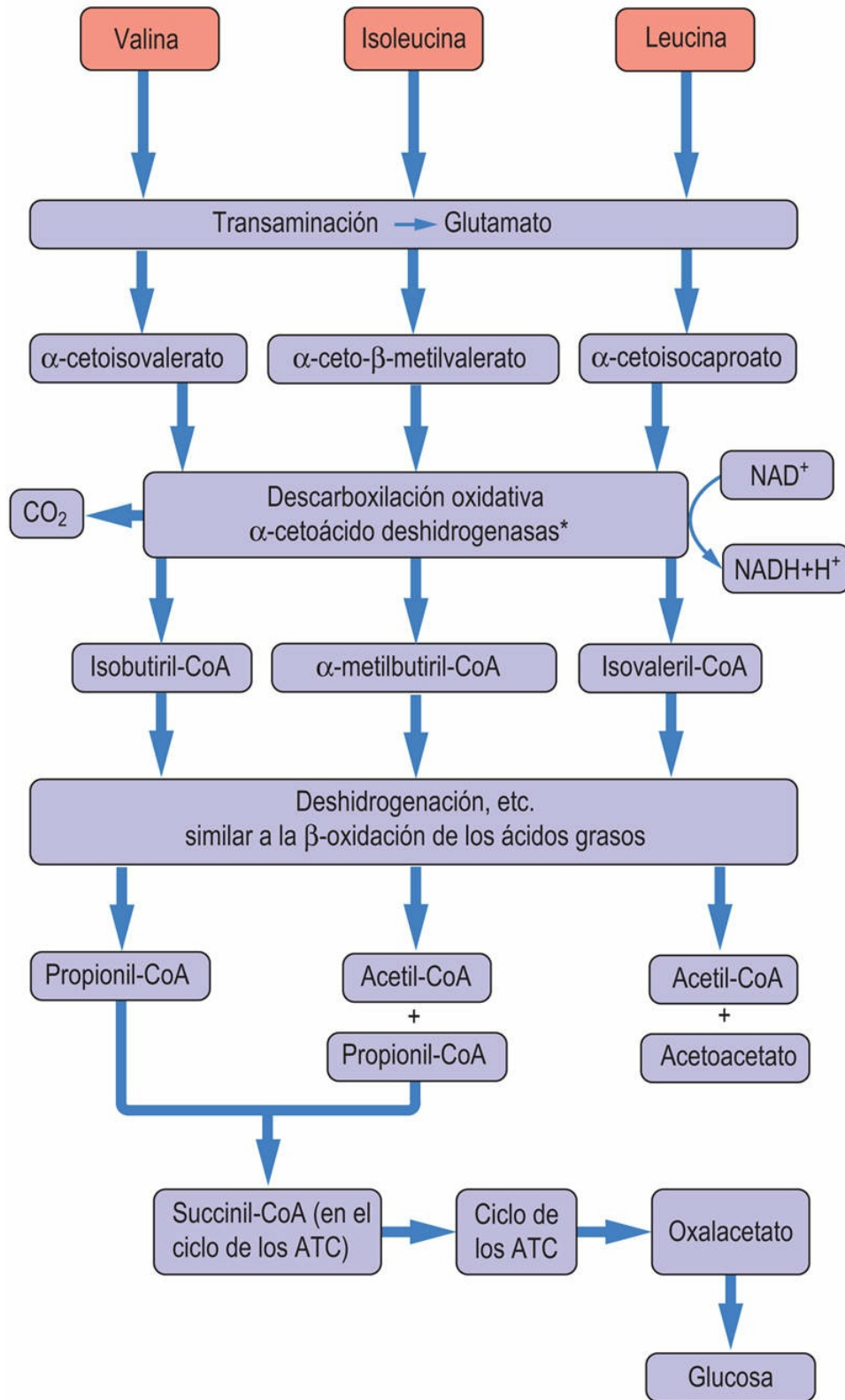


FIG. 15.10 Degradación de los aminoácidos de cadena ramificada.

El metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada produce

acetil-CoA y acetoacetato. En el caso de la valina y la isoleucina, el propionil-CoA se produce y se metaboliza en dos pasos hasta succinil-CoA (v. [fig. 11.5](#)). *Las deshidrogenasas de los aminoácidos de cadena ramificada se relacionan estructuralmente con la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa y utilizan los cofactores pirofosfato de tiamina, ácido lipoico, FAD, NAD⁺ y CoA.

La leucina es un ejemplo de aminoácido cetogénico. Su catabolismo empieza con la transaminación para producir 2-cetoisocaproato. El metabolismo del 2-cetoisocaproato requiere la descarboxilación oxidativa por un complejo deshidrogenasa para generar isovaleril-CoA. El posterior metabolismo del isovaleril-CoA conduce a la formación de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, un precursor tanto del acetil-CoA como de los cuerpos cetónicos. El metabolismo de la leucina y de los otros aminoácidos ramificados se resume en la [figura 15.10](#). Obsérvese que el propionil-CoA, derivado tanto de la degradación de los aminoácidos como del metabolismo de los ácidos grasos de cadena impar, acaba convirtiéndose en succinil-CoA (v. [fig. 11.5](#)) y podría contribuir a la gluconeogénesis.

El triptófano es un buen ejemplo de un aminoácido que genera tanto precursores glucogénicos como cetogénicos. Después de la división de su anillo heterocíclico y de una compleja serie de reacciones, el núcleo de la estructura del aminoácido se libera como alanina (un precursor glucogénico), mientras que el resto de carbonos se convierten finalmente en glutaril-CoA (un precursor cetogénico). La [figura 15.11](#) resume los puntos clave del catabolismo de los aminoácidos aromáticos.

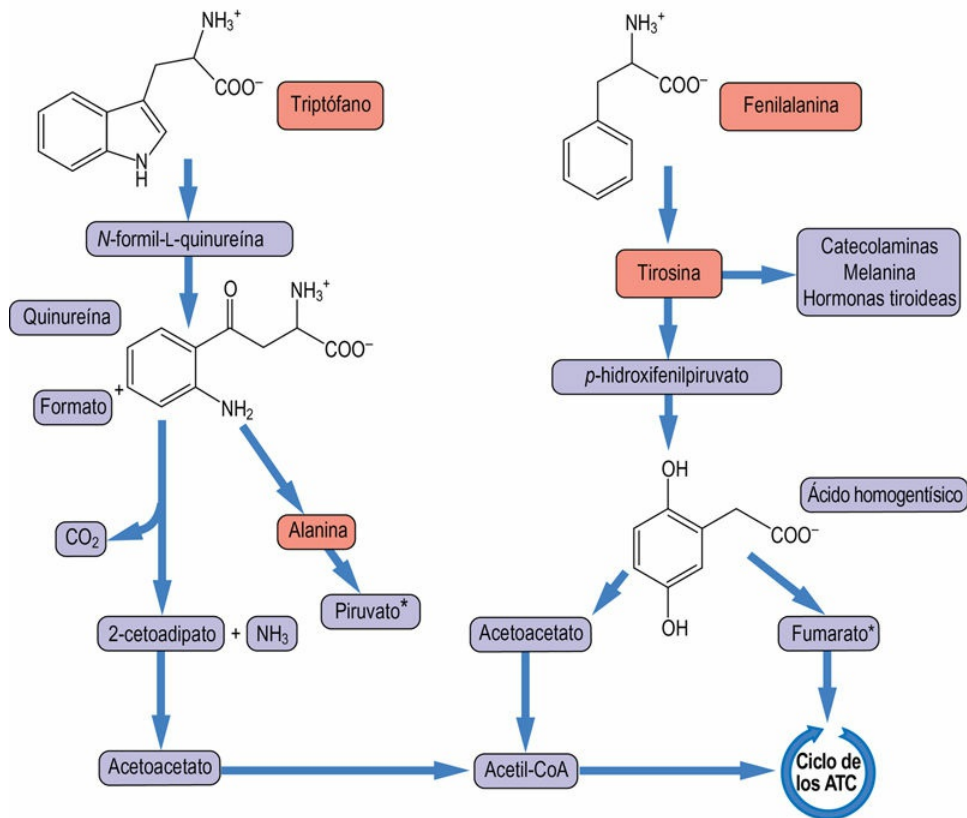


FIG. 15.11 Catabolismo de los aminoácidos aromáticos.

Esta figura resume el catabolismo de los aminoácidos aromáticos e ilustra las vías que dan lugar a precursores cetogénicos y glucogénicos derivados de la tirosina y el triptófano. *El piruvato y el fumarato pueden dar lugar a la síntesis neta de glucosa. Constituyen las porciones gluconeogénicas del metabolismo de estos aminoácidos.



Conceptos clínicos

Histamina, antihistamínicos y alergia

Un niño de 8 años fue remitido a la clínica de alergias por brotes repetidos de eccema con prurito intenso, sin otros problemas de salud. El tratamiento previo había consistido en antihistamínicos que le aliviaban un poco, pero que no impedían la recurrencia del problema. Después de someterlo a numerosas pruebas, se observó que presentaba una reacción alérgica marginalmente positiva a la caspa de perros y gatos y a los ácaros, siendo fuertemente positiva frente a los tomates. Al examinar su dieta (le gustaban mucho la pizza

y los espaguetis con salsa de tomate) se observó una correlación entre sus brotes de eccema con el consumo de productos que contenían tomate. Se instauró una modificación de la dieta para evitar la respuesta alérgica a estos productos e inmediatamente se apreció una disminución de la frecuencia de sus síntomas, los cuales fueron controlados mejor con antihistamínicos por vía oral junto con el uso ocasional de cremas de corticoides tópicos.

Este es un buen ejemplo de la importancia de la realización de pruebas de alergia apropiadas y de los antihistamínicos en el tratamiento de las reacciones alérgicas. Esta clase de medicación (de la que hay numerosos productos disponibles) actúa interfiriendo la interacción de la histamina con su receptor o inhibiendo la producción de histamina a partir de su precursor, el aminoácido histidina.

Biosíntesis de los aminoácidos

La evolución ha dejado a nuestra especie sin la capacidad de sintetizar casi la mitad de los aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas y de otras biomoléculas

Los seres humanos utilizan 20 aminoácidos para construir péptidos y proteínas esenciales para muchas funciones de sus células. La biosíntesis de los aminoácidos implica la síntesis de esqueletos carbonados de los correspondientes α -cetoácidos, seguida de la adición del grupo amino mediante transaminación. Sin embargo, los seres humanos son capaces de llevar a cabo la biosíntesis de esqueletos carbonados de solo la mitad aproximadamente de estos α -cetoácidos en cantidades suficientes. Los aminoácidos que no podemos sintetizar se denominan **aminoácidos esenciales** y deben estar en la dieta. Mientras que casi todos los aminoácidos pueden clasificarse como claramente esenciales o no esenciales a partir de los estudios experimentales de la dieta, unos pocos requieren una calificación adicional. Por ejemplo, aunque la cisteína generalmente no se considera un aminoácido esencial porque puede derivarse del aminoácido no esencial serina, su azufre debe proceder del aminoácido esencial o requerido metionina. De forma similar, el aminoácido tirosina no es necesario en la dieta, dado que puede derivarse de un aminoácido esencial, la fenilalanina. Esta relación entre la fenilalanina y la tirosina se comenta después al considerar la enfermedad hereditaria fenilcetonuria. Aunque la arginina puede sintetizarse como un intermediario del ciclo de la urea para cubrir las necesidades de un adulto sano, en los niños en período de crecimiento y en los individuos convalecientes de un traumatismo se considera un aminoácido esencial. Las [tablas 15.5](#) y [15.6](#) enumeran los aminoácidos esenciales y no esenciales y el origen del esqueleto carbonado en el caso de los que no se requieren en la dieta.

Tabla 15.5

Orígenes de los aminoácidos no esenciales

Aminoácido	Origen
Alanina	A partir del piruvato, vía transaminación
Ácido aspártico, asparagina, arginina, ácido glutámico, glutamina, prolina	A partir de intermediarios del ciclo del ácido cítrico
Serina	A partir del 3-fosfoglicerato (glucólisis)
Glicina	A partir de la serina
Cisteína*	A partir de la serina; requiere azufre derivado de la metionina
Tirosina*	Derivada de la fenilalanina por hidroxilación

* Estos son ejemplos de aminoácidos no esenciales que dependen de unas cantidades adecuadas de un aminoácido esencial.

Tabla 15.6

Aminoácidos esenciales de la dieta

Nemotecnia	Aminoácido*	Notas o comentarios
P	Fenilalanina	Requerida en la dieta también como precursor de la tirosina
V	Valina	Uno de los tres aminoácidos de cadena ramificada
T	Treonina	Metabolizada como un aminoácido de cadena ramificada
T	Triptófano	Su cadena lateral heterocíclica compleja no puede ser sintetizada por los seres humanos
I	Isoleucina	Uno de los tres aminoácidos de cadena ramificada
M	Metionina	Proporciona el azufre para la cisteína y participa como donante de metilo en el metabolismo; la homocisteína es reciclada
H	Histidina	Su cadena lateral heterocíclica no puede ser sintetizada por los seres humanos
A	Arginina	Mientras que la arginina puede derivar de la ornitina en el ciclo de la urea en cantidades suficientes como para satisfacer las necesidades de los adultos, los animales en fase de crecimiento la necesitan en la dieta
L	Leucina	Un aminoácido cetogénico puro
L	Lisina	No experimenta transaminación directa

* La regla nemotécnica PVT TIM HALL es útil para recordar los nombres de los aminoácidos esenciales.

Los aminoácidos son precursores de numerosos compuestos esenciales

Además de su papel como unidades estructurales para los péptidos y las proteínas, los aminoácidos son precursores de una serie de neurotransmisores, hormonas, mediadores de la inflamación y moléculas transportadoras y efectoras (tabla 15.7). Ejemplos de ello son la histidina, que es precursora de la histamina (mediador de la inflamación liberado desde los mastocitos y los linfocitos), así como el glutamato, la glicina y el aspartato, que son neurotransmisores. Otros ejemplos son el ácido γ -aminobutírico (GABA), que procede del glutamato, y la tirosina, que deriva de la fenilalanina. La tirosina es el precursor de los neurotransmisores 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), dopamina y adrenalina, las hormonas tiroideas triyodotironina y tiroxina, y la melanina.

Tabla 15.7

Ejemplos de aminoácidos como moléculas efectoras o precursoras

Aminoácido	Molécula efectora o grupo prostético
Arginina	Precursor inmediato de la urea, precursor del óxido nítrico
Aspartato	Neurotransmisor excitador
Glicina	Neurotransmisor inhibidor; precursor del hemo
Glutamato	Neurotransmisor excitador; precursor del γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor
Histidina	Precursor de la histamina, un mediador de la inflamación y un neurotransmisor
Triptófano	Precursor de la serotonina, un potente estimulador de la contracción del músculo liso; precursor de la melatonina, un regulador del ritmo circadiano
Tirosina	Precursor de hormonas y neurotransmisores, catecolaminas, dopamina, adrenalina y noradrenalina, tiroxina

Enfermedades hereditarias del metabolismo de los aminoácidos

Además de las deficiencias en el ciclo de la urea, los defectos específicos en el metabolismo de los esqueletos carbonados de diversos aminoácidos estaban entre las primeras enfermedades que se asociaron con patrones simples de herencia. Estas observaciones dieron lugar al concepto de las bases genéticas de las enfermedades metabólicas heredadas, también conocidas como **errores innatos del metabolismo**. Garrod consideró varias enfermedades que parecían heredarse con un patrón mendeliano y propuso una correlación entre dichas alteraciones y genes específicos en que la enfermedad podía ser dominante o recesiva. En la actualidad se han identificado docenas de errores innatos del metabolismo y para muchos de ellos se ha identificado el defecto molecular. Aquí se comentan con cierto grado de detalle tres errores congénitos clásicos del metabolismo que afectan a aminoácidos.

Fenilcetonuria

La forma común de la fenilcetonuria es el resultado de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. La hidroxilación de la fenilalanina es un paso necesario para la degradación normal del esqueleto carbonado de este aminoácido y también en la síntesis de tirosina ([fig. 15.12](#)). Cuando no se trata, este defecto metabólico da lugar a una excreción urinaria excesiva de fenilpiruvato y fenilacetato, y produce retraso mental profundo. Además, los individuos con fenilcetonuria tienden a mostrar una pigmentación cutánea muy clara, una marcha, bipedestación y sedestación no habituales y una elevada frecuencia de epilepsia. En Estados Unidos, este defecto autosómico recesivo se da en aproximadamente 1 de cada 30.000 nacidos vivos. A causa de su frecuencia y por la posibilidad de prevenir las consecuencias más graves del defecto con una dieta baja en fenilalanina, en los recién nacidos de la mayoría de los países desarrollados se mide de forma

habitual la concentración sanguínea de fenilalanina.

Afortunadamente, con la detección precoz y siguiendo una dieta restringida en fenilalanina, pero complementada con tirosina, se puede evitar la mayor parte del retraso mental. Las madres homocigotas para este defecto tienen una probabilidad muy elevada de tener niños con defectos congénitos y retraso mental, a menos que su concentración sanguínea de fenilalanina pueda controlarse con dieta. El feto en desarrollo es muy sensible a los efectos tóxicos de las concentraciones maternas elevadas de fenilalanina y fenilcetonas relacionadas. No todas las hiperfenilalaninemias son consecuencia de un defecto en la fenilalanina hidroxilasa. En algunos casos, hay un defecto en la biosíntesis o en la reducción de un cofactor tetrahidrobiopterina necesario.

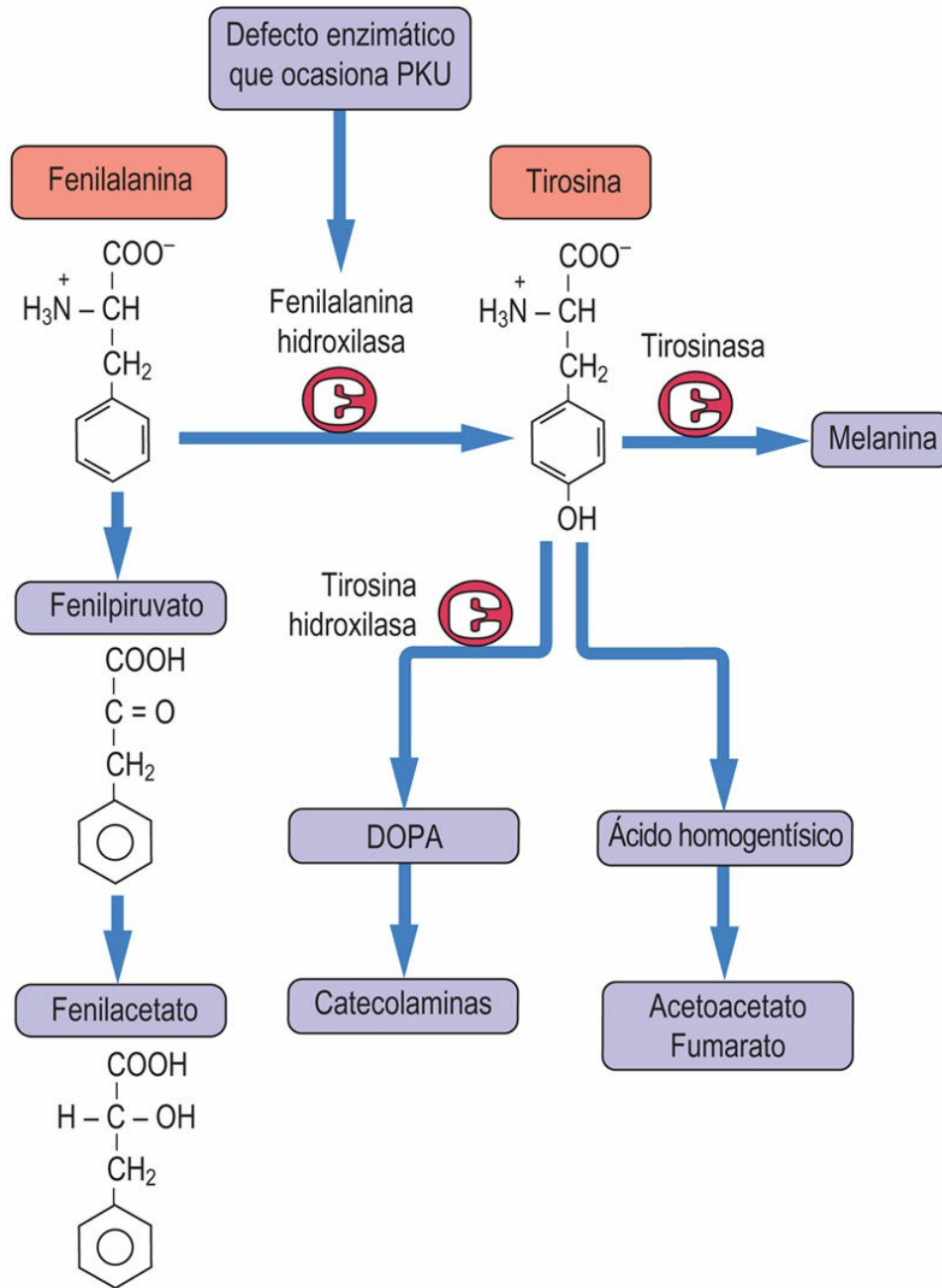


FIG. 15.12 Degradación de la fenilalanina.

Para entrar en el metabolismo normal, la fenilalanina debe hidrolizarse mediante la fenilalanina hidroxilasa. Un defecto en esta enzima da lugar a fenilcetonuria (PKU). La tirosina es un precursor del acetyl-CoA y del fumarato, de las hormonas catecolaminas, del neurotransmisor dopamina y del pigmento melanina. DOPA, dihidroxifenilalanina.



Albinismo

Un lactante a término, nacido de una madre y un padre sanos, mostraba una acusada falta de pigmentación. El lactante, que por otra parte parecía sano, tenía los ojos azules y el pelo muy rubio, casi blanco. Se confirmó que la falta de pigmentación era un albinismo clásico en base a los antecedentes familiares y a la detección de la carencia de la enzima tirosinasa, responsable de la hidroxilación en dos pasos de la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA) y subsiguiente oxidación a una quinona, precursora de melanina en los melanocitos.

Comentario

La causa principal del albinismo es un defecto homocigótico en la tirosinasa o en una proteína P accesoria. Una enzima distinta productora de DOPA, la tirosina hidroxilasa, interviene en la biosíntesis de las catecolaminas neurotransmisoras, de manera que los albinos no parecen tener alteraciones neurológicas. Sin embargo, como resultado de su falta de pigmentación, son muy sensibles al daño por la luz solar, y deben tomar precauciones contra la radiación ultravioleta del sol. Los albinos suelen ser muy sensibles a la luz brillante. A pesar de la falta de pigmentación, tienen una vista normal, ya que los pigmentos retinianos proceden de los carotenos (vitamina A), y no de la tirosina; no obstante, son propensos a padecer problemas oculares.

Alcaptonuria (enfermedad de la orina oscura)

El segundo defecto hereditario en la vía de la fenilalanina-tirosina implica una deficiencia de la enzima que cataliza la oxidación del ácido homogentísico, un intermediario en el catabolismo de la tirosina y de la fenilalanina. En esta enfermedad, que se presenta en 1 de cada 1.000.000 de recién nacidos vivos, se acumula ácido homogentísico que es excretado en la orina. Este compuesto se oxida a alcaptona en presencia o al ser tratado con álcalis, lo que ocasiona un oscurecimiento de la orina. Los individuos con **alcaptonuria**

finalmente presentan un depósito de pigmento oscuro (color ocre) en el cartílago, con una lesión tisular posterior que conduce a una artritis grave. Los síntomas se inician en la tercera a cuarta década de la vida. Esta enfermedad autosómica recesiva fue la primera de las que Garrod consideró al proponer su hipótesis inicial sobre los errores congénitos del metabolismo. Aunque la alcaptonuria es relativamente benigna en comparación con la fenilcetonuria, existen pocos recursos de tratamiento, aparte del alivio de los síntomas.



Conceptos avanzados

Selenocisteína

Además de los 20 aminoácidos comunes que se encuentran en las proteínas, se ha descubierto recientemente un aminoácido 21 y se ha demostrado que es un aminoácido activo en el centro activo de varias enzimas, incluida la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (v. cap. 42) y las 5'-desyodasas (importantes en el metabolismo de las hormonas tiroideas; v. cap. 27). La **selenocisteína** deriva de la serina y tiene propiedades químicas singulares. Debido a esta necesidad de selenocisteína se requieren cantidades mínimas de selenio en la dieta. Es preciso señalar que, aunque la selenocisteína se incorpora *per se* en las enzimas en las que actúa, en algunas proteínas pueden observarse una serie de otros aminoácidos inusuales debido a modificaciones postraduccionales. Pueden verse ejemplos de esto en los colágenos y en las proteínas del tejido conjuntivo que contienen formas hidroxiladas de prolina y lisina, que se forman después de la incorporación de prolina y lisina en el polipéptido proteico (v. cap. 19).

Enfermedad de la orina de jarabe de arce

El metabolismo normal de los aminoácidos ramificados, leucina, isoleucina y valina, implica la pérdida del grupo α -amino, seguida por la descarboxilación oxidativa del α -cetoácido resultante. Este paso de descarboxilación está catalizado por una descarboxilasa de cetoácido

de cadena ramificada, un complejo multienzimático asociado con la membrana interna de la mitocondria. En aproximadamente 1 de cada 300.000 nacidos vivos, un defecto en esta enzima da lugar a la acumulación en la sangre de cetoácidos correspondientes a los aminoácidos de cadena ramificada, y después a la cetoaciduria de cadena ramificada. Cuando no se trata, esta afección puede causar retraso físico y mental en los recién nacidos y producir un característico olor a jarabe de arce en la orina. En general, este defecto puede tratarse parcialmente con una dieta baja en proteínas o modificada, aunque no en todos los casos. En algunos de ellos ha resultado útil el suplemento con dosis altas de pirofosfato de tiamina, un cofactor de este complejo enzimático.



Conceptos clínicos

Cistinuria

Un hombre de 21 años acudió a urgencias con dolor intenso en el costado derecho y la espalda. Las pruebas complementarias revelaban un cálculo renal y concentraciones elevadas de cistina, arginina y lisina en la orina. El paciente mostraba los síntomas característicos de cistinuria.

Comentario

La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo de la absorción intestinal y de la reabsorción tubular proximal de aminoácidos dibásicos; no es el resultado de un defecto en el metabolismo de la propia cisteína. A causa de la deficiencia del transporte, la cisteína, que se reabsorbe normalmente en el túbulo renal proximal, permanece en la orina. La cisteína se oxida de forma espontánea a su forma disulfuro, la cistina. Como la cistina tiene una solubilidad muy limitada, tiende a precipitar en el tracto urinario, formando cálculos renales. Por lo general, la afección se trata restringiendo la ingesta de metionina en la dieta (un precursor biosintético de la cisteína), fomentando la ingestión de muchos líquidos para mantener la orina diluida y, más recientemente, por medio de varios fármacos que

pueden convertir la cisteína urinaria en un compuesto más soluble que no precipita.

Aprendizaje activo

1. La tirosina se incluye como suplemento en el plan dietético de los individuos con fenilcetonuria. ¿Cuál es la razón para este suplemento? Comparar los planteamientos terapéuticos utilizados para el tratamiento de las diferentes formas de fenilcetonuria en las que no se ve afectada la fenilalanina hidroxilasa.
2. Revisar los fundamentos del uso de la levodopa, de inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa y de los inhibidores de la monoaminoxidasa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
3. Revisar las vías biosintéticas de: serotonina, melatonina, dopamina y catecolaminas. ¿Qué enzimas están implicadas en la inactivación de estos compuestos?

Resumen

- El catabolismo de los aminoácidos generalmente se inicia con la eliminación del grupo α -amino, que se transfiere a α -cetoglutarato y oxalacetato y, finalmente, se excreta en forma de urea.
- Como los esqueletos carbonados correspondientes a diversos aminoácidos pueden derivarse de o incorporarse a la vía glucolítica, el ciclo de los ATC, la biosíntesis de ácidos grasos y la gluconeogénesis, el metabolismo de los aminoácidos no debería considerarse una vía aislada.
- Aunque los aminoácidos no se almacenan como la glucosa (glucógeno) o los ácidos grasos (triglicéridos), desempeñan un papel importante y dinámico, no solo suministrando los elementos estructurales para la síntesis y recambio de péptidos y proteínas, sino también en el metabolismo energético normal, proporcionando una fuente de carbono para la gluconeogénesis cuando se necesita y una fuente de energía de último recurso en la inanición.
- Además, los aminoácidos proporcionan precursores para la biosíntesis de diferentes pequeñas moléculas de señalización, incluidas hormonas y neurotransmisores.
- Las consecuencias graves de enfermedades hereditarias como la fenilcetonuria y la enfermedad de la orina de jarabe de arce ilustran las consecuencias de un metabolismo de los aminoácidos anormal.

Lecturas recomendadas

- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; Executive summary. *Clinical Chemistry*. 2009;55:1615–1626.
- Kuhara T. Noninvasive human metabolome analysis for differential diagnosis of inborn errors of metabolism. *Journal of Chromatography B*. 2007;855:42–50.
- MacLeod E, Hall K, McGuire P. Computational modeling to predict nitrogen balance during acute metabolic decompensation in patient with urea cycle disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016;39:17–24.
- Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*. 2011;13:697–707.
- Morris Jr SM. Arginine: Beyond protein. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(Suppl.):508S–512S.
- Natesan V, Mani R, Arumugam R. Clinical aspects of urea cycle dysfunction and altered brain energy metabolism on modulation of glutamate receptors and transporters in acute and chronic hyperammonemia. *Biomed Pharmacother*. 2016;81:192–202.
- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2002;7:65–74.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, et al. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2002;7:3–15.
- Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30:880–887.
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic

episodes. *Acta Paediatrica*. 2008;97:1420–1425.

Sun R, Xi Q, Sun J, et al. In low protein diets, microRNA-19b regulates urea synthesis by targeting SIRT5. *Scientific Reports*. 2016;6:33291.

Wilcken B. Screening for disease in the newborn: The evidence base for blood-spot screening. *Pathology*. 2012;44:73–79.

Páginas web de interés

Sociedad para el estudio de los errores innatos del metabolismo (SSIEM):

<http://www.ssiem.org>

Trastornos del ciclo de la urea:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

<http://www.horizonpharma.com/urea-cycle-disorders/>

Metabolismo del nitrógeno:

<http://themedicalbiochemistrypage.org/nitrogen-metabolism.php>

Enfermedad de Parkinson: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/basics/definition/con-20028488>

Fenilcetonuria:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/phenylketonuria.html>

Abreviaturas

BUN Nitrógeno ureico en sangre

CPS Carbamoil fosfato sintetasa

MAO Monoaminooxidasa

MAOI Inhibidor de la monoaminooxidasa

PKU Fenilcetonuria

CAPÍTULO 16

Biosíntesis y degradación de nucleótidos

Alejandro Gugliucci

Robert W. Thornburg

Teresita Menini

Resumen

Los nucleótidos se sintetizan a partir de precursores de aminoácidos y de fosforribosil pirofosfato mediante complejas vías con un elevado coste metabólico y con numerosos pasos. El metabolismo *de novo* de los nucleótidos es necesario para la proliferación celular, aunque las vías de recuperación también desempeñan un papel importante en el metabolismo de los nucleótidos. Ambas clases de nucleótidos (purinas y pirimidinas) se sintetizan como precursores (IMP, UMP) que posteriormente son convertidos en precursores del ADN (dATP, dGTP, dCTP, TTP). Con la excepción del TTP, los ribonucleótidos son convertidos en desoxirribonucleótidos por la ribonucleótido reductasa. El TTP se sintetiza a partir del dUMP a través de una vía especial en la que participan los folatos. Las vías de recuperación son útiles para la activación de productos medicamentosos, y la peculiaridad de la vía para la síntesis del TTP constituye un objetivo especial de la quimioterapia para inhibir la síntesis de ADN y la división celular en las células cancerosas. Unas concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico, el producto final del catabolismo de las purinas en el ser humano, pueden provocar gota y cálculos renales; también se asocian al síndrome metabólico.

Palabras clave

Ácido orótico

Ácido úrico

Adenosina desaminasa

Cáncer

Ciclo celular

Folato, ácido fólico

Gota

Hiperuricemia

Inhibidor suicida

Metotrexato

Nefropatía

Nefropatía por urato

Pirimidinas

Purinas

Ribonucleótido reductasa

Síndrome de Lesch-Nyhan

Timidilato sintasa

Tofos

Xantina oxidasa

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz

de:

- Comparar y contrastar la estructura y la biosíntesis de las purinas y las pirimidinas, destacando las diferencias entre las vías *de novo* y de recuperación.
 - Describir cómo satisfacen las células sus necesidades de nucleótidos en los diversos estadios del ciclo celular.
 - Explicar los fundamentos bioquímicos del empleo de fluorouracilo y metotrexato en quimioterapia.
 - Describir la base metabólica y el tratamiento de los trastornos clásicos del metabolismo de los nucleótidos: gota, síndrome de Lesch-Nyhan y síndromes de inmunodeficiencia combinada grave (SICG).
-

Introducción

Los nucleótidos son moléculas formadas por una pentosa, una base nitrogenada y fosfato. Son elementos clave de la fisiología celular porque cumplen las siguientes funciones:

- Precursores del ADN y del ARN.
- Componentes de coenzimas (p. ej., NAD[H], NADP[H], FMN[H₂] y coenzima A).
- Moneda energética, que impulsa procesos anabólicos (p. ej., ATP y GTP).
- Portadores en la biosíntesis (p. ej., UDP para los hidratos de carbono y CDP para los lípidos).
- Moduladores alostéricos de enzimas fundamentales del metabolismo.
- Segundos mensajeros en importantes vías de señalización (p. ej., AMPc y GMPc).

Podemos sintetizar nucleótidos de purina y pirimidina a partir de intermediarios metabólicos. De esta forma, aunque ingerimos ácidos nucleicos y nucleótidos con la dieta, para la supervivencia no se necesita su absorción y utilización. Dado que los nucleótidos participan en muchos aspectos del metabolismo, constituyen dianas importantes para los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de las infecciones microbianas y parasitarias y del cáncer.

En este capítulo se describe en primer lugar la estructura y después el metabolismo de las dos clases de nucleótidos: las **purinas** y las **pirimidinas**. Las vías metabólicas se presentan en cuatro secciones:

- Síntesis *de novo* de los nucleótidos a partir de metabolitos básicos, que es esencial e imprescindible para las células en fase de crecimiento.
- Vías de recuperación, que reciclan bases preformadas y

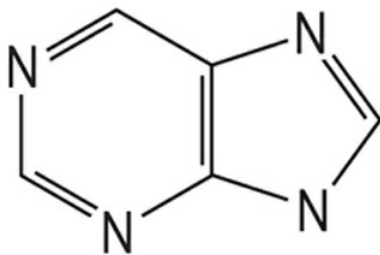
nucleósidos para proporcionar un aporte adecuado de nucleótidos a las células en reposo.

- Vías catabólicas de eliminación de los productos de degradación de los nucleótidos, un proceso esencial para limitar la acumulación de concentraciones tóxicas de nucleótidos en el interior de las células (el deterioro de la eliminación o el aumento en la producción de **ácido úrico**, el producto final del metabolismo de las purinas, puede causar gota y se asocia a hipertensión y síndrome metabólico).
- Vías biosintéticas para convertir los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos y conseguir, así, los precursores para el ADN.

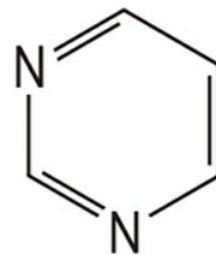
Purinas y pirimidinas

Los nucleótidos se forman a partir de tres componentes: una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos y fosfato

Las bases nitrogenadas presentes en los ácidos nucleicos pertenecen a uno de dos posibles grupos heterocíclicos: las purinas o las pirimidinas (fig. 16.1). Las principales purinas del ADN y del ARN son la guanina y la adenina. Las principales pirimidinas del ADN son la timina y la citosina, mientras que en el ARN son el uracilo y la citosina; **la timina es exclusiva del ADN y el uracilo lo es del ARN.**



Purina



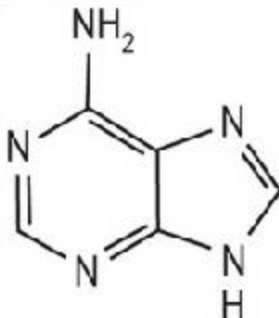
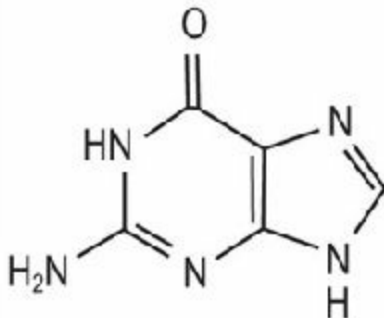
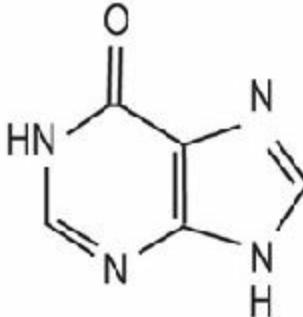
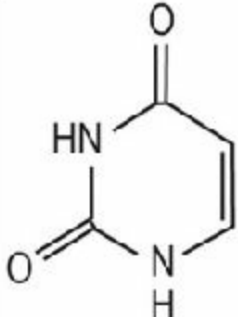
Pirimidina

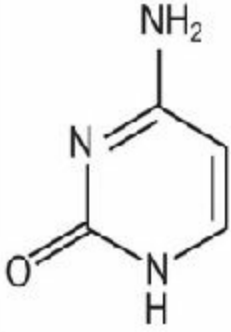
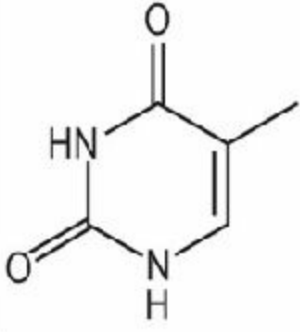
FIG. 16.1 Clasificación de los nucleótidos.
Estructura básica de las purinas y las pirimidinas.

Cuando las bases nitrogenadas se combinan con un azúcar de cinco carbonos, se conocen como nucleósidos. Cuando los nucleósidos se fosforilan, los compuestos resultantes se denominan nucleótidos. El fosfato puede unirse a la posición 5' o a la posición 3' de la ribosa, o bien a ambas. En la [tabla 16.1](#) se muestran los nombres y las estructuras de las purinas y pirimidinas más importantes.

Tabla 16.1

Nombres y estructuras de purinas y pirimidinas importantes

Estructura	Base libre	Nucleósido	Nucleótido
	Adenina	Adenosina	AMP ADP ATP AMPc
	Guanina	Guanosina	GMP GDP GTP GMPc
	Hipoxantina	Inosina	IMP
	Uracilo	Uridina	UMP UDP UTP

	Citosina	Citidina	CMP CDP CTP
	Timina	Timidina	TMP TDP TTP

La designación «NTP» se refiere al ribonucleótido. El prefijo «d» (p. ej., en dATP) se utiliza para identificar los desoxirribonucleótidos. Sin embargo, por regla general, dTTP se escribe TTP (es decir, con el prefijo d- implícito).

Metabolismo de las purinas

Síntesis *de novo* del anillo de las purinas: síntesis de inosina monofosfato (IMP)

Las purinas y las pirimidinas se sintetizan *de novo* y también en las vías de recuperación

La demanda de biosíntesis de los nucleótidos puede ser sumamente variable. Es alta durante la fase S del ciclo celular, cuando las células están a punto de dividirse (v. [cap. 28](#)). Por tanto, el proceso es muy activo en tejidos en crecimiento, en el tejido embrionario y fetal y en células con proliferación activa (p. ej., células hematopoyéticas y células cancerosas), así como durante la cicatrización y la regeneración de tejidos. Las biosíntesis de purinas y pirimidinas son procesos que consumen mucha energía y están sometidos a mecanismos intracelulares que detectan y regulan eficazmente las concentraciones intracelulares de intermediarios y productos finales para evitar desperdiciar energía.

Las materias primas para la síntesis de las purinas son: CO_2 , aminoácidos no esenciales (Asp, Glu, Gly) y derivados del ácido fólico, que actúan como donadores de un átomo de carbono. Se necesitan cinco moléculas de ATP para sintetizar IMP, el primer producto de las purinas y el precursor común de AMP y GMP. El material de partida para sintetizar IMP es la ribosa 5-fosfato, un producto de la vía de las pentosas fosfato (v. [cap. 9](#)). El primer paso, catalizado por la **ribosa fosfato pirofosfocinasa (PRPP sintetasa; fosforribosil-pirofosfato sintetasa)**, genera la forma activada de la pentosa fosfato por transferencia de un grupo pirofosfato a partir del ATP para formar 5-fosforribosil pirofosfato (PRPP) ([fig. 16.2](#)). En una serie de 10 reacciones, el PRPP se convierte en IMP. Gran parte de los carbonos y todos los nitrógenos del anillo de las purinas derivan de aminoácidos; un carbono deriva de CO_2 y dos de N^{10} -**formil-tetrahidrofolato (THF)**, un derivado del ácido fólico (v. [fig. 16.9](#)). El

ácido fólico es una vitamina, por lo que la deficiencia de folato puede alterar la síntesis de las purinas, lo que puede ser causa de enfermedad, principalmente anemia. Por otra parte, se puede aprovechar clínicamente una deficiencia de folato inducida para destruir células en rápida división, que tienen una alta demanda de biosíntesis de purinas. El producto final de esta secuencia de reacciones es el ribonucleótido IMP; la base purina se llama hipoxantina, el nucleósido es la inosina y el nucleótido es el inosina monofosfato.

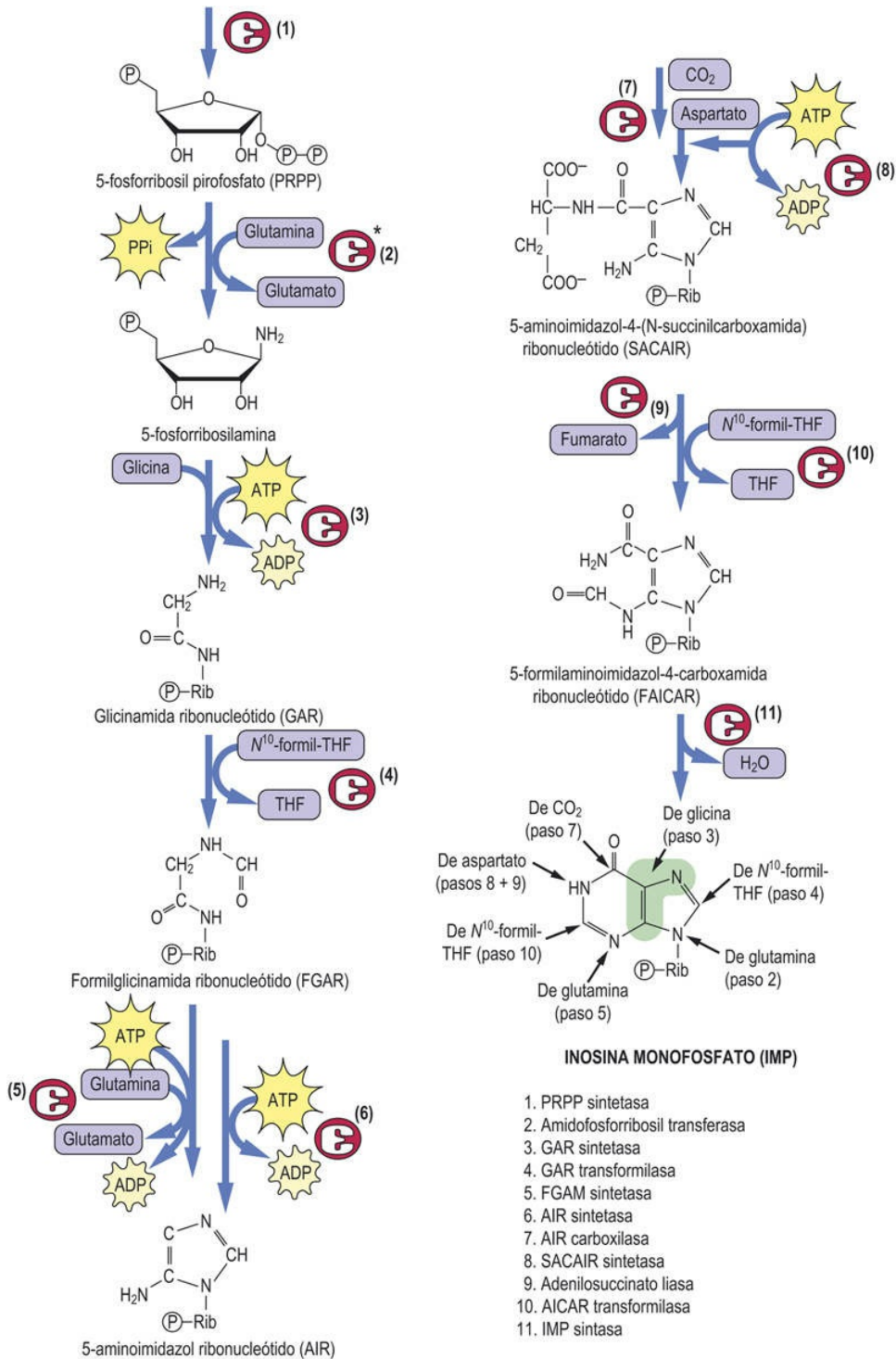


FIG. 16.2 Síntesis de IMP.

*El asterisco identifica la enzima reguladora amidofosforribosil transferasa (2).

Síntesis de ATP y GTP a partir de IMP

El IMP no se acumula significativamente en la célula, sino que se convierte en AMP y GMP. En cada caso se necesitan dos reacciones enzimáticas (fig. 16.3). Distintas enzimas, como adenilato cinasa y guanilato cinasa, utilizan ATP para sintetizar los nucleótidos monofosfato y difosfato a partir de los nucleótidos monofosfato. Por último, una única enzima, llamada **nucleótido difosfoquinasa**, convierte los difosfonucleótidos en nucleótidos trifosfato. Se trata de una enzima de amplio espectro con actividad sobre todos los nucleótidos difosfato, incluidas las pirimidinas y las purinas, y los ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos para sintetizar ARN y ADN, respectivamente.

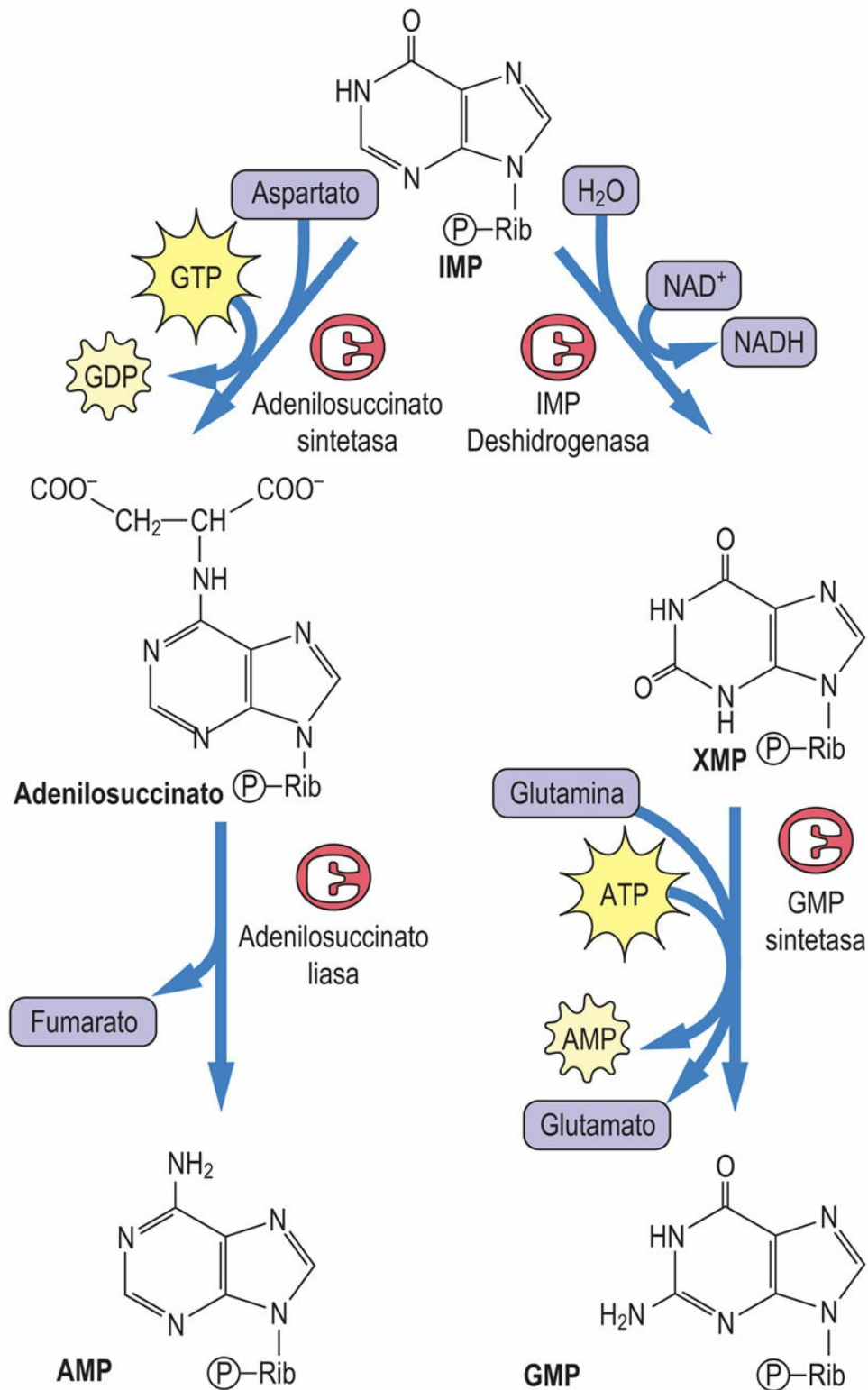


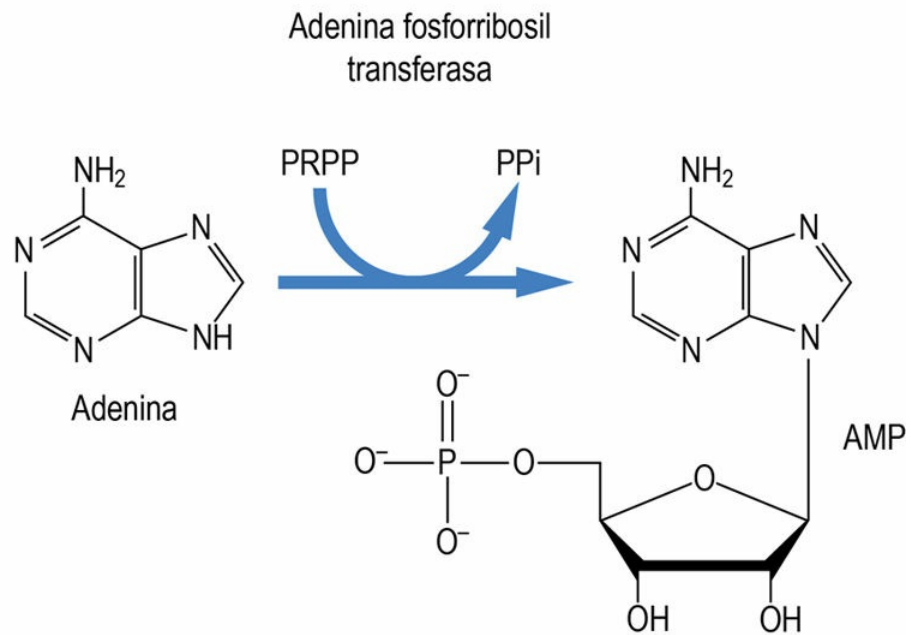
FIG. 16.3 Conversión de IMP en AMP y GMP.

Para cada rama de la vía son necesarias dos reacciones enzimáticas. XMP, xantosina monofosfato.

Vías de recuperación para la biosíntesis de nucleótidos de purina

Además de la síntesis *de novo*, las células también pueden utilizar nucleótidos preformados y obtenidos de la dieta o a partir de la degradación de ácidos nucleicos endógenos mediante vías de recuperación. Se trata de un importante mecanismo que permite ahorrar energía. En los mamíferos hay dos enzimas en la vía de recuperación de las purinas. La **adenina fosforribosil transferasa (APRT)** convierte la adenina libre en AMP ([fig. 16.4A](#)). La **hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT)** cataliza una reacción similar para la hipoxantina (la base purina del IMP) y la guanina (v. [fig. 16.4B](#)). Los nucleótidos de las purinas son sintetizados de forma preferente por las vías de recuperación, siempre que se disponga de bases nucleotídicas libres. Esta preferencia está mediada por inhibición de la **amidofosforribosil transferasa**, el paso 2 de la vía de síntesis *de novo* (v. [fig. 16.2](#)), por parte del AMP y el GMP, que actúan de forma sinérgica en distintos sitios de la enzima. Obsérvese que el paso 2 es el lugar de inhibición de la biosíntesis de las purinas, ya que el PRPP también se utiliza en otros procesos biosintéticos como las vías de recuperación de los nucleótidos.

A



B

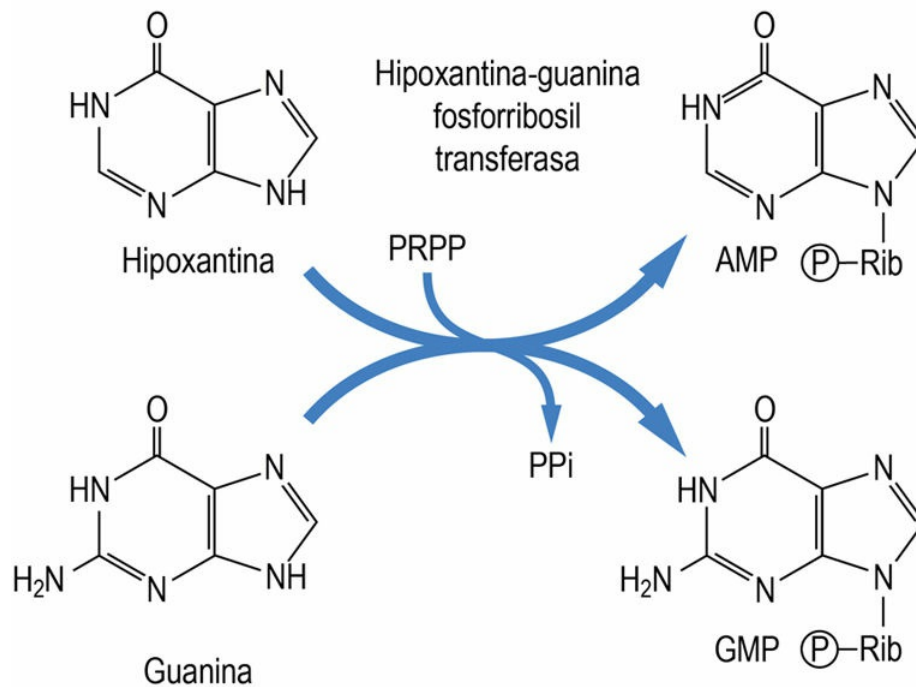


FIG. 16.4 Vías de recuperación de las purinas.
(A) Adenina fosforribosil transferasa. (B) Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa.

Metabolismo de las purinas y del ácido úrico en los seres humanos

Fuentes y eliminación de ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas en los seres humanos

El ácido úrico, el producto final del catabolismo de las purinas en los seres humanos, no se metaboliza y debe excretarse. Sin embargo, el complejo control renal del urato, descrito más adelante en este mismo capítulo, sugiere que quizás sea una ventaja evolutiva disponer de niveles circulantes altos de urato. Como se señala en el [capítulo 42](#), el ácido úrico es un antioxidante circulante. A pH 7,4, un 98% está ionizado y, por tanto, circula como urato monosódico. Esta sal es poco soluble y el líquido extracelular se satura a concentraciones de urato algo por encima del límite superior del intervalo de referencia. Por tanto, el urato monosódico tiende a cristalizar en sujetos con **hiperuricemia**. Unos valores bajos de temperatura y pH en las extremidades favorecen la cristalización. La manifestación clínica más evidente de este proceso es la gota, con formación de cristales en el cartílago, la membrana sinovial y el líquido sinovial. Esto puede acompañarse de **cálculos renales** (de urato) y **tofós** (acumulación de depósitos de urato sódico en partes blandas). Un aumento súbito de la producción de urato, por ejemplo durante la quimioterapia, cuando hay una rápida destrucción de muchas células, puede dar lugar a una extensa cristalización de urato en las articulaciones, pero principalmente en la orina, causando una **nefropatía por urato** aguda.

Las purinas proceden de tres fuentes en el ser humano: síntesis *de novo*, vías de recuperación y dieta. Las reservas de urato en el organismo (y, por tanto, la concentración plasmática de ácido úrico) dependen de las velocidades relativas de formación y excreción de urato. Más de la mitad del urato se excreta por el riñón y el resto se excreta por el intestino, donde es eliminado por las bacterias. En el riñón, el urato es filtrado y reabsorbido casi totalmente en el túbulo proximal. A nivel distal hay secreción y absorción, de forma que el

aclaramiento total de urato es de alrededor del 10% de la carga filtrada (es decir, un 90% permanece en el cuerpo). Normalmente, la excreción de urato aumenta si aumenta la carga filtrada. Debido al papel del riñón en el metabolismo del urato, las nefropatías pueden causar retención de urato y su precipitación en el riñón (cálculos) y la orina. Las purinas de la dieta representan alrededor del 20% del urato excretado. Por tanto, la restricción de las purinas en la dieta (menos carne) puede reducir las concentraciones de urato en solo un 10-20%.



Conceptos avanzados

La principal fuente de nucleótidos en los linfocitos son las vías de recuperación

En el ser humano, los linfocitos T en reposo, las células del sistema inmunitario producidas en el timo (v. cap. 43), satisfacen sus necesidades metabólicas habituales de nucleótidos a través de la vía de recuperación; no obstante, se necesita la síntesis *de novo* para apoyar el crecimiento de células en rápida división. La recuperación de nucleótidos es especialmente importante en los linfocitos T infectados por VIH. En pacientes asintomáticos, los linfocitos en reposo presentan un bloqueo de la síntesis de pirimidinas *de novo* y, por tanto, la consiguiente disminución de sus depósitos de pirimidinas. Tras la activación de la población de linfocitos T, estas células no pueden sintetizar una cantidad suficiente de ADN nuevo. El proceso de activación conduce a la muerte celular, lo que contribuye a la reducción de la población de linfocitos T durante los estadios tardíos de la infección por VIH.

Las vías de recuperación también son especialmente importantes en muchos parásitos. Algunos parásitos, como *Mycoplasma*, *Borrelia* y *Chlamydia*, han perdido los genes necesarios para la síntesis *de novo* de los nucleótidos. Estos organismos atacan metabólicamente a su huésped utilizando metabolitos preformados, como los nucleótidos.

Formación endógena de ácido úrico

Cada uno de los monofosfatos de los nucleótidos de purinas (IMP, GMP y AMP) puede convertirse en sus nucleósidos correspondientes por la 5'-nucleotidasa. La nucleósido de purina fosforilasa convierte luego los nucleósidos inosina o guanosina en las purinas libres hipoxantina y guanina, así como en ribosa-1-P. La hipoxantina es oxidada y la guanina es desaminada para producir xantina (v. [fig. 16.5](#)). Otras dos enzimas, **AMP desaminasa** y **adenosina desaminasa**, convierten el grupo amino del AMP y la adenosina en IMP e inosina, respectivamente, que luego se convierten en hipoxantina. De hecho, la guanina se convierte directamente en xantina, mientras que la inosina y la adenina se convierten en hipoxantina y luego en xantina.

La **xantina oxidasa (XO)**, la enzima final de esta vía, cataliza una reacción de oxidación de dos pasos, convirtiendo la hipoxantina a xantina y luego la xantina a ácido úrico. El ácido úrico es el producto metabólico final del catabolismo de las purinas en primates, aves, reptiles y numerosos insectos. Otros organismos, como la mayoría de los mamíferos, peces, anfibios e invertebrados, metabolizan el ácido úrico a productos más solubles, como la alantoína (v. [fig. 16.5](#)).



Conceptos clínicos

La gota es consecuencia de un exceso de ácido úrico

Diagnóstico

El diagnóstico de la gota es principalmente clínico y está respaldado por la demostración de la hiperuricemia. Alrededor del 90% de los pacientes con gota excretan urato a una velocidad inadecuadamente baja para la concentración plasmática, mientras que alrededor del 10% tienen una producción excesiva. La artritis gotosa habitualmente es de inicio hiperagudo (menos de 24 horas), con dolor intenso, hinchazón, enrojecimiento y calor en las articulaciones, característicamente en la primera articulación metatarsofalángica (dedo gordo del pie), aunque también en los codos, las rodillas y otras articulaciones. Se confirma por la presencia de tofos o cristales de

urato sódico en el líquido sinovial. Los cristales tienen forma de aguja, se ven dentro de los neutrófilos y muestran una birrefringencia negativa con luz polarizada.

Patogenia

Los cristales de urato en las articulaciones son fagocitados por los neutrófilos (leucocitos en sangre y tejidos). Los cristales dañan las membranas celulares y la liberación de enzimas lisosómicas en la articulación desencadena una reacción inflamatoria aguda. Varias citocinas potencian y perpetúan la inflamación y células fagocitarias, monocitos y macrófagos, la empeoran.

Tratamiento

La crisis aguda se trata con antiinflamatorios, como corticoides (p. ej., prednisona) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Puede ser útil cambiar la dieta (menos carne y alcohol, más ingesta de agua, reducción de peso) y cambiar los tratamientos farmacológicos simultáneos, como los diuréticos. Para reducir la uricemia suele utilizarse probenecid, un fármaco uricosúrico. Durante una crisis aguda también puede utilizarse colchicina, que altera los microtúbulos, para inhibir la inflamación y la fagocitosis. Si el paciente ya es hiperexcretor o si existen tofos o una nefropatía, entonces se usa alopurinol, que es un inhibidor de la xantina oxidasa (fig. 16.5). El alopurinol sufre la primera oxidación para producir aloxantina, pero no puede sufrir una segunda oxidación. La aloxantina permanece unida a la enzima y actúa como potente inhibidor competitivo. El febuxostat, un inhibidor de la xantina oxidasa de última generación, actúa mediante un mecanismo parecido. Produce una inhibición no competitiva del núcleo de molibdeno-pterina de la enzima. La acción de los inhibidores de la xantina oxidasa reduce la formación de ácido úrico y conlleva la acumulación de xantina e hipoxantina, que son 10 veces más solubles y se excretan fácilmente por la orina. Otro fármaco recientemente aprobado, el lesinurad, actúa inhibiendo la reabsorción de urato (aumentando así su eliminación) a la altura del URAT1, un transportador de aniones orgánicos.

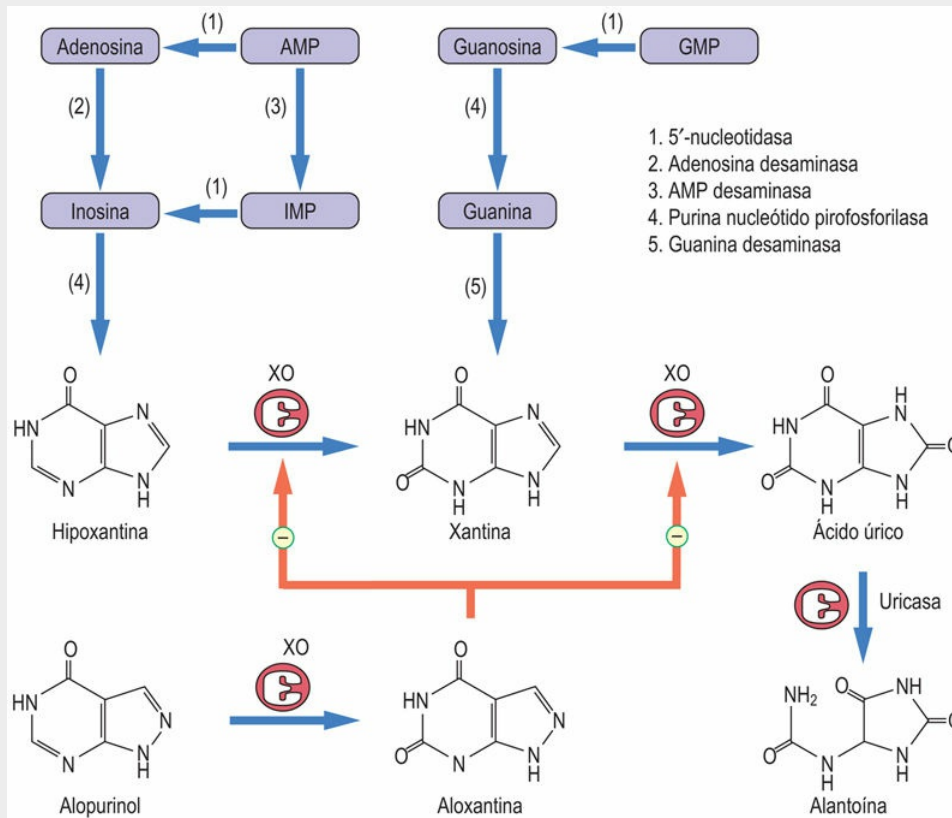


FIG. 16.5 Degradación de las purinas y base bioquímica del tratamiento de la gota con alopurinol.

El tratamiento de la gota con **alopurinol** se basa en la inhibición de la xantina oxidasa (XO) por la aloxantina. La uricasa falta en los primates (incluido el ser humano), pero se utiliza con frecuencia para la determinación de las concentraciones séricas de ácido úrico en los seres humanos. (1) 5'-nucleotidasa; (2) adenosina desaminasa; (3) AMP desaminasa; (4) purina nucleótido pirofosforilasa; (5) guanina desaminasa.

Hiperuricemia y gota

La mayoría de las personas con hiperuricemia se mantienen asintomáticas durante toda su vida, pero no hay gota sin hiperuricemia

La concentración plasmática de urato es, por término medio, más alta en los varones que en las mujeres, tiende a aumentar con la edad y suele estar elevada en individuos obesos y en sujetos de grupos socioeconómicos más altos; desde hace siglos, la gota se ha

considerado una «enfermedad de ricos». Los valores de ácido úrico más elevados guardan relación con consumos altos de azúcar, carne y alcohol. El riesgo de gota, una enfermedad dolorosa por precipitación de cristales de urato sódico en las articulaciones y la dermis, aumenta con concentraciones plasmáticas más elevadas de urato. La hiperuricemia puede aparecer por una mayor formación, una menor excreción de ácido úrico, o por ambas. La reducción de la excreción renal de urato puede deberse a un descenso de la filtración y/o la secreción. Numerosos factores (como fármacos y el alcohol) también alteran el control tubular de los uratos y pueden causar o aumentar la hiperuricemia.

Metabolismo de las pirimidinas

Al igual que las purinas, las pirimidinas (uracilo, citosina y timina) también se sintetizan mediante una serie compleja de reacciones que utilizan materias primas fácilmente disponibles en las células. Una diferencia importante es que primero se crea la base de pirimidina y después se añade el azúcar (fig. 16.6), mientras que las purinas se ensamblan sobre un andamiaje de ribosa-5-P (v. fig. 16.2). El uridina monofosfato (UMP) es el precursor de los nucleótidos de las pirimidinas. La vía *de novo* produce UMP, que luego se convierte en citidina trifosfato (CTP) y timidina trifosfato (TTP). Las vías de recuperación también recuperan las pirimidinas preformadas.

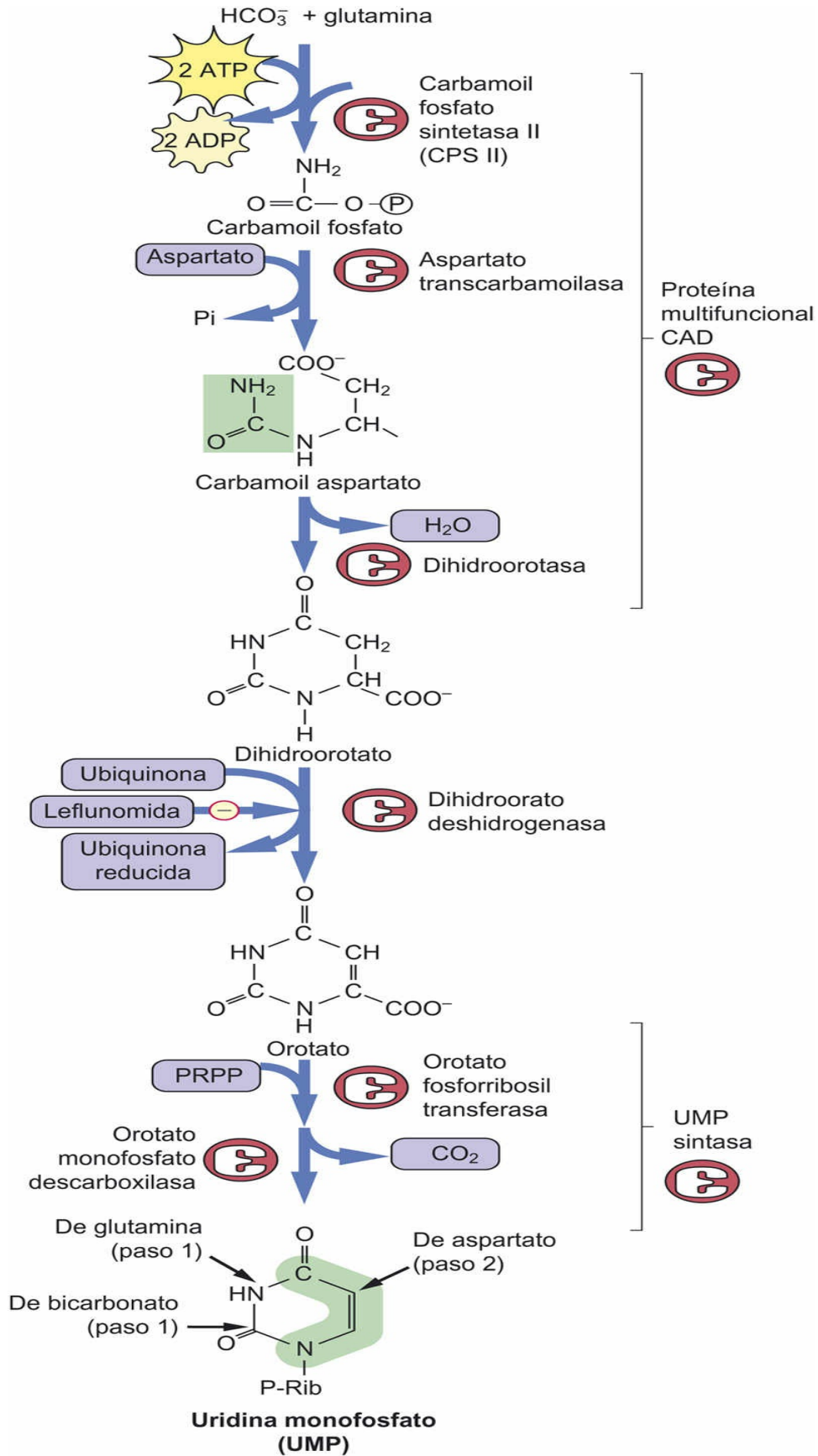


FIG. 16.6 La vía metabólica de la síntesis de las pirimidinas. Formación de ácido orótico y UMP, el primer nucleótido pirimidínico.



Conceptos clínicos

Síndrome de Lesch-Nyhan: deficiencia de HGPRT

El gen que codifica la HGPRT está localizado en el cromosoma X. Su deficiencia ocasiona un inusual síndrome de herencia recesiva ligada al cromosoma X, el síndrome de Lesch-Nyhan. La falta de HGPRT causa una acumulación de PRPP, que es también el sustrato de la enzima amidofosforribosil transferasa. Esto estimula la biosíntesis de purinas hasta 200 veces más. A causa del aumento de la síntesis de purinas, también tiene lugar una gran acumulación de su producto de degradación, el ácido úrico. El aumento de las concentraciones de ácido úrico origina una artritis gotosa incapacitante y trastornos neuropatológicos graves asociados a retraso mental, espasticidad, conducta agresiva y conductas de automutilación mediante mordeduras y rascado.

Vía de novo

La biosíntesis de los nucleósidos de pirimidinas y purinas comparte varios precursores comunes: CO_2 , aminoácidos (Asp, Gln) y, para la timina, N^5, N^{10} -metilentetrahidrofolato (N^5, N^{10} -metilén-THF) (v. [fig. 16.9](#)). La vía de la biosíntesis de UMP se describe en la [figura 16.6](#). El primer paso, catalizado por la **carbamoil fosfato sintetasa II (CPS II)**, utiliza bicarbonato, glutamina y dos moles de ATP para formar carbamoil fosfato (la CPS I se utiliza en la síntesis de arginina en el ciclo de la urea; v. [cap. 15](#)). La mayor parte de los átomos necesarios para formar el anillo pirimidínico proceden del aspartato, que es añadido en un solo paso por una **aspartato transcarbamoilasa (ATCasa)**. A continuación, el carbamoil aspartato es convertido en ácido dihidroorótico, un compuesto cíclico, por acción de la dihidroorotasa. El ácido dihidroorótico es oxidado a **ácido orótico** por

una enzima mitocondrial, la dihidroorotato deshidrogenasa. La leflunomida, un inhibidor específico de esta enzima, se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, puesto que el bloqueo de este paso inhibe la activación de los linfocitos y, por tanto, limita la inflamación. El grupo ribosil-5'-fosfato del PRPP es transferido luego al ácido orótico para formar orotidina monofosfato (OMP). Por último, el OMP es descarboxilado para formar UMP. El UTP se sintetiza en dos pasos de fosforilación enzimática por las acciones de la UMP cinasa y de la nucleótido difosfocinasa. La CTP sintetasa convierte el UTP en CTP por aminación del UTP (fig. 16.7, izquierda). Este paso completa la síntesis de ribonucleótidos para la síntesis de ARN.

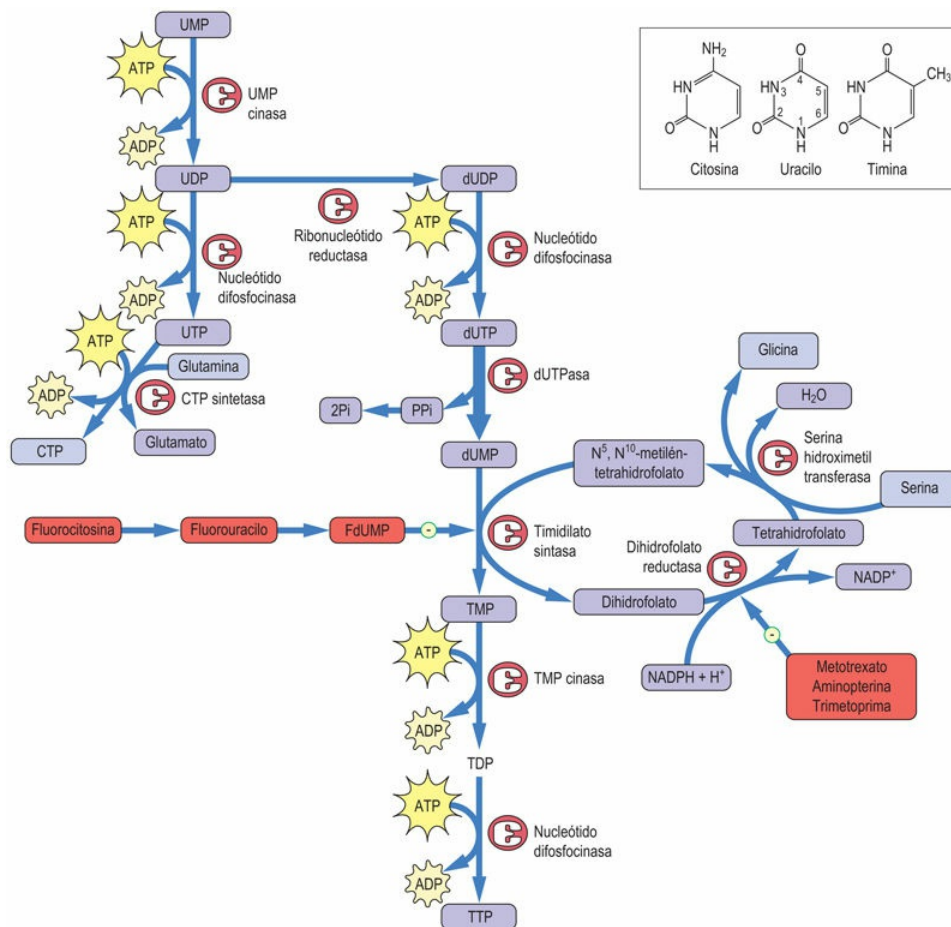


FIG. 16.7 Síntesis de pirimidina trifosfatos.

La síntesis de timidina es inhibida por fluorodesoxiuridilato (FdUMP), metotrexato, aminopterina y trimetoprima en los puntos indicados.

La canalización metabólica por multienzimas mejora la eficiencia

En las bacterias, las seis enzimas de la biosíntesis de las pirimidinas (UMP) existen como proteínas distintas. Sin embargo, durante la evolución de los mamíferos, las tres primeras actividades enzimáticas se han fusionado en **CAD**, un único polipéptido multifuncional codificado por un gen. El nombre de la enzima deriva de sus tres actividades: **carbamoil fosfato sintetasa**, **aspartato transcarbamoilasa** y **dihidroorotasa**. Las dos actividades enzimáticas finales de la biosíntesis de las pirimidinas, la orotato fosforribosil transferasa y la orotidilato descarboxilasa, también se han fusionado en una única enzima, la UMP sintasa. Al igual que el complejo de la sintasa de los ácidos grasos (v. [cap. 13](#)), esta fusión de actividades enzimáticas secuenciales evita la difusión de intermediarios metabólicos al medio intracelular, mejorando así la eficiencia metabólica de los pasos individuales.

Vías de recuperación de las pirimidinas

Al igual que las purinas, las bases pirimidínicas libres, que provienen de la dieta o de la escisión de los ácidos nucleicos, pueden recuperarse mediante varias enzimas de recuperación. La uracilo fosforribosil transferasa (UPRTasa) es similar a las enzimas de las vías de recuperación de las purinas. Esta enzima se necesita para activar algunos antineoplásicos como 5-fluorouracilo (FU) o 5-fluorocitosina (FC). Una uridina-citidina cinasa y una timidina cinasa más específica catalizan la fosforilación de estos nucleósidos; las nucleótido cinasas y la difosfocinasa completan el proceso de recuperación.

Formación de desoxinucleótidos

Ribonucleótido reductasa

La ribonucleótido reductasa cataliza la reducción de la ribosa a desoxirribosa en los nucleótidos para la síntesis de ADN

Debido a que el ADN utiliza desoxirribonucleótidos en vez de los ribonucleótidos hallados en el ARN, las células necesitan vías para convertir los ribonucleótidos en las formas desoxi. Los desoxirribonucleótidos de adenina, guanina y uracilo se sintetizan a partir de los ribonucleótidos difosfato correspondientes por reducción directa del 2'-hidroxilo por la **ribonucleótido reductasa**, como se muestra para el dUDP en la [figura 16.8](#). La reducción del 2'-hidroxilo de la ribosa utiliza un par de grupos sulfhidrilo unidos a proteína (residuos de cisteína). El grupo hidroxilo se libera como agua y las cisteínas se oxidan a cistina durante la reacción. Para regenerar una enzima activada, el disulfuro debe volver a reducirse al par sulfhidrilo original para dar disulfuro; esto se consigue por reacción con una proteína pequeña, la **tiorredoxina**. La tiorredoxina, una proteína Fe-S muy conservada, es a su vez reducida por la flavoproteína tiorredoxina reductasa.

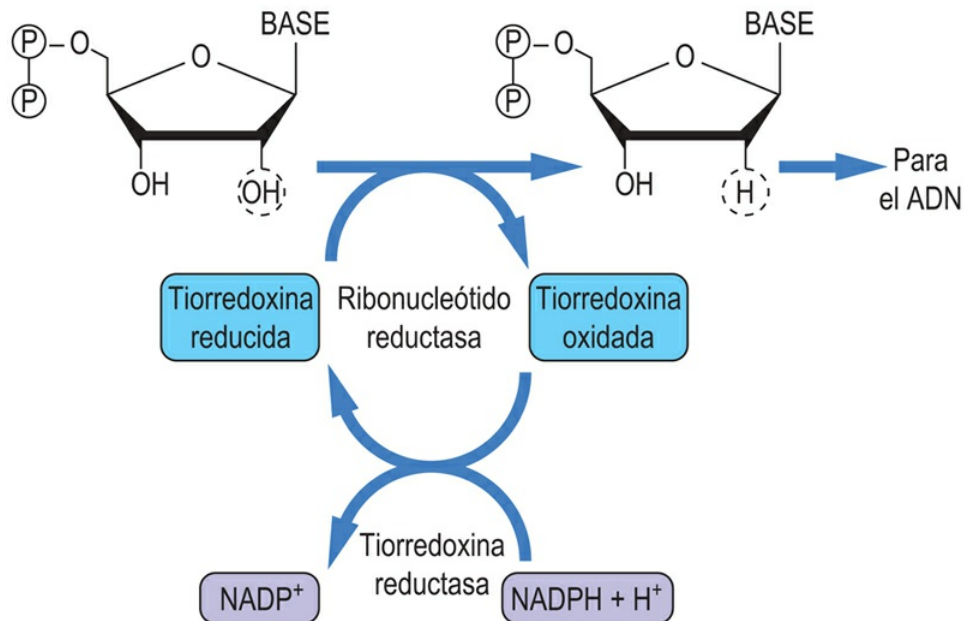


FIG. 16.8 Formación de desoxirribonucleótidos, excepto TTP, por la ribonucleótido reductasa.

Se necesitan tiorredoxina y NADPH (de la vía de las pentosas fosfato) para el reciclado de la enzima.

Una vía única para el timidina trifosfato

La timina se sintetiza mediante una vía de reacciones complejas, lo que proporciona oportunidades para la quimioterapia

El nucleótido desoxi-TMP, abreviado como TMP y no como dTMP porque la timina es exclusiva del ADN, es sintetizado por una vía especial que comporta la metilación de la forma desoxirribosa del uridilato, dUMP (v. [fig. 16.7](#)). La vía biosintética del TMP lleva de UMP a UDP y, después, a través de la ribonucleótido reductasa, a dUDP. El dUDP es fosforilado a continuación a dUTP, lo que crea un problema bioquímico inesperado. La ADN polimerasa no distingue eficazmente los dos desoxirribonucleótidos, dUTP y TTP, ya que la única diferencia es un grupo metilo en C-5. La ADN polimerasa incorpora dUTP al ADN *in vitro*, pero esta reacción causaría tasas altas de mutagénesis *in vivo*. Por tanto, las células limitan la concentración

de dUTP mediante la hidrólisis rápida de dUTP a dUMP, catalizada por una enzima dUTPasa con una baja K_m ($\sim 1 \mu\text{M}$) de alta especificidad y con una cinética rápida. Esta enzima rompe un enlace de alta energía y libera pirofosfato, que se hidroliza rápidamente a fosfato, desplazando aún más el equilibrio hacia la formación de dUMP. El dUMP se convierte en TMP por la **timidilato sintasa (TS)**, utilizando N^5, N^{10} -metilén-THF como donador de metilo; el dihidrofolato es reciclado por acción de la **dihidrofolato reductasa** y la serina hidroximetil transferasa. Dos rondas de fosforilación del TMP producen TTP para la síntesis de ADN.

La síntesis de TTP es una vía indirecta, pero brinda oportunidades a la quimioterapia a través de la inhibición de la biosíntesis de TMP (v. [fig. 16.7](#)). Solo hay una reacción en la síntesis de las pirimidinas que requiere un derivado del THF: la conversión de dUMP en TMP, catalizada por la timidilato sintasa. Esta reacción con frecuencia es limitante de la velocidad en la división celular. De hecho, la deficiencia de folato altera la replicación celular, especialmente de células en rápida división. Por tanto, la deficiencia de folato es una causa frecuente de anemia: las células de la médula ósea que intervienen en la eritropoyesis y la hematopoyesis se encuentran entre las células de división más rápida del cuerpo. Como se señala en el cuadro de conceptos avanzados (v. arriba), la inhibición de la timidilato sintasa, directamente o por inhibición del reciclado de THF, brinda una oportunidad especial a la quimioterapia, centrada en la síntesis de precursores de ADN en células neoplásicas de rápida división.



Conceptos avanzados

Objetivos de la quimioterapia neoplásica: reciclado de folato y timidilato sintasa

El fluorodesoxiuridilato (FdUMP) es un **inhibidor suicida** específico de la timidilato sintasa. En el FdUMP, un flúor altamente electronegativo reemplaza el protón del carbono-5 de la uridina. Este

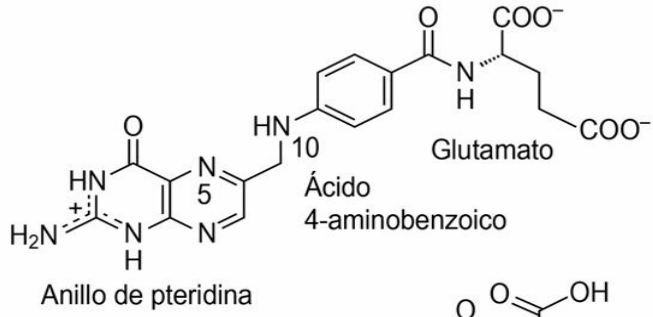
compuesto puede comenzar la conversión enzimática en dTMP mediante la formación del complejo covalente enzima-FdUMP; sin embargo, el producto covalente intermedio no puede aceptar el grupo metilo donado por el metilén-THF ni tampoco escindirse y liberar la enzima activa. El resultado es la aparición de un complejo suicida en que el sustrato se encuentra fijado covalentemente en el centro activo de la timidilato sintasa. El fármaco es administrado a menudo como **fluorouracilo**, y el metabolismo normal del organismo convierte luego la fluorouridina en FdUMP. El fluorouracilo se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de estómago y de útero.

La fluorocitosina es un antibiótico potente. Su mecanismo de acción es similar al del FdUMP; sin embargo, primero debe convertirse en fluorouracilo por acción de la citosina desaminasa. Posteriormente, el fluorouracilo es convertido en FdUMP, que bloquea la timidilato sintasa, como se ha explicado antes. La citosina desaminasa se encuentra en la mayoría de los hongos y bacterias, pero no en las plantas y los animales. Por tanto, en el ser humano, la fluorocitosina no es convertida en fluorouracilo ni es tóxica, mientras que en los microorganismos su metabolización produce la muerte celular.

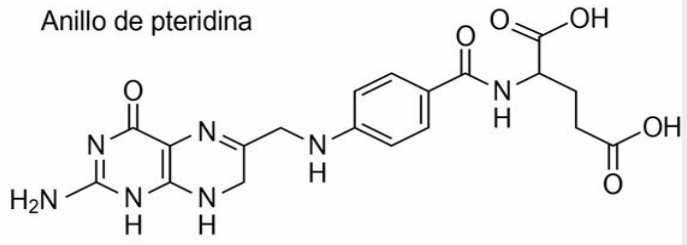
La **aminopterina** y el **metotrexato** son análogos del ácido fólico (v. fig. 16.9) que se fijan unas 1.000 veces más intensamente a la dihidrofolato reductasa (DHFR) que el dihidrofolato. Así, de forma competitiva, casi irreversible, bloquean la síntesis de dTMP. Estos compuestos también son inhibidores competitivos de otras reacciones enzimáticas dependientes del THF utilizadas en la biosíntesis de purinas, histidina y metionina. La trimetoprima se une a la DHFR y se une más fuertemente a las DHFR bacterianas que a las enzimas de los mamíferos, lo que hace que sea un antibacteriano eficaz. Los análogos del folato son quimioterápicos relativamente inespecíficos. Intoxican las células en rápida división, no solo las células cancerosas, sino también los folículos pilosos, las células hematopoyéticas y el endotelio intestinal, causando la alopecia, la anemia y los efectos secundarios gastrointestinales de la quimioterapia. Además de estas funciones, el metotrexato en dosis bajas se utiliza para tratar la artritis reumatoide, ya que inhibe la proliferación de los linfocitos. Además,

debido al papel que desempeña la inflamación en la aterosclerosis, se están llevando a cabo importantes estudios multicéntricos que evalúan la eficacia del metotrexato a dosis bajas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

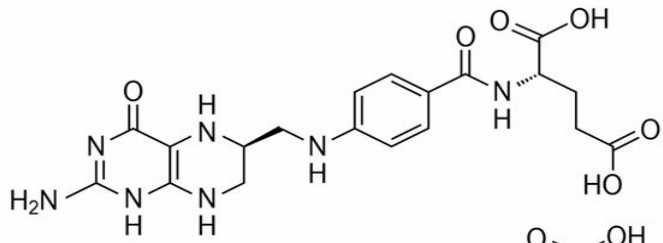
**Ácido fólico
(vitamina B9)**



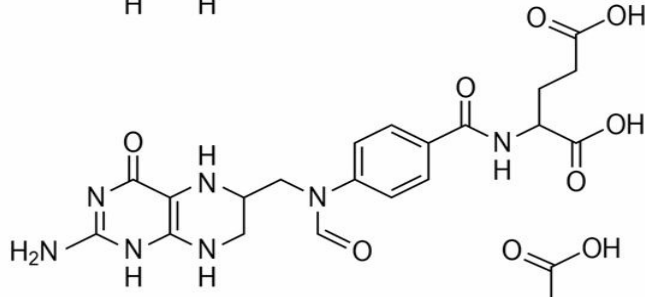
Dihidrofolato



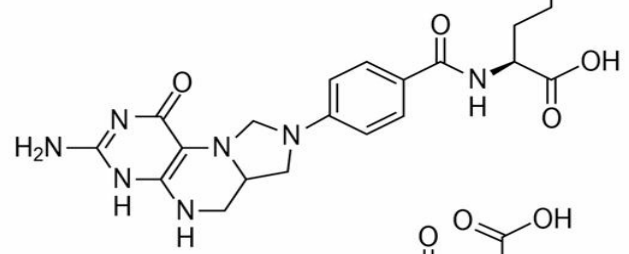
Tetrahydrofolato



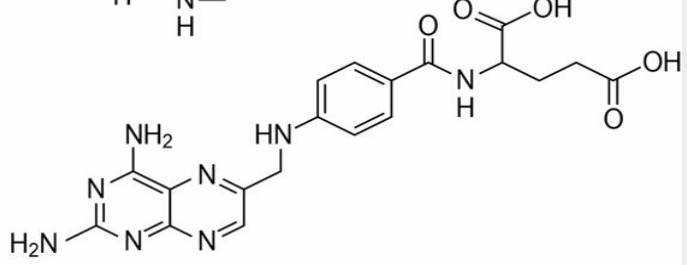
**N¹⁰-formil-
tetrahydrofolato**



**N⁵, N¹⁰-metilen-
tetrahydrofolato**



Aminopterina



Metotrexato

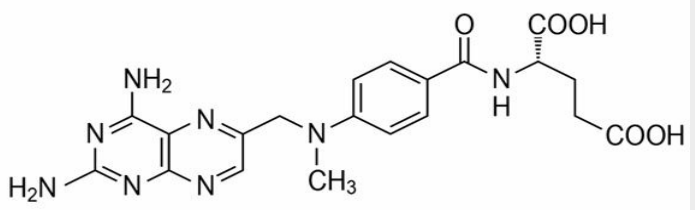


FIG. 16.9 Estructura del ácido fólico y de las coenzimas y antineoplásicos relacionados.

El metabolismo *de novo* de los nucleótidos está muy regulado

La ribonucleótido reductasa es la enzima alostérica que coordina un aporte equilibrado de desoxinucleótidos para la síntesis de ADN

Debido a que los nucleótidos son necesarios para la proliferación de células en los mamíferos, las enzimas que intervienen en la síntesis *de novo* de las purinas y las pirimidinas se inducen durante la fase S de la división celular. La regulación covalente y alostérica también tiene un papel importante en el control de la síntesis de los nucleótidos. La proteína multimérica CAD se activa mediante fosforilación por proteína cinasas en respuesta a factores de crecimiento, aumentando su afinidad por el PRPP y disminuyendo la inhibición por UTP. Estos cambios favorecen la biosíntesis de pirimidinas para la división celular.

Mol a mol, la biosíntesis de las pirimidinas discurre paralela a la biosíntesis de las purinas, lo que sugiere la presencia de un control coordinado. Entre ellas, uno de los puntos clave es la reacción de la PRPP sintasa. El PRPP es un precursor de todos los ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos. La PRPP sintasa está inhibida por los nucleótidos de pirimidinas y purinas.

La ribonucleótido reductasa coordina la biosíntesis de los cuatro desoxinucleótidos

Dado que la conversión de todos los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos se debe a una única enzima, esta enzima está sometida a una compleja red de regulación de retroalimentación. La ribonucleótido reductasa contiene varios sitios alostéricos para la

regulación metabólica. Las concentraciones de cada uno de los dNTP modulan la actividad de la enzima hacia los demás NDP. Al regular la actividad enzimática de síntesis de desoxirribonucleótidos en función de la concentración de los diferentes dNTP, descrito con frecuencia como «intercomunicación» (*cross-talk*) entre las vías, la célula asegura que se produzcan las proporciones adecuadas de los diferentes desoxirribonucleótidos para un crecimiento y una división celular normales.

Catabolismo de los nucleótidos de pirimidinas

A diferencia de la degradación de las purinas a ácido úrico, las pirimidinas se degradan a compuestos solubles, que se eliminan fácilmente por la orina y no son una causa frecuente de patología. Pueden producirse acidurias oróticas en casos inusuales cuando las enzimas de las vías catabólicas de las pirimidinas son deficientes. De lo contrario, los nucleótidos y nucleósidos de las pirimidinas se convierten en las bases libres y el anillo heterocíclico se rompe, dando lugar a **β -aminoisobutirato** como el principal producto de excreción, además de amoníaco y CO₂.



Conceptos clínicos

Los síndromes de inmunodeficiencia combinada grave (SICG) están causados por vías de recuperación de purinas alteradas

Los síndromes de inmunodeficiencia combinada grave (SICG) son trastornos de evolución letal secundarios a defectos de la inmunidad tanto celular como humoral. Tras una estimulación antigénica, los pacientes que presentan estos síndromes no son capaces de una producción eficiente de anticuerpos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con la variante de herencia autosómica recesiva del SICG presentan una deficiencia genética de **adenosina desaminasa**, una enzima de recuperación de purinas. La fisiopatología del trastorno

supone la participación de linfocitos originados en el timo y en la médula ósea (linfocitos T y linfocitos B, respectivamente), así como una «autodestrucción» de células diferenciadas tras la estimulación antigénica. Aunque todavía no se conoce la causa exacta de la muerte celular, es posible que implique la acumulación de adenosina, desoxiadenosina y dATP en los tejidos linfáticos, junto con un agotamiento de ATP. El dATP inhibe la ribonucleótido reductasa y, por tanto, la síntesis de nucleótidos de ADN. La observación de que la deficiencia de la siguiente enzima de la vía de recuperación de las purinas, nucleósido fosforilasa, también se asocia a un trastorno por inmunodeficiencia, sugiere que la integridad de esta vía es fundamental para la diferenciación y función normales de las células inmunocompetentes humanas.



Conceptos avanzados

El yin y el yang de la xantina oxidasa: más allá de la producción de ácido úrico

La xantina oxidasa (XO) es una flavoproteína citoplásmica ubicua que controla el paso limitante de la velocidad del catabolismo de las purinas. La oxidación de la xantina a ácido úrico produce $FADH_2$, y la reoxidación de $FADH_2$ produce especies de oxígeno reactivas (ROS) (superóxido y peróxido de hidrógeno), que a concentraciones altas son tóxicas para las células. Un exceso de producción de ROS se asocia a muchas enfermedades agudas y crónicas, como la lesión por isquemia y reperfusión (LIR), patologías cardiovasculares, síndromes microvasculares, síndrome metabólico y cáncer (v. cap. 42). La XO, entre otras muchas enzimas, contribuye a la génesis de un exceso de ROS en estos cuadros. En la LIR, las ROS se producen durante la reperfusión tisular (es decir, durante la fase de recuperación). El alopurinol, un inhibidor de la XO, está siendo estudiado como terapia complementaria con el fin de limitar la producción de ROS durante la recuperación del infarto de miocardio y el ictus. Por el contrario, la XO también está siendo conjugada a anticuerpos antitumorales en

estudios de experimentación para dirigir la producción de ROS hacia el entorno tumoral para destruir las células cancerosas. De este modo, aunque la XO es un actor principal en el catabolismo de las purinas, también desempeña otros papeles secundarios en la patología y el tratamiento.



Conceptos clínicos

Evolución inversa: la uricasa como tratamiento novedoso para la gota refractaria

La mayoría de los fármacos empleados para tratar a los pacientes con gota se han venido usando desde hace más de 40 años. Más recientemente, a medida que hemos avanzado en nuestros conocimientos sobre la gota, se han desarrollado y comercializado terapias innovadoras, como la terapia enzimática mediante la administración de uricasa. La pegloticasa, una uricasa recombinante, es una opción terapéutica novedosa para pacientes que padecen gota crónica y refractaria. Se ha combinado la enzima uricasa porcina con polietilenglicol (PEG), que incrementa su semivida plasmática hasta alcanzar 2 semanas, gracias a lo cual su administración intravenosa constituye una alternativa terapéutica en los pacientes con gota sintomática que no responden a los fármacos hipouricemiantes o cuando hay contraindicaciones para su administración.

Los ensayos en seres humanos muestran que la pegloticasa mantiene la concentración de ácido úrico por debajo de 7 mg/dl en pacientes con gota crónica. Estas uricasas recombinantes pueden tener un papel en el tratamiento de la gota, sobre todo en pacientes con gota grave y tofácea, para facilitar la disolución de los tofos.



Conceptos avanzados

La fructosa puede aumentar la concentración plasmática de ácido úrico, que podría estar involucrado en el síndrome metabólico; ¿cuál es el mecanismo?

En los últimos años han aparecido sólidas pruebas epidemiológicas que demuestran una conexión entre el consumo de fructosa (sobre todo en forma de bebidas azucaradas, como zumos de frutas) y la elevación del ácido úrico plasmático. En muchos casos, esto se asocia a la aparición de hipertensión y síndrome metabólico. Existen dos conexiones bioquímicas integradoras sencillas que podrían explicar estas asociaciones desde un punto de vista mecanicista. Como se muestra en el capítulo 12, la fructosa llega al hígado, donde tiene lugar prácticamente todo su metabolismo. Evita los dos pasos reguladores fundamentales de la glucólisis, por lo que un aporte rápido de la concentración de fructosa (como al tomar dos vasos grandes de un refresco con gas o de zumo de manzana, que contienen 40 g o más de 200 mM de fructosa) conduce a una fosforilación ilimitada de fructosa, con el consiguiente consumo de ATP. El ADP resultante se recicla a ATP por medio de la nucleósido difosfoquinasa, lo que provoca que se acumule AMP. El AMP es convertido en ácido úrico, que puede inhibir la AMP cinasasa, una enzima reguladora fundamental. Su inhibición estimula la lipogénesis hepática, la secreción de glucosa y la biosíntesis de colesterol, todo lo cual se asocia al síndrome metabólico. El ácido úrico también actúa como inactivador del NO, lo que favorece un aumento de la presión arterial.

Aprendizaje activo

1. Comparar los cometidos de las vías de síntesis *de novo* y las vías de recuperación de nucleótidos en diversos tipos de células (p. ej., hematíes, linfocitos y células musculares y hepáticas).
2. Además de su actividad como inhibidor de la xantina oxidasa, ¿qué otras actividades del alopurinol podrían contribuir a su eficacia en el tratamiento de la gota?
3. Explicar el empleo de inhibidores de la timidilato sintetasa y de los análogos de folato en el tratamiento de enfermedades distintas al cáncer (p. ej., artritis y psoriasis).
4. Repasar la función de los folatos en el metabolismo y explicar

los efectos de la deficiencia de folato y los motivos para introducir suplementos de folato durante el embarazo.

5. ¿Por qué se recomienda reducir el consumo de alcohol en las personas propensas a la gota?

Resumen

- Los nucleótidos se sintetizan principalmente a partir de precursores aminoácidos y de fosforribosil pirofosfato por medio de vías metabólicas complejas, de múltiples pasos y muy costosas energéticamente.
- Para la proliferación celular es necesaria una síntesis *de novo* de nucleótidos, pero las vías de recuperación también tienen un papel notorio en el metabolismo de los nucleótidos.
- Ambas clases de nucleótidos (purinas y pirimidinas) son sintetizadas en forma de precursores (IMP, UMP), que luego son convertidos en precursores del ADN (dATP, dGTP, dCTP, TTP).
- Con la excepción del TTP, los ribonucleótidos son convertidos en desoxirribonucleótidos por una ribonucleótido reductasa. El TTP se sintetiza a partir del dUMP por una vía metabólica especial en la que participan folatos.
- Las vías metabólicas de recuperación han demostrado ser útiles para la activación de fármacos; sin embargo, el carácter único de la vía de síntesis del TTP ha proporcionado una diana especial para la inhibición quimioterápica de la síntesis del ADN y de la división celular de las células cancerosas.
- Altas concentraciones plasmáticas de ácido úrico, el producto final del catabolismo de las purinas en el ser humano, pueden dar lugar a gota y cálculos renales, y también se asocian al síndrome metabólico.

Lecturas recomendadas

- Agarwal A, Banerjee A, Banerjee UC. Xanthine oxidoreductase: A journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2011;31:264–280.
- Doghramji PP. Hot topics in primary care: Update on the recognition and management of gout; More than the great toe. *The Journal of Family Practice*. 2015;64(Suppl. 12):S31–S36.
- Gangjee A, Jain HD, Kurup S. Recent advances in classical and non-classical antifolates as antitumor and antiopportunistic infection agents. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2008;8:205–231.
- Garay RP, El-Gewely MR, Labaune JP, et al. Therapeutic perspectives on uricases for gout. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2012;79:237–242.
- Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31(Suppl. 2):3–7.
- Jordan KM. Up-to-date management of gout. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24:145–151.
- Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009;32:247–263.
- Lee BE, Toledo AH, Anaya-Prado R, et al. Allopurinol, xanthine oxidase, and cardiac ischemia. *Journal of Investigative Medicine*. 2009;57:902–909.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:8–14.
- Nyhan WL. The recognition of Lesch–Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1997;20:171–178.
- Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: A novel agent for treatment-refractory gout. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46:368–376.

Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:4–7.

Páginas web de interés

Gota: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Gout/default.asp

Síndrome de Lesch-Nyhan:

<http://emedicine.medscape.com/article/1181356-overview>

SICG: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/nucleotide-metabolism-sp.php>

Abreviaturas

APRT Adenina fosforribosil transferasa

ATCasa Aspartato transcarbamoilasa

CAD Carbamoil fosfato sintetasa, aspartato transcarbamoilasa y dihidroorotasa

CPS-II Carbamoil fosfato sintetasa II

HGPRT Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa

IMP Inosina monofosfato

N⁵-N¹⁰-THF N⁵-N¹⁰-tetrahidrofolato

PRPP Fosforribosil pirofosfato

SICG Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave

THF Tetrahidrofolato

CAPÍTULO 17

Hidratos de carbono complejos: glucoproteínas

Alan D. Elbein[†]

Koichi Honke

Resumen

Las glucoproteínas presentan dos tipos de cadenas de glucanos: los N-glucanos, que se unen a los nitrógenos de los grupos amida de residuos de asparagina, y los O-glucanos, que se unen a los grupos hidroxilo de residuos de serina o treonina. Los N-glucanos tienen estructuras ricas en manosa o complejas construidas a partir de un núcleo estructural común. La vía biosintética de los N-glucanos consta de tres pasos: la síntesis de un oligosacárido precursor unido a un dolicol, la transferencia en bloque del oligosacárido a las proteínas y el procesamiento del oligosacárido. Los dos primeros pasos tienen lugar en el retículo endoplásmico (RE), mientras que el último paso comienza en el RE y finaliza en el aparato de Golgi. En cambio, la síntesis de los O-glucanos tiene lugar en el aparato de Golgi en su totalidad. Los oligosacáridos se alargan mediante la adición escalonada de monosacáridos a partir de los derivados nucleótidos de azúcar; esta reacción es catalizada por glucosiltransferasas. Los glucanos participan en el plegamiento, la distribución, la solubilidad y la estabilidad de las proteínas, así como en las interacciones con las proteínas de unión a carbohidratos, las lectinas.

Palabras clave

Aldolasa B

Antígeno sialil Lewis-X

Chaperona

Dolicol

Enfermedad de células de inclusión

Galactosemia

Glucogenina

Glucosiltransferasa

Integrina

Interacción célula-célula

Intolerancia hereditaria a la fructosa

α -lactoalbúmina

Lectina

Microheterogeneidad

Mucina

N-glucano

Nucleótido azúcar

O-glucano

Oligosacárido complejo

Oligosacárido rico en manosa

Proteína especificadora

Selectina

Señal de la manosa-6-P

Vía de los polioles

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir las estructuras generales de los oligosacáridos (glucanos) en varios tipos de glucoproteínas.
- Esbozar la secuencia de reacciones de la biosíntesis y procesamiento de *N*-glucanos para producir los diversos tipos de cadenas de oligosacáridos.
- Describir la función de los *N*-glucanos en el plegamiento de las proteínas, su estabilidad y el reconocimiento célula-célula.
- Explicar la importancia de los *O*-glucanos en la función de la mucina.
- Describir cómo los monosacáridos que intervienen en la biosíntesis de *N*-glucanos y *O*-glucanos se sintetizan a partir de la glucosa y son activados para la síntesis de glucoconjugados.
- Distinguir las lectinas de otros tipos de proteínas y describir su cometido en la fisiología y la patología.

- Describir varias enfermedades asociadas con deficiencias en enzimas que intervienen en la síntesis, modificación o degradación de los hidratos de carbono complejos.
-

Introducción

Los glucoconjugados comprenden glucoproteínas, proteoglucanos y glucolípidos

Numerosas proteínas de los mamíferos son glucoproteínas, es decir, contienen azúcares unidos por un enlace covalente a aminoácidos específicos en su estructura. En las células animales hay dos tipos principales de proteínas que contienen azúcares, que generalmente se denominan glucoproteínas y proteoglucanos. Junto con los glucolípidos, que se presentan en el siguiente capítulo, todos estos compuestos forman parte del grupo de macromoléculas que contienen azúcares, denominado **glucoconjugados**.

Las glucoproteínas (fig. 17.1A) tienen cadenas de glucanos cortas; pueden tener hasta 20 azúcares, pero habitualmente contienen entre 3 y 15 azúcares. Estos oligosacáridos están muy ramificados, no tienen una unidad de repetición y generalmente contienen aminoazúcares (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina), azúcares neutros (D-galactosa, D-manosa, L-fucosa) y el azúcar ácido llamado ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico). Las glucoproteínas generalmente no contienen ácidos urónicos, azúcares ácidos que son una parte importante de los proteoglucanos. Las glucoproteínas suelen contener cantidades mucho más pequeñas de carbohidratos que de proteínas, generalmente entre solo un pequeño porcentaje de carbohidratos hasta el 10-15% de su peso.

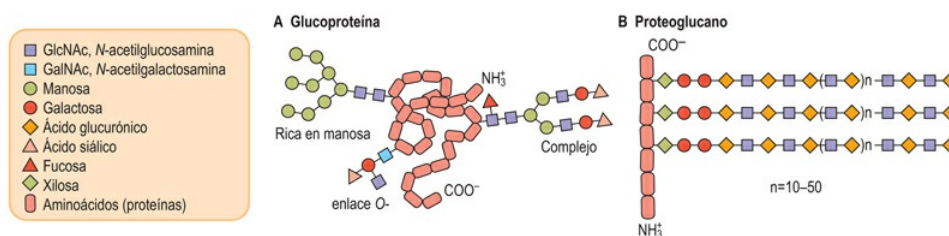


FIG. 17.1 Modelo generalizado de la estructura de las glucoproteínas y los proteoglucanos.

Los proteoglicanos (v. [fig. 17.1B](#) y [cap. 19](#)) contienen hasta un 50-60% de hidratos de carbono. En estas moléculas, las cadenas de azúcares son polímeros largos y no ramificados que pueden contener centenares de monosacáridos. Estas cadenas sacáridas tienen una unidad disacárida repetida, generalmente formada por un ácido urónico y un aminoazúcar.

La mayoría de las proteínas de membrana de la superficie celular, que funcionan como receptores para hormonas o participan en otros procesos importantes asociados con la membrana, como las interacciones célula-célula, son glucoproteínas. Muchas de las proteínas de membrana del retículo endoplásmico o del aparato de Golgi son también glucoproteínas, además de las proteínas que segregan las células, como las proteínas séricas y las mucosas. De hecho, la glucosilación es la principal modificación enzimática de las proteínas en el organismo. La adición de azúcares a una proteína puede tener lugar en la misma localización y al mismo tiempo que ocurre la síntesis de proteínas en el retículo endoplásmico (es decir, en forma de cotraducción) o después de completar la síntesis de proteínas y de que las proteínas se hayan transportado al aparato de Golgi (es decir, postraducción). Las funciones de las cadenas de carbohidratos de las glucoproteínas resultantes son diversas ([tabla 17.1](#)).

Tabla 17.1

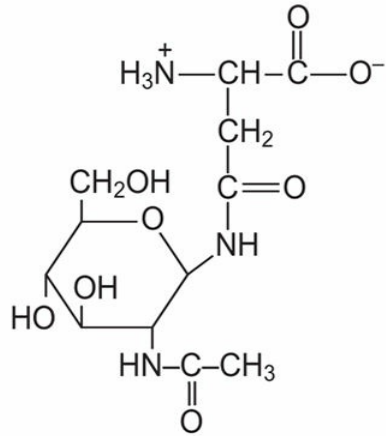
Función de los carbohidratos en las glucoproteínas

- Ayudar al plegamiento de las proteínas en una conformación correcta.
 - Aumentar la solubilidad de las proteínas.
 - Estabilizar las proteínas frente a la desnaturalización.
 - Proteger a las proteínas de la degradación proteolítica.
 - Dirigir las proteínas a localizaciones subcelulares específicas.
 - Servir como señales de reconocimiento para las proteínas que se unen a carbohidratos (lectinas).
-

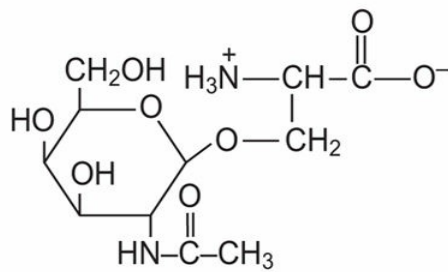
Estructuras y enlaces

Los azúcares están unidos a aminoácidos específicos en las proteínas

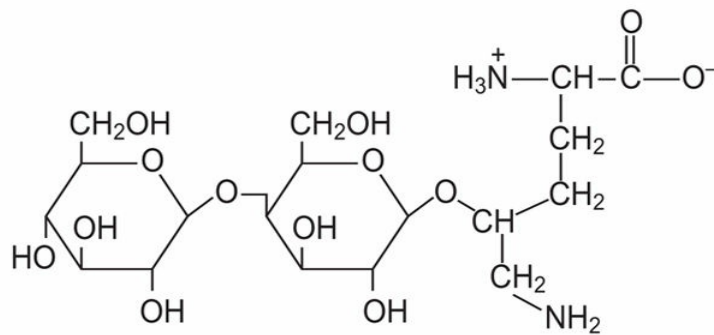
Los azúcares pueden unirse a las proteínas con enlaces **N-glucosídicos** o con enlaces **O-glucosídicos**. Los oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos (*N*-glucanos) están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son característicos de la membrana y de las proteínas secretoras. La unión de estos oligosacáridos con las proteínas implica una unión **glucosilamina** entre un residuo *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) y el nitrógeno amida de un residuo asparagina ([fig. 17.2A](#)). La asparagina que sirve como aceptor de este oligosacárido debe encontrarse en la **secuencia consenso** Asn-X-Ser (Thr) para ser reconocida como el aceptor por la enzima que transfiere el oligosacárido (v. más adelante). Sin embargo, no todos los residuos de asparagina, ni incluso los que se encuentran en esta secuencia consenso, se glucosilan, lo que indica que pueden estar implicados otros factores, como la conformación de las proteínas u otras propiedades de las mismas.

A

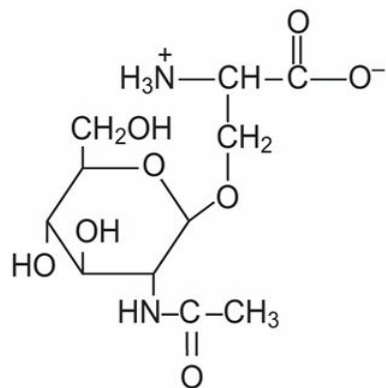
GlcNAc-asparagina
(oligosacáridos con
enlace *N*-glucosídico)

B

GalNAc-serina
(oligosacáridos con
enlace *O*-glucosídico)

C

Glc-Gal-hidroxilisina
(colágenos con enlace
O-glucosídico)

D

GlcNAc-serina
(proteínas citoplásmicas
con enlace *O*-glucosídico)

FIG. 17.2 Varias uniones de azúcares a aminoácidos en las glucoproteínas.

GlcNAc, *N*-acetilglucosamina.

Los oligosacáridos con enlaces *O*-glucosídicos (*O*-glucanos) se encuentran habitualmente en proteínas de los fluidos mucosos, pero también se encuentran frecuentemente en la misma membrana y las mismas proteínas secretoras que contienen *N*-glucanos. Los *O*-glucanos generalmente contienen tres o más azúcares en cadenas lineales o ramificadas, unidas a la proteína por un enlace glucosídico entre un residuo *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) y el grupo hidroxilo de un residuo de serina o treonina en la proteína (v. [figs. 17.2B](#) y [17.4](#)). No parece existir una secuencia consenso de aminoácidos para la glucosilación con enlaces *O*-glucosídicos, aunque se observa una mayor frecuencia de residuos de prolina en las posiciones -1 y +3, una preferencia por los aminoácidos ácidos próximos y una menor frecuencia de aminoácidos aromáticos y voluminosos cerca de los puntos de *O*-glucosilación. Estas correlaciones sugieren que los residuos *O*-glucosilados de serina o treonina están cerca de giros en la cadena peptídica situados en la superficie hidrófila de la proteína.

Un disacárido glucosil-galactosa con frecuencia está unido al grupo hidroxilo de los residuos de hidroxilisina en la proteína fibrosa, colágeno (v. [fig. 17.2C](#)). La **hidroxilisina** es un aminoácido infrecuente que se encuentra solo en el colágeno y en proteínas con dominios colagenosos. La hidroxilisina no se incorpora directamente a la proteína como tal, sino que se produce por hidroxilación postraducciona de residuos de lisina. La lisil hidroxilasa requiere vitamina C como cofactor; por este motivo, la vitamina C se emplea con frecuencia para acelerar la cicatrización de las heridas. El colágeno se sintetiza primero en la célula como un precursor denominado procolágeno. Los procolágenos suelen sintetizarse como glucoproteínas con enlaces *N*-glucosídicos, pero el *N*-glucano es eliminado como parte de este péptido, que es escindido del procolágeno durante su maduración a colágeno. Solo los disacáridos con enlaces *O*-glucosídicos permanecen en la molécula de colágeno maduro. Los colágenos menos glucosilados tienden a formar

estructuras fibrosas y ordenadas, como sucede en los tendones, mientras que los colágenos más intensamente glucosilados se encuentran en estructuras reticulares, como las membranas basales de la pared vascular y el glomérulo renal (v. [cap. 19](#)).

Un único GlcNAc se encuentra unido al grupo hidroxilo de los residuos de serina o treonina en una serie de proteínas citoplasmáticas y nucleares (v. [fig. 17.2D](#)). Este GlcNAc con enlace *O*-glucosídico (*O*-GlcNAc) está unido a residuos de serina o treonina específicos que normalmente resultan fosforilados por las proteínas cinasas durante la estimulación hormonal u otros sucesos de señalización. La enzima que añade el GlcNAc está ampliamente distribuida, pero no está claro cómo se controla. Existe una segunda enzima que elimina GlcNAc de los residuos de serina y treonina, de forma similar a las funciones reguladoras contrarias ejercidas por las proteínas cinasas y fosfatasas. La modificación GlcNAc (***O*-GlcNAcilación**) puede representar un mecanismo que permite que las células bloqueen la fosforilación de residuos de serina y treonina específicos en proteínas concretas, mientras permiten que otras sigan siendo fosforiladas. Después, el GlcNAc puede ser eliminado en condiciones apropiadas que permiten la fosforilación. El sustrato donador de *O*-GlcNAcilación es el UDP-GlcNAc (v. más adelante), que procede de la glucosa. La *O*-GlcNAcilación depende de la concentración de UDP-GlcNAc intracelular, la cual guarda relación con la concentración de glucosa extracelular. La *O*-GlcNAcilación de las proteínas implicadas en la vía de señalización de la insulina provoca resistencia a la insulina en el músculo esquelético, el tejido adiposo y las células β pancreáticas, lo que conduce a la aparición de diabetes tipo 2. La *O*-GlcNAcilación regula también factores de transcripción y el proteasoma, que está implicado en el recambio de proteínas (v. [cap. 22](#)).

Una clase novedosa de glucanos con enlaces *O*-manosídicos en los que la manosa está unida a residuos de serina o treonina se observa en los distroglucanos proteicos específicos del nervio y el músculo. Un glucano con enlace *O*-manosídico consta de GlcNAc, galactosa y ácido siálico, que se unen a la manosa central en este orden. Este tipo de *O*-glucanos de manosa sirven de nexos entre el citoesqueleto intracelular

y la matriz extracelular para mantener la función de los miocitos. El déficit en la biosíntesis de glucanos con enlaces *O*-manosídicos provoca distrofia muscular.

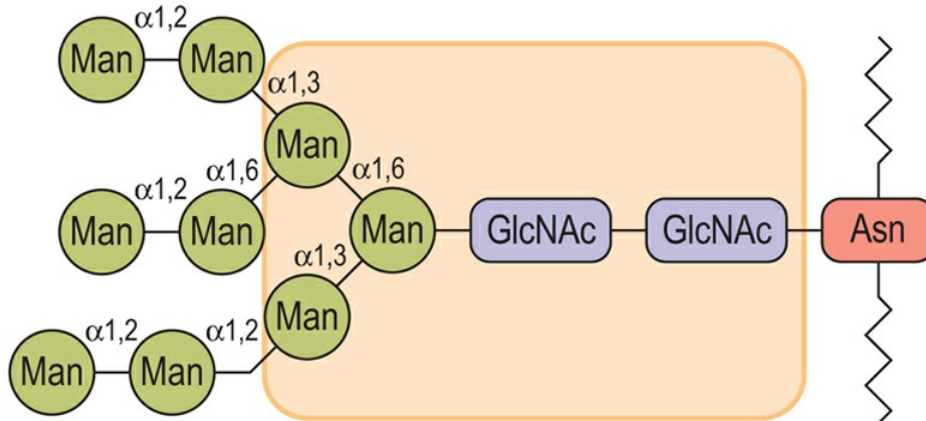
Otro aminoácido que puede servir como lugar para la glucosilación es la tirosina. El único ejemplo de este enlace es la proteína glucogenina, que se encuentra en el núcleo del glucógeno (v. [cap. 12](#)). La **glucogenina** es una proteína que se autoglucosila y que inicialmente une una glucosa al grupo hidroxilo de uno de sus residuos de tirosina. Después, la proteína añade otras glucosas a la glucosa unida a la proteína para formar un oligosacárido que sirve como aceptor para la glucógeno sintasa.

Los N-glucanos tienen estructuras «ricas en manosa» o «complejas» construidas a partir de un núcleo común

Aunque existe un gran número de estructuras diferentes de hidratos de carbono producidas por las células vivas, la mayoría de los oligosacáridos de los glucoconjugados tienen en común numerosos azúcares y enlaces glucosídicos. Todos los *N*-glucanos tienen cadenas de oligosacáridos que son estructuras ramificadas con un centro común de tres residuos de manosa y dos residuos de GlcNAc ([fig. 17.3A, B](#)), pero se diferencian considerablemente más allá de la región central para dar tipos de cadenas ricas en manosa y complejas. El motivo de esta similitud en la estructura es que el tipo rico en manosa del oligosacárido con enlace *N*-glucosídico es el precursor biosintético de todos los otros *N*-glucanos. Como se indica en la explicación siguiente (v. [fig. 17.11](#)), el oligosacárido se organiza inicialmente sobre un lípido transportador en el retículo endoplásmico como una estructura rica en manosa y después se transfiere a una proteína. Puede permanecer como una estructura rica en manosa, especialmente en los organismos inferiores, pero en los animales el oligosacárido experimenta una serie de etapas de procesamiento en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi que incluyen la eliminación de algunas manosas y la adición de otros azúcares. Como resultado de ello, fuera de la región central, los oligosacáridos dan lugar a un amplio grupo de estructuras que se denominan estructuras

ricas en manosa (v. [fig. 17.3A](#)) y cadenas complejas (v. [fig. 17.3B](#)).

A Tipo rico en manosa



B Tipo tetraantenario

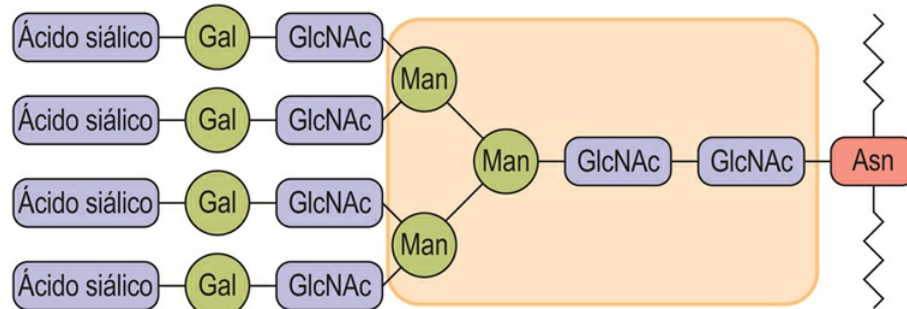


FIG. 17.3 Estructuras características de los oligosacáridos con enlaces N-glucosídicos ricos en manosa y complejos.

La estructura central (área sombreada) es común a ambas estructuras. Asn, asparagina; Gal, galactosa; GlcNAc, N-acetilglucosamina; Man, manosa.

Los oligosacáridos complejos se denominan así debido a su composición en azúcares más compleja, incluyendo la galactosa, el ácido siálico y la L-fucosa. Las cadenas complejas tienen secuencias de trisacáridos terminales compuestas por ácido siálico→galactosa→GlcNAc unidas a cada una de las manosas centrales ramificadas (v. [fig. 17.3A](#)). La L-fucosa también se puede encontrar unida a una GlcNAc central (v. [fig. 17.1A](#)), a una galactosa terminal (v. [fig. 18.12](#)) o al penúltimo GlcNAc (v. [fig. 17.9](#)). La fucosa tiene en común con el ácido siálico que suele ser un azúcar terminal en los oligosacáridos, es decir, que no hay otros azúcares que se unan a

él. Algunos de los oligosacáridos complejos tienen dos secuencias de trisacáridos, una unida a cada una de las manosas centrales ramificadas (se denominan, por tanto, cadenas complejas biantenarias), mientras que otros tienen tres (triantenarias) o cuatro (tetraantenarias) de las estructuras de trisacáridos (v. [fig. 17.3B](#)). En la actualidad se han identificado más de 100 estructuras de oligosacáridos complejos diferentes en diversas proteínas de la superficie celular, lo que proporciona una gran diversidad de mediadores de reconocimiento celular y de fenómenos de señalización química.

Estructuras generales de las glucoproteínas

Una glucoproteína puede tener una cadena única de *N*-glucano o puede tener varios de estos tipos de oligosacáridos. Además, los *N*-glucanos pueden tener estructuras idénticas o presentar una estructura muy diferente. Por ejemplo, las glucoproteínas de la cubierta del virus de la gripe, la hemaglutinina y la neuraminidasa, son glucoproteínas que generalmente tienen 7 cadenas de *N*-glucanos, de las cuales cinco son cadenas complejas biantenarias y dos son estructuras ricas en manosa. De esta forma, generalmente se encuentra una serie de estructuras relacionadas en una misma glucoproteína y, de hecho, también pueden encontrarse múltiples estructuras diferentes en un único lugar de diferentes moléculas de glucoproteínas. La **microheterogeneidad** de las estructuras de los oligosacáridos se debe al procesamiento incompleto en algunas cadenas durante su biosíntesis (v. [fig. 17.12](#)). Como resultado de ello, algunos de los oligosacáridos de una glucoproteína pueden ser cadenas complejas completas, mientras que otros pueden ser solo parcialmente procesados. Dicha diversidad en el procesamiento de los *N*-glucanos está controlada por diversos factores como, por ejemplo, la estructura cercana al lugar de la *N*-glucosilación. En general, los *N*-glucanos expuestos sobre la superficie de una proteína plegada son modificados por las enzimas de procesamiento, mientras que los protegidos por la estructura de la proteína son inaccesibles a las enzimas.

Numerosas glucoproteínas con enlaces *N*-glucosídicos contienen también *O*-glucanos del tipo que se muestra en la [figura 17.4](#). El número de *O*-glucanos varía considerablemente según la proteína y su función. Por ejemplo, el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) está presente en las membranas plasmáticas de las células del músculo liso y de los fibroblastos, y funciona para unirse y producir endocitosis de las LDL circulantes, aportando colesterol a la célula. El receptor de LDL tiene dos *N*-glucanos localizados cerca del dominio de unión de las LDL y un grupo de *O*-glucanos cerca de la región que atraviesa la membrana. Como se muestra en la [figura 17.5](#), este receptor tiene una región de aminoácidos hidrofóbicos que atraviesa la membrana, una región extendida de aminoácidos en el lado externo de la membrana plasmática que contiene el grupo de *O*-glucanos y un dominio funcional que interviene en la unión de las LDL (v. [cap. 33](#)). Aunque los dos *N*-glucanos están cerca del dominio funcional, no desempeñan un papel en la unión de las LDL. En cambio, su función parece ser ayudar a la proteína a plegarse para adoptar la conformación apropiada en el retículo endoplásmico, de forma que pueda ser translocada al aparato de Golgi. Se cree que la función de las cadenas de *O*-glucanos cargadas negativamente, debido a que poseen un ácido siálico, es mantener la proteína en un estado extendido y evitar que se vuelva a plegar sobre sí misma.

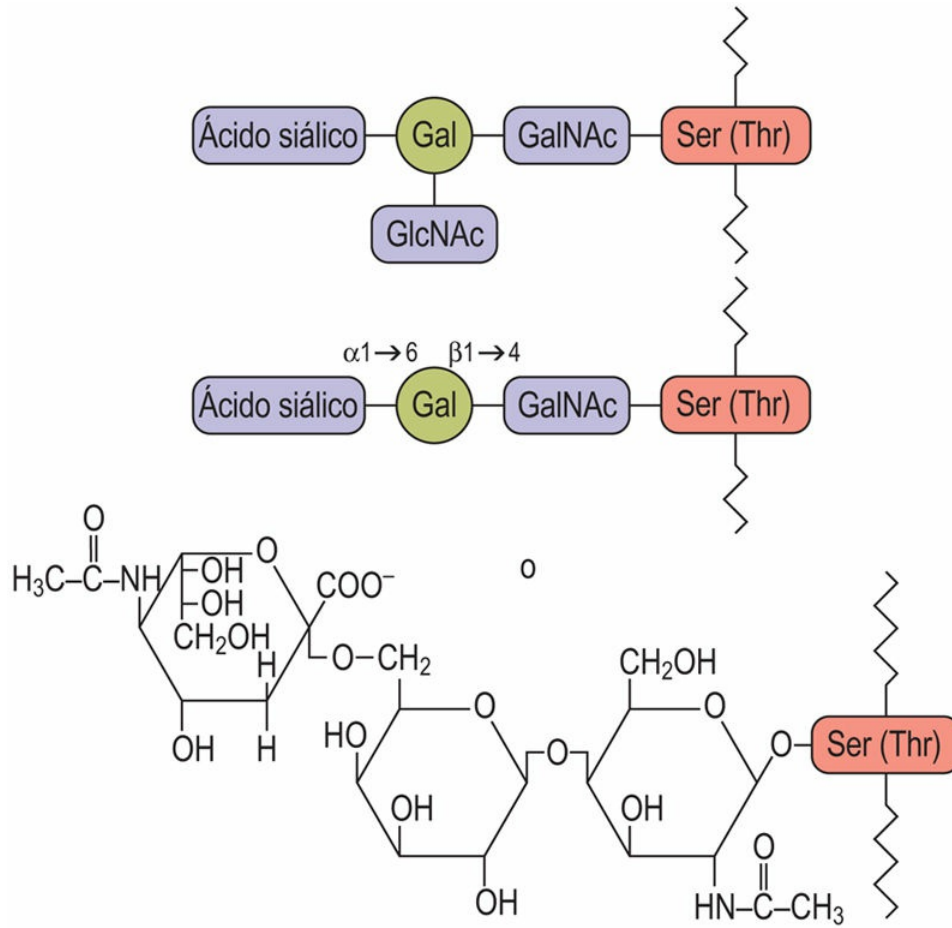


FIG. 17.4 Estructuras características de los oligosacáridos con enlaces O-glucosídicos.

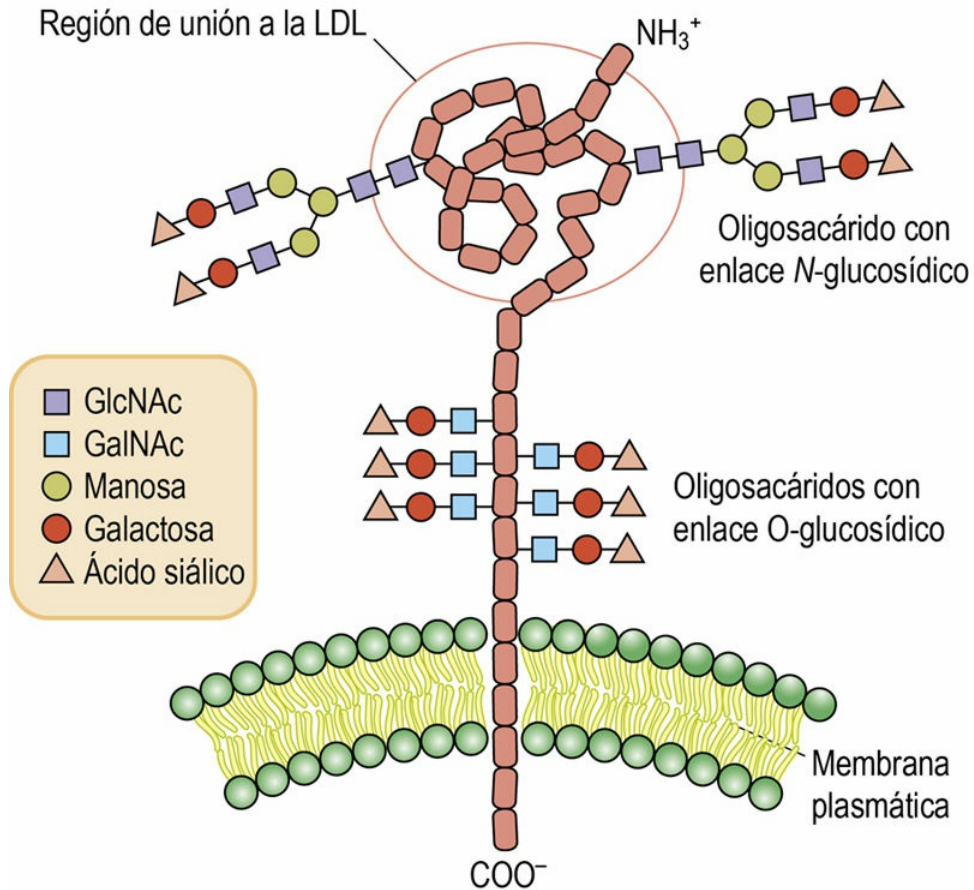


FIG. 17.5 Modelo del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

(v. además [cap. 32](#) y compárese con [fig. 32.2](#)).

Relaciones entre estructura y función en las glucoproteínas de la mucina

Las mucinas son glucoproteínas segregadas por las células epiteliales que recubren los sistemas respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Estas proteínas son muy grandes, con subunidades de pesos moleculares de más de un millón de daltons, y tienen hasta un 80% de su peso en forma de hidratos de carbono. **Las mucinas están diseñadas específicamente para su función**, y aproximadamente una tercera parte de los aminoácidos son serinas o treoninas; la mayoría de estas son sustituidas por el oligosacárido con enlace *O*-glucosídico. La mayoría de estos oligosacáridos transportan un ácido siálico cargado

negativamente y estas cargas negativas están muy próximas, por lo que se repelen entre sí y evitan que la proteína se pliegue, haciendo que permanezca extendida. De esta forma, la solución de proteínas es muy viscosa; forma una barrera protectora sobre la superficie epitelial y proporciona lubricación entre las superficies, a la vez que facilita los procesos de transporte, como el movimiento del alimento a través del sistema gastrointestinal. Existe un amplio número de estructuras oligosacáridas complejas lineales y ramificadas sobre las mucinas, incluidos los antígenos de grupo sanguíneo (v. [cap. 18](#)). Algunos oligosacáridos participan en la interacción y la unión a diversas superficies celulares bacterianas. Esta propiedad puede desempeñar un cometido importante en el secuestro y eliminación de las bacterias, limitando la colonización y la infección.



Conceptos avanzados

La estructura de los oligosacáridos con enlace *N*-glucosídico (*N*-glucanos) depende del componente enzimático de la célula

La estructura final de la cadena de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos de una glucoproteína determinada no está codificada en los genes de la proteína implicada, sino que depende del componente enzimático de la célula que produce este oligosacárido. Todas las células parecen tener las enzimas necesarias para producir el precursor sacárido ligado a los lípidos de las cadenas ricas en manosa con enlace *N*-glucosídico y, por tanto, pueden glucosilar cualquier proteína de membrana que tenga la asparagina apropiada en la secuencia correcta y la conformación correcta de la proteína. Sin embargo, las glucosiltransferasas y las glucosidasas que intervienen en el procesamiento del oligosacárido hasta su estructura compleja final no están tan ampliamente distribuidas y una glucosiltransferasa determinada puede estar presente en un tipo de célula y no estar en otro. Por ejemplo, un tipo de célula puede tener la GlcNAc transferasa (GlcNAc T-IV o V) necesaria para unir un segundo

GlcNAc en las dos manosas unidas mediante un enlace α para formar una cadena compleja triantenaria o tetraantenaria, mientras que otra célula puede no tener esta GlcNAc transferasa. Esta célula solo producirá cadenas biantenarias. Los virus con cubierta, como el de la gripe o el VIH, son ejemplos de este fenómeno, ya que sus estructuras de *N*-glucanos reflejan las de las células en las que están creciendo; los virus utilizan la maquinaria celular para formar todas sus estructuras y, por tanto, sus glucoproteínas tendrán las mismas estructuras de carbohidratos que las de la célula infectada. Para el virus esto es beneficioso, porque sus proteínas no serán reconocidas como proteínas extrañas y escaparán a la vigilancia inmunitaria. Además, esto permite que el virus se fije a los receptores de la célula huésped y se fusione con las membranas de la célula huésped al interactuar con las lectinas de los huéspedes. En la industria de la biotecnología, esto significa que, aunque una determinada proteína tenga una secuencia de aminoácidos idéntica independientemente del tipo celular, tendrá estructuras de oligosacáridos diferentes, dependiendo de la célula en la que se expresa. Estas diferencias en la estructura de los carbohidratos pueden afectar a la conformación y a las propiedades funcionales de la proteína y limitan su empleo para la terapia de sustitución con proteínas o enzimas. De hecho, numerosas células utilizadas para expresar proteínas «humanas» son modificadas mediante bioingeniería para contener el componente de enzimas necesario para glucosilar de forma apropiada la proteína diana.

Interconversiones de los azúcares de la dieta

Las células pueden utilizar la glucosa para formar el resto de azúcares que necesitan

Los seres humanos tienen un requerimiento dietético de determinados ácidos grasos, aminoácidos y vitaminas esenciales, pero todos los azúcares que necesitan para fabricar glucoconjugados se pueden sintetizar a partir del azúcar de la sangre (es decir, la D-glucosa). La [figura 17.6](#) presenta una vista general de la secuencia de reacciones de la interconversión de los azúcares en las células de los mamíferos. Todas estas reacciones de interconversión de los azúcares necesitan azúcares fosfato o nucleótidos azúcar.

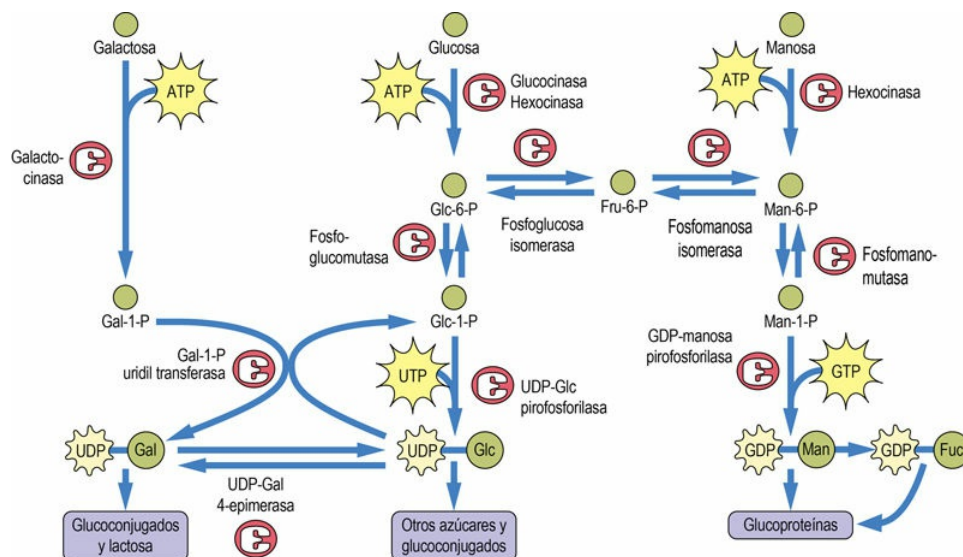


FIG. 17.6 Interconversiones de la glucosa, la manosa, la galactosa y sus azúcares nucleótidos.

Fuc, fucosa; Gal-1-P, galactosa-1-fosfato; Glc-1-P, glucosa-1-fosfato; Man-1-P, manosa-1-fosfato.

Formación de galactosa, manosa y fucosa a partir de la glucosa

La glucosa es fosforilada por la hexocinasa (o glucocinasa en el hígado) cuando entra en la célula. La glucosa-6-fosfato (Glc-6-P) puede ser convertida entonces por una mutasa (fosfoglucomutasa) para formar Glc-1-P, que reacciona con la uridina trifosfato (UTP) para formar UDP-Glc, catalizado por la enzima UDP-Glc pirofosforilasa (v. [fig. 17.6](#)). Esta enzima recibe su nombre por la reacción inversa en la que el fosfato de Glc-1-P actúa rompiendo el enlace pirofosfato de la UTP para formar UDP-Glc y pirofosfato (PPi); la escisión del enlace de alta energía del PPi por la pirofosfatasa proporciona la energía libre necesaria para la reacción. Esta es la misma vía utilizada en el hígado y el músculo para la incorporación de glucosa al glucógeno (v. [cap. 12](#)). La UDP-Glc es epimerizada a UDP-galactosa (UDP-Gal) por la UDP-Gal 4-epimerasa, proporcionando UDP-Gal para la síntesis de glucoconjugados.

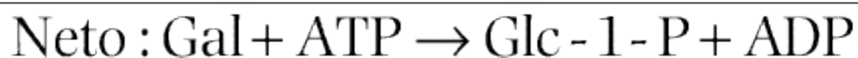
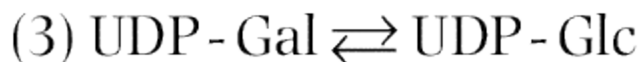
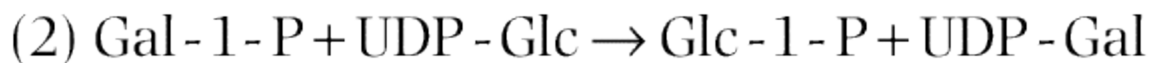
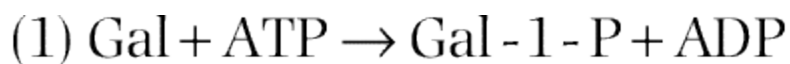
La Glc-6-P también puede ser convertida en fructosa-6-fosfato (Fru-6-P) por la enzima glucolítica fosfoglucosa isomerasa, y la Fru-6-P puede ser isomerizada a manosa-6-fosfato (Man-6-P) por la fosfomanosa isomerasa. Después, la Man-6-P es convertida por una mutasa (fosfomanomutasa) en Man-1-P, que reacciona con el GTP para formar GDP-Man. La GDP-Man es la forma de la manosa que se utiliza en la formación de los oligosacáridos con enlace *N*-glucosídico y también es el precursor para la formación de fucosa activada, GDP-L-fucosa. La manosa está presente en nuestra dieta en pequeñas cantidades, pero no es un componente esencial de la dieta, ya que puede ser producida fácilmente a partir de glucosa. Sin embargo, la manosa de la dieta también puede ser fosforilada por la hexocinasa a Man-6-P, y después entra en el metabolismo a través de la fosfomanosa isomerasa.

Metabolismo de la galactosa

Aunque las células animales pueden formar toda la galactosa que necesitan a partir de glucosa mediante la UDP-Gal 4-epimerasa, la

galactosa sigue siendo un componente considerable de nuestra dieta porque es uno de los azúcares que componen la lactosa, el disacárido de la leche. La vía del metabolismo de la galactosa requiere tres enzimas (v. [fig. 17.6](#)). La galactosa de la dieta es transportada al hígado, donde es fosforilada por una cinasa específica (galactocinasa), que une un fosfato al grupo hidroxilo en el carbono 1 (en lugar de en el carbono 6) para formar galactosa-1-fosfato (Gal-1-P). Los seres humanos carecen de una UDP-Gal pirofosforilasa, por lo que la conversión de Gal-1-P a Glc-1-P comporta la participación de la UDP-Glc. La enzima Gal-1-P uridil transferasa cataliza un intercambio entre UDP-Glc y Gal-1-P para formar UDP-Gal y Glc-1-P (v. [fig. 17.6](#)). La UDP-Gal se utiliza para la síntesis de glucoconjugados, y la Glc-1-P puede ser convertida en Glc-6-P por una fosfoglucomutasa; de esta forma, la molécula de galactosa original entra en la glucólisis.

La UDP-Glc está presente solo en concentraciones micromolares en las células, de modo que su disponibilidad para el metabolismo de la galactosa quedaría rápidamente agotada si no fuera por la presencia de la tercera enzima, la UDP-Gal 4-epimerasa. Esta enzima cataliza el equilibrio entre UDP-Glc y UDP-Gal, proporcionando una fuente constante de UDP-Glc durante el metabolismo de la galactosa. Las reacciones catalizadas por (1) **galactocinasa**, (2) **Gal-1-P uridil transferasa** y (3) **UDP-Gal 4-epimerasa** se resumen a continuación, ilustrando la vía indirecta por la cual la galactosa entra en las vías metabólicas principales:



Metabolismo de la fructosa

La fructosa supone cerca de la mitad del azúcar presente en la sacarosa (azúcar común) y en el sirope de maíz rico en fructosa

La fructosa puede ser metabolizada por dos vías en las células, como se muestra en la [figura 17.7](#). La fructosa puede ser fosforilada por la hexocinasa, una enzima presente en todas las células; sin embargo, la hexocinasa tiene una fuerte preferencia por la glucosa como sustrato, y la glucosa, que está presente a una concentración de ~ 5 mmol/l en la sangre, es un fuerte inhibidor competitivo de la fosforilación de la fructosa. La vía principal del metabolismo de la fructosa, que es especialmente importante después de una comida, implica a la fructocinasa hepática. Esta enzima es una cinasa muy específica que fosforila la fructosa en el carbono 1 (al igual que la galactocinasa y a diferencia de la glucocinasa o la hexocinasa) para dar fructosa-1-fosfato (Fru-1-P). La aldolasa del hígado se denomina **aldolasa B** y es diferente de la aldolasa A del músculo en la especificidad del sustrato, porque la aldolasa B puede escindir tanto la Fru-1-P como la Fru-1,6-P, mientras que la aldolasa A solo escinde la Fru-1,6-P. De esta forma, en el hígado, los productos de escisión de la fructosa por la aldolasa B son dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído (no gliceraldehído-3-P). Después, el gliceraldehído debe ser fosforilado por la triosa cinasa para ser metabolizado en la glucólisis.

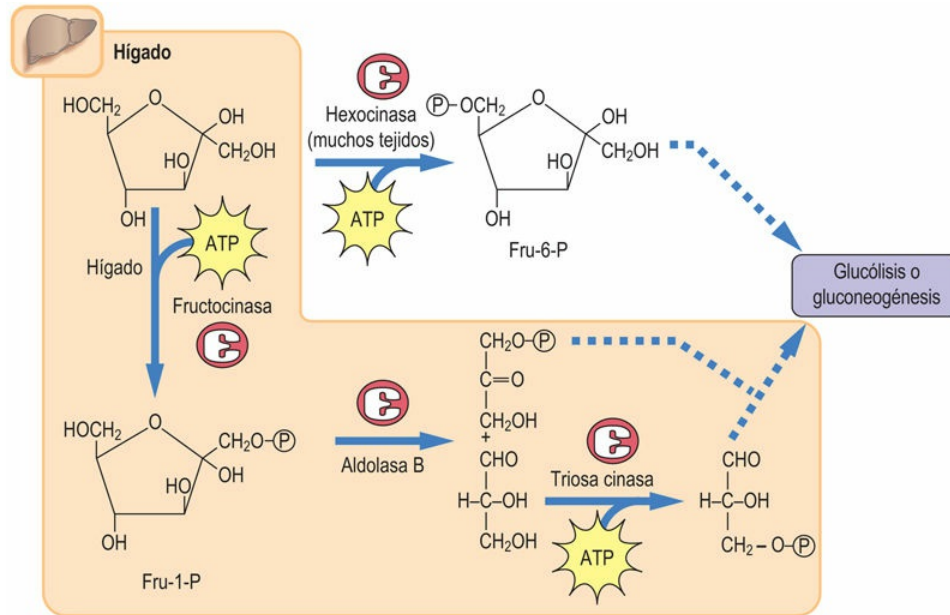


FIG. 17.7 Metabolismo de la fructosa por la fructocinasa o la hexocinasa.

Debe tenerse en cuenta que, en el hígado, la fructosa entra en la glucólisis a nivel de los intermediarios triosa fosfato, en lugar de como Fru-6-P, como ocurre en el músculo. De esta forma, el metabolismo glucolítico de la fructosa ingerida no está sujeto a regulación en los puntos de control habituales, la hexocinasa y la fosfofructocinasa. Al evitar estas dos etapas limitantes de la velocidad, la fructosa proporciona una fuente de energía rápida tanto en las células aerobias como en las células anaerobias. Esta fue en parte la justificación subyacente al desarrollo de bebidas ricas en fructosa. La importancia de la vía de la fructocinasa, en oposición a la hexocinasa, del metabolismo de la fructosa está indicado por la patología de la intolerancia hereditaria a la fructosa (v. cuadro de Conceptos clínicos).



Conceptos avanzados

Biosíntesis de la lactosa

Lactosa sintasa y α -lactoalbúmina

La lactosa (galactosil- β 1,4-glucosa) se sintetiza a partir de UDP-Gal y glucosa en las glándulas mamarias durante la lactancia. La lactosa

lactosa sintasa se forma por la unión de α -lactoalbúmina a la galactosil transferasa, que normalmente participa en la biosíntesis de los *N*-glucanos. La α -lactoalbúmina, que se expresa solo en las glándulas mamarias y exclusivamente durante la lactancia, convierte la galactosil transferasa en lactosa sintasa disminuyendo la K_m de la enzima para la glucosa aproximadamente en 3 órdenes de magnitud, de 1 mol/l a 1 mmol/l, dando lugar a la síntesis preferencial de lactosa en lugar de a la galactosilación de glucoproteínas. La α -lactoalbúmina es el único ejemplo conocido de una proteína «especificadora» que altera la especificidad del sustrato de una enzima.

Otras vías del metabolismo de los nucleótidos azúcar

UDP-GlcUA

La UDP-Glc es el precursor de una serie de otros azúcares, como el ácido glucurónico, la xilosa y la galactosa, que se requieren para la síntesis de proteoglucanos y/o glucoproteínas. En las [figuras 17.6 y 17.8](#) se esbozan las reacciones que llevan a la formación de estos otros azúcares. Una oxidación en dos etapas de la UDP-Glc por parte de la enzima UDP-Glc deshidrogenasa lleva a la formación de la forma activada del ácido glucurónico, UDP-GlcUA (v. [fig. 17.8](#)). Este nucleótido azúcar es el donador de ácido glucurónico tanto para la formación de proteoglucanos (v. [cap. 19](#)) como para las reacciones de detoxificación y de conjugación que se producen en el hígado para eliminar bilirrubina, fármacos y xenobióticos (v. [cap. 34](#)). El UDP-GlcUA es también el precursor de la UDP-xilosa, un nucleótido azúcar pentosa (v. [fig. 17.8](#)). El UDP-GlcUA sufre una reacción de descarboxilación que elimina el carbono 6 para formar UDP-xilosa, la forma activada de la xilosa. La xilosa es el azúcar de enlace entre la proteína y los glucanos en los proteoglucanos (v. [fig. 17.1B](#) y [cap. 19](#)). La xilosa también está presente en muchas glucoproteínas de plantas, como parte de sus oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos, y es parcialmente responsable de reacciones alérgicas al cacahuete y a las proteínas de los frutos secos.

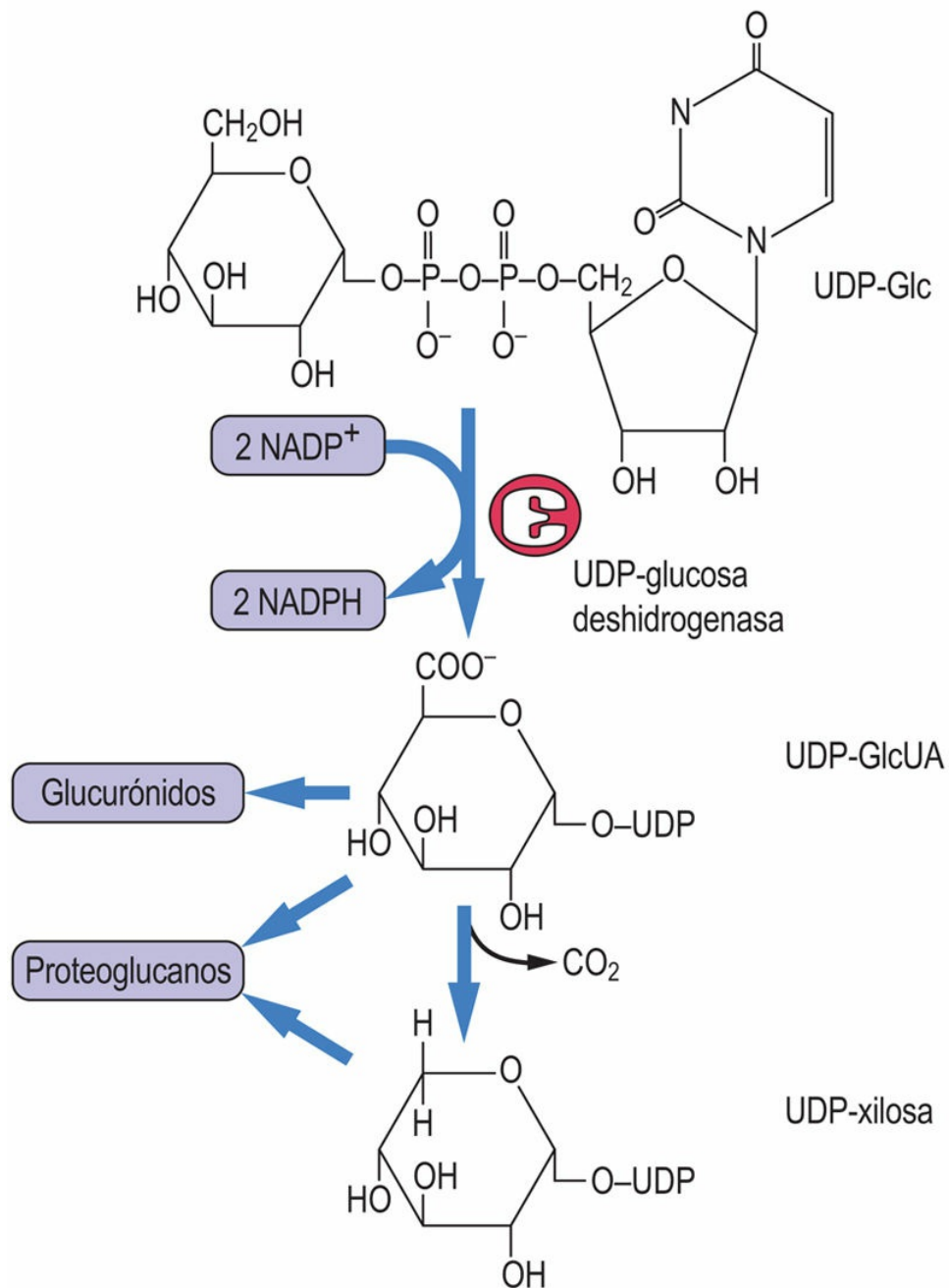


FIG. 17.8 Conversión de UDP-Glc en UDP-ácido glucurónico (UDP-GlcUA) y UDP-xilosa.

Obsérvese que la oxidación de UDP-Glc es una reacción en dos pasos, de alcohol a aldehído y después a ácido. Ambas reacciones están catalizadas por la UDP-Glc deshidrogenasa.

GDP-Man y GDP-Fuc

La guanosina difosfato-manosa (GDP-Man) es el sustrato donador para la mayoría de las manosiltransferasas. Como se muestra en la [figura 17.6](#), es producida a partir de Man-6-P y también es el precursor de GDP-L-fucosa (GDP-Fuc), sustrato donador para todas las fucosiltransferasas. La fucosa es una 6-desoxihexosa, un azúcar importante en numerosas reacciones de reconocimiento, como la respuesta inflamatoria (v. [fig. 17.9](#)). La conversión de GDP-Man en GDP-fucosa implica una serie compleja de etapas oxidativas y reductoras, además de epimerizaciones. La deficiencia en el transportador de GDP-Fuc que transloca la GDP-Fuc desde el citosol al aparato de Golgi se asocia a una respuesta inflamatoria deficiente y a un incremento de la susceptibilidad a la infección (déficit de adhesión leucocitaria II: LDAII). En esta enfermedad, el agotamiento de la GDP-Fuc en la luz del aparato de Golgi bloquea la biosíntesis de la **señal de reconocimiento del leucocito, la estructura sialil Lewis-X** (v. [fig. 17.9](#)).

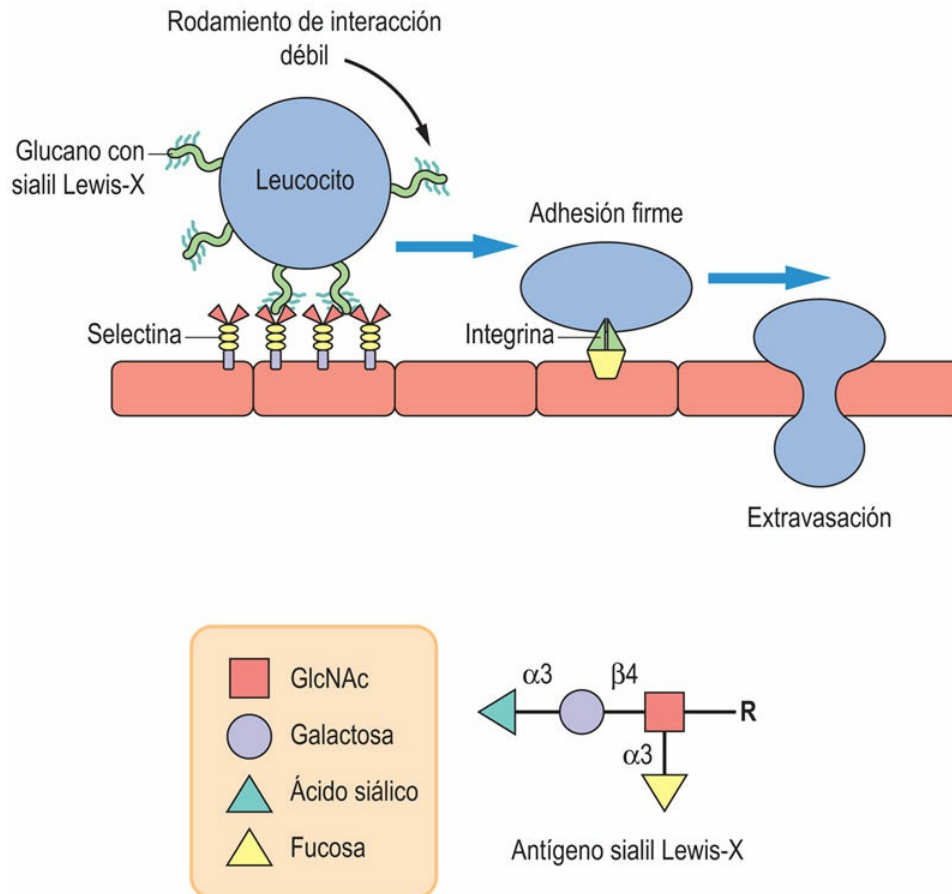


FIG. 17.9 Interacciones célula-célula dependientes de hidratos de carbono en la inflamación.

El sialil Lewis-X, un antígeno tetrasacárido que forma parte de la estructura de la membrana de los leucocitos, es reconocido por una proteína fijadora de hidratos de carbono, la selectina, en la superficie de las células endoteliales. La interacción sialil Lewis-X-selectina actúa de mediador en la unión inicial débil que determina que los leucocitos rueden a lo largo de la monocapa endotelial. Facilita la adhesión firme mediada por las interacciones proteína-proteína que conducen a la extravasación.



Conceptos clínicos

Galactosemia: un recién nacido con ictericia después de la lactancia materna

Un recién nacido aparentemente normal comenzó a vomitar y a tener diarrea después de ser amamantado. A estos problemas, que

persistieron durante varios días, se añadió deshidratación. El neonato empezó a rechazar el alimento y mostraba ictericia, indicativa de daño hepático, seguida de hepatomegalia y de opacidades del cristalino (cataratas). La determinación de la glucosa en sangre mediante una prueba de glucosa oxidasa (v. cap. 6) indicaba que la concentración de glucosa era baja, compatible con una absorción de alimentos insuficiente. No obstante, la glucosa medida mediante un método colorimétrico que mide el azúcar reductor total (es decir, cualquier azúcar capaz de reducir el cobre en condiciones alcalinas) indicaba que la concentración de azúcar tanto en sangre como en orina era bastante elevada. El azúcar reductor acumulado se identificó a la larga como galactosa, lo que sugería una alteración en el metabolismo de la galactosa conocida como **galactosemia**. Este hallazgo era compatible con la observación de que, cuando no se administraba leche en la alimentación y se sustituía por una fórmula para lactantes que contiene sacarosa en vez de lactosa, los vómitos y la diarrea cesaban, y la función hepática mejoraba gradualmente.

Comentario

La acumulación de galactosa en la sangre es con mucha frecuencia el resultado de una deficiencia en la enzima Gal-1-P uridil transferasa (forma clásica de galactosemia), que impide la conversión de galactosa a glucosa y lleva a la acumulación de Gal y de Gal-1-P en los tejidos. La Gal-1-P acumulada interfiere en el metabolismo del fosfato y de la glucosa, lo que lleva a daño tisular generalizado, insuficiencia orgánica y retraso mental. Además, la acumulación de galactosa en los tejidos da lugar a la conversión de la galactosa, a través de la **vía de los polioles**, en galactitol, lo cual provoca en el cristalino estrés osmótico y la aparición de cataratas (compárese con las cataratas diabéticas, v. cap. 31). Otra forma más leve de galactosemia está causada por deficiencia de galactocinasa, pero en este caso no se acumula Gal-1-P y las complicaciones son más leves.



Intolerancia hereditaria a la fructosa: niño con hipoglucemia después de comer fruta

Un niño ingresó en el servicio de urgencias con náuseas, vómitos y síntomas de hipoglucemia, junto con sudoración, mareos y temblores. Los padres referían que estos ataques aparecieron poco después de comer fruta (que contiene el azúcar de la fruta, la fructosa) o caramelos (sacarosa). Como resultado de estos síntomas, el niño estaba desarrollando una fuerte aversión a la fruta y los padres le administraban suplementos multivitamínicos. El peso del niño era inferior al normal, pero no había mostrado ninguno de los síntomas descritos durante el período en el que recibió lactancia materna. Una serie de estudios clínicos mostró cierto grado de cirrosis hepática y una prueba de tolerancia oral a la glucosa normal. Sin embargo, se detectaron sustancias reductoras en la orina, que no reaccionaban en la prueba de la glucosa oxidasa (es decir, no se debían a glucosa). Se solicitó una **prueba de tolerancia a la fructosa** utilizando 3 g de fructosa/m² de superficie corporal, que se administraron por vía intravenosa en un bolo único y rápido. Al cabo de 30 minutos, el niño mostró síntomas de hipoglucemia. El análisis de la glucemia confirmó este hecho y puso de manifiesto que la hipoglucemia era mayor después de 60-90 minutos. Las concentraciones de fructosa alcanzaron un máximo (3,3 mmol/l) después de 15 minutos y disminuyeron rápidamente hasta cero al cabo de 3 horas. La concentración de fosfato en plasma se redujo un 50% y las pruebas para las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa indicaron que estaban elevadas después de aproximadamente 90 minutos. La orina también era positiva para fructosa.

Comentario

La intolerancia hereditaria a la fructosa se debe a la deficiencia de aldolasa B en el hígado (v. fig. 17.7). Los resultados de una prueba de tolerancia a la fructosa demuestran la acumulación de fructosa y sus derivados en sangre y en orina. La elevación de las enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa,

además de la ictericia y otros síntomas, indican daño hepático y sugieren que la Fru-1-P afecta al metabolismo intermediario de los hidratos de carbono de una forma similar a la Gal-1-P en la galactosemia.

Aminoazúcares

La Fru-6-P es la precursora de los aminoazúcares

La [figura 17.10](#) muestra la vía de formación de GlcNAc, GalNAc y ácido siálico. La reacción inicial supone la transferencia de un grupo amino desde el nitrógeno amida de la glutamina a la Fru-6-P para producir glucosamina-6-P (GlcN-6-P). Después, se transfiere un grupo acetilo desde el acetil-CoA al grupo amino de GlcN-6-P para formar GlcNAc-6-P, que es convertido en su forma activada, UDP-GlcNAc, por la secuencia de reacciones de la mutasa y la pirofosforilasa. Además de su papel como donador de GlcNAc, el UDP-GlcNAc también puede ser epimerizado a UDP-GalNAc. Con pocas excepciones, todos los aminoazúcares en los glucoconjugados están acetilados; por tanto, son neutros y no contribuyen a la carga iónica de los glucoconjugados.

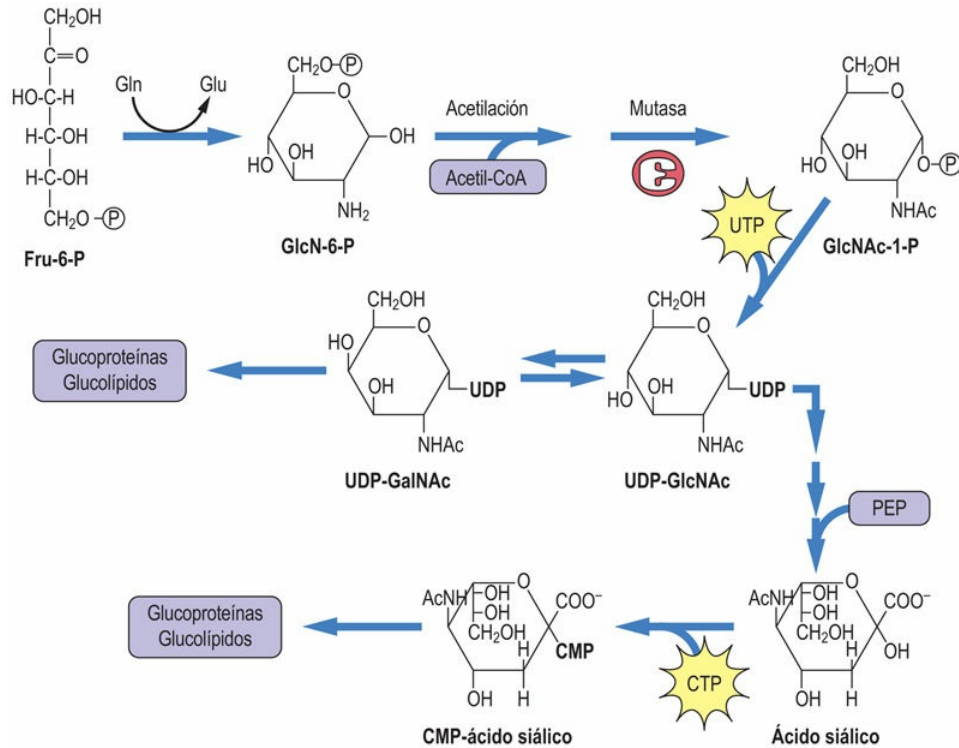


FIG. 17.10 Síntesis de aminoazúcares y ácido siálico.
 Acetil-CoA, acetil-coenzima A; GalNAc, *N*-acetilgalactosamina; GlcN-6-P, glucosamina-6-fosfato; GlcNAc-6-P, *N*-acetilglucosamina-6-fosfato; HNAC, AcHN, grupo acetamida; PEP, fosfoenolpiruvato.

Ácido siálico

El UDP-GlcNAc es el precursor del ácido *N*-acetilneuramínico (NeuAc), también denominado ácido siálico. El ácido siálico, un ácido *N*-acetilamino-cetodesoxiglucónico de 9 carbonos, se produce por condensación de un aminoazúcar con **fosfoenolpiruvato** (v. [fig. 17.10](#)). El citidina monofosfato-ácido neuramínico (CMP-NeuAc) es la forma activada del ácido siálico y es el donador de ácido siálico en las reacciones de biosíntesis. El CMP-ácido siálico es el único nucleósido monofosfato donador de azúcar en el metabolismo de los glucoconjugados.

Biosíntesis de oligosacáridos

El ensamblaje de los oligosacáridos con enlaces N-glucosídicos empieza en el retículo endoplásmico

La síntesis de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos empieza con la transferencia de dos residuos GlcNAc a un lípido unido a la membrana, denominado dolicol fosfato. Se añaden residuos de manosa y glucosa para construir un intermediario oligosacárido unido a lípidos, que es transferido «en bloque» a la proteína en la luz del retículo endoplásmico (v. [fig. 17.11](#)). Los **dolicoles** son derivados de poliisoprenol de cadena larga y suelen tener alrededor de 120 átomos de carbono (~22-26 unidades de isopreno), con un grupo fosfato en un extremo. Son sintetizados en las membranas utilizando la misma maquinaria que se utiliza para fabricar colesterol, pero, al contrario que el colesterol, los dolicoles siguen siendo cadenas lineales largas. La longitud de la cadena requiere que serpentea a lo largo de la bicapa fosfolipídica, proporcionando un fuerte anclaje para la cadena oligosacárida en crecimiento.

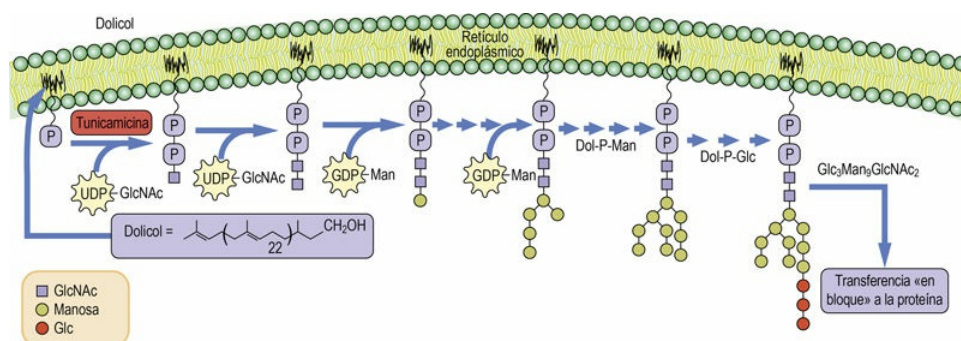


FIG. 17.11 Síntesis de oligosacáridos con enlace N-glucosídico en el retículo endoplásmico.

La tunicamicina es un inhibidor de la GlcNAc fosfotransferasa que cataliza el primer paso de la síntesis de glucanos. Dol, dolicol; GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; Man, manosa.



Conceptos avanzados

Interacciones célula-célula dependientes de carbohidratos

Un ejemplo importante de interacciones célula-célula dependientes de carbohidratos es lo que ocurre durante la inflamación. Una lesión, o una infección, de las células endoteliales vasculares da lugar a una respuesta inflamatoria que ocasiona la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1), desde el tejido dañado. Estas citocinas atraen a los leucocitos al lugar de la lesión o la infección para eliminar el tejido dañado o los microorganismos invasores. Estos leucocitos deben ser capaces de detenerse o de salir del torrente sanguíneo y unirse al tejido lesionado. Pueden hacer eso porque tienen un ligando de carbohidrato en su superficie, que es reconocido por una **lectina** (proteína de unión con carbohidratos) que queda expuesta en la superficie de las células endoteliales dañadas. El ligando de carbohidrato es un tetrasacárido denominado antígeno sialil Lewis-X (v. fig. 17.9), que es un componente de una glucoproteína o un glucolípido en la superficie del leucocito. El antígeno sialil Lewis-X es reconocido por lectinas, la **E-selectina** y la **P-selectina**, que se expresan sobre la superficie de las células endoteliales como respuesta a la estimulación de las citocinas. La figura 17.9 ilustra la secuencia de acontecimientos que tiene lugar durante la adhesión y la extravasación vascular de los leucocitos en el tejido inflamado. La interacción sialil Lewis-X-selectina actúa como intermediaria en el paso inicial de la interacción entre los leucocitos y el endotelio, denominada anclaje en red, seguido del rodamiento de los leucocitos a lo largo de la superficie de la célula endotelial. Aunque la unión entre el carbohidrato y la proteína es débil, las múltiples interacciones ralentizan la circulación de los leucocitos al someterlos a fuerzas de cizallamiento en la sangre y permiten el establecimiento de interacciones firmes proteína-proteína entre las integrinas de la superficie celular de los leucocitos y sus receptores. Finalmente, los leucocitos migran a través del endotelio hacia el tejido subyacente.

Una interacción similar de la L-selectina expresada en los linfocitos

con el oligosacárido de tipo sialil Lewis-X expresado en las células endoteliales de las vénulas altas permite que los linfocitos circulantes en el torrente sanguíneo entren en el interior del ganglio linfático a través de un mecanismo parecido. Este proceso se denomina **tropismo linfocitario**. Aunque estas interacciones entre carbohidratos y proteínas desempeñan un papel crucial en el sistema inmunitario, también pueden resultar peligrosas y poner en peligro la vida en otras circunstancias. Algunas células cancerosas utilizan estas interacciones carbohidrato-proteína para facilitar su metastatización a través del torrente sanguíneo. Está en marcha una investigación activa sobre fármacos cuya estructura es similar a la de los carbohidratos (glucomiméticos) y que bloquearán la adhesión vascular de las células tumorales e impedirán las metástasis.

Comentario

Las interacciones lectina-carbohidrato *in vivo* implican muchas lectinas diferentes con lugares de reconocimiento específicos de carbohidratos. Una vez que la estructura del carbohidrato es conocida y se ha establecido el mapa del lugar de unión de la proteína, se pueden diseñar compuestos que imiten la estructura del carbohidrato. Estos compuestos sintéticos se unirían al lugar de unión del carbohidrato de la lectina y bloquearían la interacción natural. Una de las dificultades de este enfoque es que las interacciones de unión individuales son débiles y se requieren múltiples contactos célula-célula; estas múltiples interacciones podrían ser difíciles de bloquear por fármacos que sean moléculas pequeñas. Un segundo problema es que la síntesis de oligosacáridos específicos es difícil y cara y, dada su corta semivida en la circulación, puede ser necesario inyectar grandes cantidades con frecuencia para que el tratamiento sea eficaz.

El primer azúcar que debe añadirse al dolicol-P a partir de UDP-GlcNAc es GlcNAc-1-P por una GlcNAc-1-P transferasa para producir dolicol-P-P-GlcNAc. Un segundo GlcNAc se añade al primer GlcNAc a partir de UDP-GlcNAc, seguido de la adición de cuatro o cinco

residuos de manosa a partir de GDP-Man. El dolicol-P-Man y el dolicol-P-Glc sirven como donadores de glucosil para las manosas restantes y los tres residuos de glucosa. Cada uno de los azúcares es transferido por una glucosiltransferasa específica localizada dentro o sobre la membrana del retículo endoplásmico. Las glucosas no se encuentran en ninguno de los oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos en las glucoproteínas, sino que son eliminadas por glucosidasas en el retículo endoplásmico. ¿Por qué son añadidas en primer lugar? Sirven para dos funciones importantes. En primer lugar, se ha demostrado que la presencia de glucosas en los oligosacáridos unidos a lípidos acelera la transferencia de oligosacáridos de lípidos a proteínas; la enzima de transferencia (oligosacárido transferasa) tiene una preferencia por oligosacáridos que contienen tres glucosas y transfiere estos oligosacáridos a las proteínas mucho más rápidamente. En segundo lugar, las glucosas son importantes para dirigir el plegamiento de la proteína en el retículo endoplásmico (v. explicación siguiente).

El procesamiento intermedio continúa en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi

En una serie de reacciones de corte y empalme (fig. 17.12), las tres glucosas son eliminadas en el RE. Después, el oligosacárido puede permanecer como un oligosacárido rico en manosa o puede ser procesado de nuevo hasta una estructura oligosacárida compleja. Se pueden eliminar una o más manosas en el RE y la proteína plegada es translocada después al aparato de Golgi, donde se pueden eliminar otras tres o cuatro manosas adicionales para dejar una estructura central de tres manosas y dos residuos GlcNAc. En el *cis*-Golgi, se añaden residuos GlcNAc a cada una de las manosas centrales. Después, la proteína entra en el *trans*-Golgi, donde se puede añadir el resto de azúcares de las secuencias trisacáridas (es decir, galactosa, ácido siálico y fucosa) para formar una serie de cadenas complejas diferentes. La estructura final de las cadenas oligosacáridas depende del componente de glucosiltransferasa de la célula.

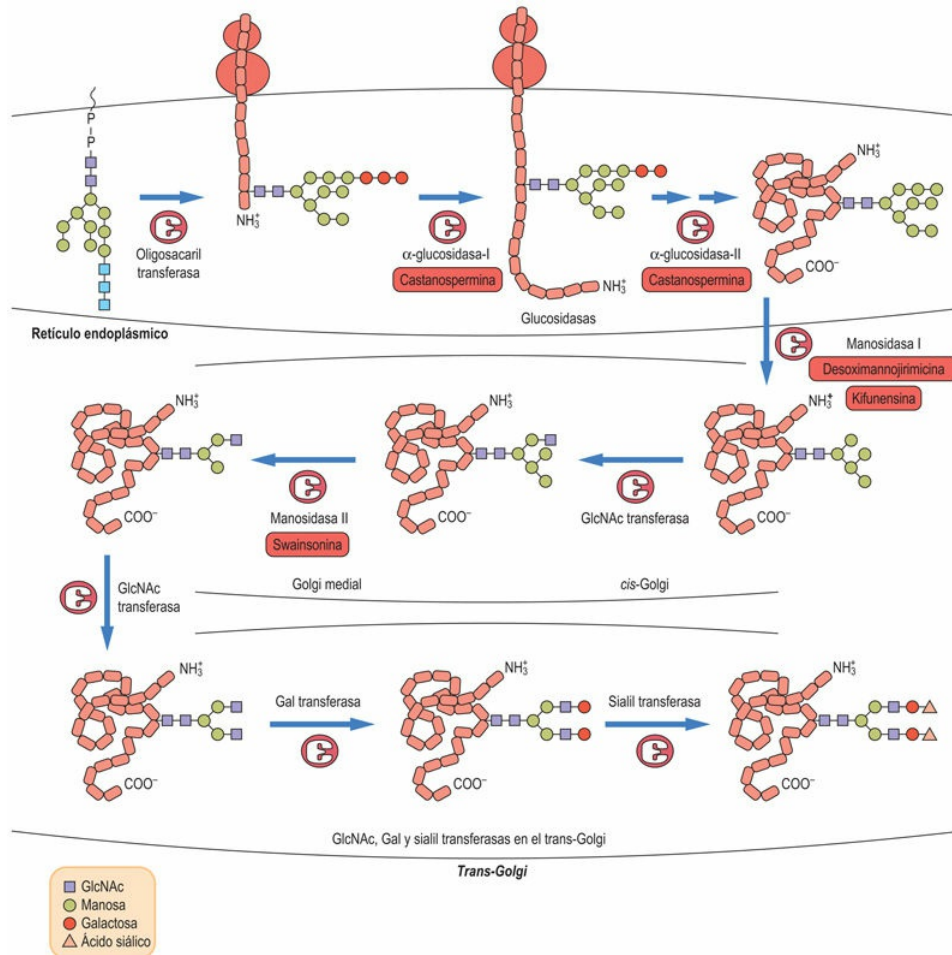


FIG. 17.12 Procesamiento de los oligosacáridos con enlace N-glucosídico de formas ricas en manosa a complejas. Las glucoproteínas son transportadas entre el retículo endoplásmico y los compartimentos de Golgi en vesículas. En rojo se muestran los inhibidores de las enzimas que procesan a los glucanos. GlcNAc, *N*-acetilglucosamina.

Oligosacáridos con enlaces O-glucosídicos (O-glucanos)

Los oligosacáridos con enlaces O-glucosídicos se sintetizan en el aparato de Golgi

Al contrario que la biosíntesis de los oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos, la síntesis de los oligosacáridos con enlaces *O*-

glucosídicos tiene lugar solo en el aparato de Golgi por la adición en etapas de azúcares a partir de los nucleótidos donantes de azúcar a la proteína. No intervienen intermediarios lipídicos en la formación de los oligosacáridos con enlaces O-glucosídicos. La [figura 17.13](#) destaca la secuencia en etapas de las reacciones de que consta el ensamblaje de una cadena oligosacárida en la mucina salival. En esta secuencia, en primer lugar se transfiere GalNAc desde el UDP-GalNAc a residuos de serina o treonina en la proteína por medio de una GalNAc transferasa en el aparato de Golgi. La GalNAc-serina-proteína resultante sirve como aceptor para la galactosa y a continuación el ácido siálico, transferido desde sus nucleótidos azúcar (UDP-Gal y CMP-ácido siálico) por galactosiltransferasas y sialiltransferasas en el aparato de Golgi. Otras glucosiltransferasas del aparato de Golgi están implicadas en la biosíntesis por etapas de oligosacáridos de mucina más complejos y en la síntesis de oligosacáridos con enlaces O-glucosídicos en proteoglicanos y colágenos (v. [cap. 19](#)). Hay más de 100 glucosiltransferasas implicadas en la síntesis de glucoconjugados en una célula típica.

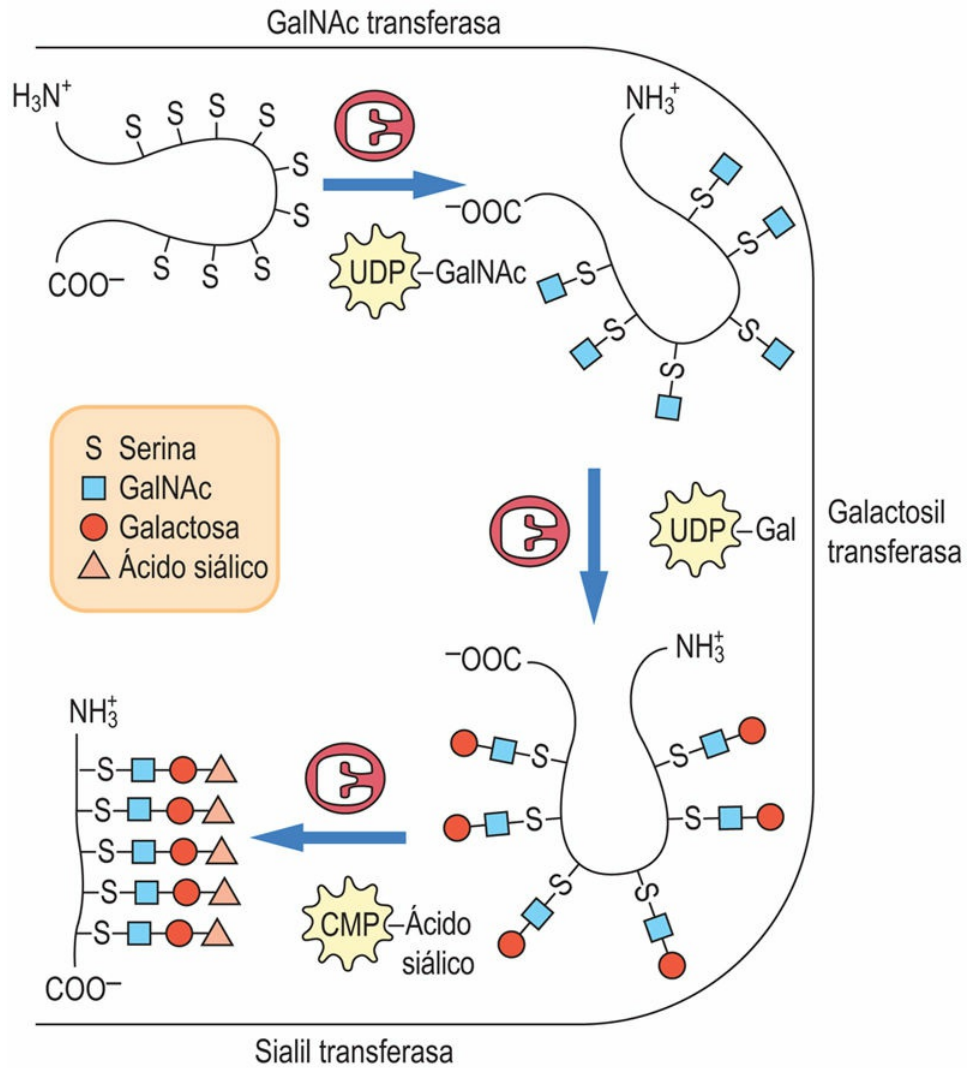


FIG. 17.13 Biosíntesis de oligosacáridos con enlace O-glucosídico de mucinas en el aparato de Golgi. GalNAc, N-acetilgalactosamina.

Funciones de las cadenas de oligosacáridos de las glucoproteínas

Los oligosacáridos con enlaces N-glucosídicos (N-glucanos) tienen un papel importante en el plegamiento de las proteínas

Las proteínas residentes en el retículo endoplásmico, conocidas como **chaperonas**, ayudan a las proteínas de nueva síntesis a plegarse en sus conformaciones apropiadas. Dos de estas chaperonas, calnexina y calreticulina, se unen a glucoproteínas no plegadas por reconocimiento de oligosacáridos ricos en manosa que siguen conteniendo un único residuo de glucosa en sus estructuras, después de la eliminación de dos de las tres glucosas por parte de las glucosidasas. No todas las glucoproteínas sintetizadas en la célula requieren ayuda en el plegamiento, pero, en las que sí lo requieren, la velocidad de plegamiento se ve acelerada en gran medida por las chaperonas. Las proteínas incorrectamente plegadas o no plegadas no están sujetas al transporte normal hasta el aparato de Golgi y, si no se pliegan de forma adecuada, precipitan en el retículo endoplásmico o, en la mayoría de los casos, se exportan al citoplasma para ser degradadas por el sistema ubiquitina-proteasoma (v. [cap. 22](#)).



Conceptos avanzados

Inhibidores de la biosíntesis de glucoproteínas

Se ha identificado varios inhibidores de la biosíntesis de oligosacáridos con enlaces N-glucosídicos y estos compuestos han demostrado ser reactivos valiosos para los estudios sobre el papel de las estructuras de carbohidratos específicos en la función de las glucoproteínas. La **tunicamicina** es un antibiótico glucósido que inhibe la primera etapa en la síntesis de oligosacáridos con enlaces N-

glucosídicos, es decir, la formación de dolicol-P-P-GlcNAc (v. fig. 17.11). La tunicamicina tiene efectos variados sobre la síntesis de glucoproteínas y sobre las células, desde benignos hasta notorios. En algunos casos, es sintetizada la porción proteica de la glucoproteína, pero, sin su carbohidrato, se pliega mal, se agrega y es degradada en la célula. De este modo, el tratamiento de células con tunicamicina induce con frecuencia estrés del retículo endoplásmico (v. cap. 22).

Existen otros inhibidores que impiden etapas específicas en la vía de procesamiento. Muchos son alcaloides de plantas que se parecen estructuralmente a los azúcares glucosa y manosa, e inhiben las glucosidasas de corte y empalme (v. fig. 17.12). La castanospermina inhibe las glucosidasas del RE, mientras que la kifunensina, la desoximannojirimicina y la swainsonina inhiben una manosidasa de procesamiento diferente cada una. Estos fármacos impiden la formación de cadenas complejas y, por tanto, son útiles para evaluar las relaciones entre estructura y función. Algunos compuestos han sido probados frente al VIH y frente a algunos cánceres, y han mostrado efectos inhibidores importantes. Sin embargo, también tienen efectos adversos sobre enzimas en células normales, por lo que no se pueden utilizar como fármacos viables. Con compuestos más específicos, sería posible manipular las estructuras de glucanos con fines terapéuticos.

Los oligosacáridos que contienen Man-6-P dirigen las enzimas lisosomales hacia los lisosomas

Los lisosomas son orgánulos subcelulares implicados en la hidrólisis y el recambio de numerosas proteínas y orgánulos celulares. Contienen una serie de enzimas hidrolíticas con pH óptimo ácido. La mayoría de estas enzimas lisosomales son glucoproteínas con enlaces *N*-glucosídicos que son sintetizadas y glucosiladas en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. La distribución de las enzimas lisosomales se produce en el *cis*-Golgi. Las proteínas destinadas a ser transportadas a los lisosomas contienen un grupo de restos de lisina que se juntan como resultado del plegamiento de las proteínas en su conformación apropiada. Como se muestra en la [figura 17.14](#), esta

agrupación de residuos de lisina sirve como lugar de anclaje para una enzima, la GlcNAc-1-P transferasa, que transfiere una GlcNAc-1-P desde UDP-GlcNAc a residuos de manosa terminales en las cadenas ricas en manosa de las enzimas lisosomales. Una segunda enzima, denominada enzima de descubrimiento, elimina después la GlcNAc, dejando los residuos fosfato aún unidos a las manosas en las cadenas ricas en manosa. Los residuos Man-6-P resultantes en la estructura rica en manosa son reconocidos ahora por una proteína del aparato de Golgi denominada receptor Man-6-P, que dirige la enzima a los lisosomas. De esta forma, los **residuos Man-6-P son una señal diana** empleada por la célula para elegir a aquellas proteínas que están destinadas a ir a los lisosomas y separarlas de todas las otras proteínas que son sintetizadas en el aparato de Golgi. El receptor Man-6-P también está presente en la superficie celular, de forma que incluso las enzimas extracelulares que tienen esta señal son sometidas a endocitosis y son transportadas a los lisosomas.

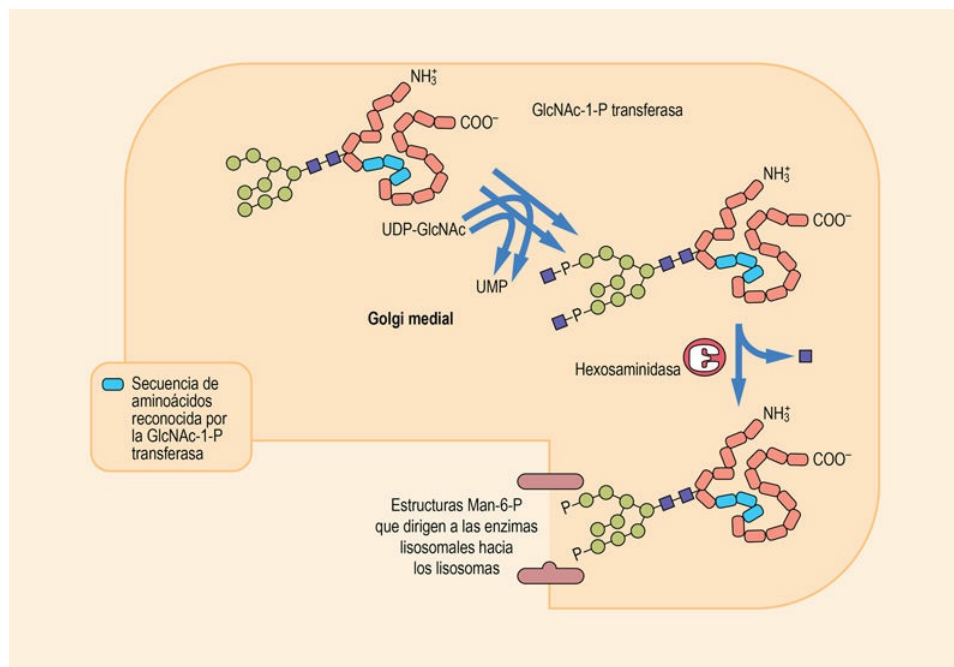


FIG. 17.14 Direccionamiento de las enzimas lisosomales a los lisosomas.

GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; Man, manosa.

Las cadenas de oligosacáridos de las glucoproteínas generalmente aumentan la solubilidad y la estabilidad de las proteínas

Los oligosacáridos son hidrofílicos, por lo que aumentan la solubilidad de las proteínas en el medio acuoso. De esta forma, la mayoría de las proteínas que son segregadas por las células son glucoproteínas, incluidas las proteínas plasmáticas, salvo la albúmina. Estas glucoproteínas y las enzimas generalmente muestran una estabilidad alta frente al calor, los desnaturalizantes químicos, los detergentes, los ácidos y las bases. La eliminación enzimática de los carbohidratos de muchas de estas proteínas reduce enormemente su estabilidad al estrés. De hecho, cuando se sintetizan las glucoproteínas en las células en presencia de inhibidores de la glucosilación, como la tunicamicina, que evita la producción y, por tanto, la unión de la cadena de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos, muchas de estas proteínas se vuelven insolubles y forman cuerpos de inclusión en las células como resultado del plegamiento incorrecto y/o la disminución de la hidrofilia.

Los azúcares están implicados en interacciones de reconocimiento químico con las lectinas

Las glucoproteínas con enlaces *N*-glucosídicos que se hallan en la superficie celular de los mamíferos desempeñan un cometido fundamental en las interacciones célula-célula y otros procesos de reconocimiento. Una célula puede contener en su superficie celular una proteína reconocedora de carbohidratos, conocida como **lectina**, que se une a una estructura oligosacárida específica en la superficie de la célula complementaria. La interacción entre estas dos interfases químicas media un reconocimiento químico específico entre las células, y este proceso es un factor clave en la fecundación, la inflamación, la infección, el desarrollo y la diferenciación.



Deficiencias en la síntesis de glucoproteínas

Los **trastornos congénitos de la glucosilación** (CDG) son un grupo recientemente descrito de enfermedades genéticas infrecuentes que afectan a la biosíntesis de las glucoproteínas. Todos los pacientes muestran una afección multisistémica, con afectación grave del sistema nervioso. Se han identificado tres clases distintas hasta ahora y se caracterizan por una deficiencia en la estructura de la fracción hidrato de carbono de las glucoproteínas séricas, enzimas lisosomales o glucoproteínas de membrana. El diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma rutinaria por electroforesis de la transferrina sérica. En los CDG, la transferrina contiene menos ácido siálico y, por tanto, la proteína migra más lentamente. La disminución del ácido siálico deriva de un defecto en la biosíntesis de la estructura oligosacárida subyacente. Aunque un cambio en la migración de la transferrina sérica indica que el paciente está sufriendo uno de los CDG, no identifica la lesión específica. Esto solo puede hacerse mediante la caracterización de la estructura de la cadena o las cadenas oligosacáridas alteradas para determinar qué azúcares o estructuras son los que faltan, o la realización de un perfil de enzimas clave en las vías de biosíntesis, ya que la ausencia de cualquiera de las enzimas afectará a la estructura oligosacárida final.

Comentario

Los defectos básicos en este grupo de enfermedades parecen darse en la síntesis o en el procesamiento de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos. Sin embargo, los defectos en la fosfomanosa isomerasa y en la fosfomanomutasa (v. fig. 17.6) también han sido identificados como causas de CDG.



Conceptos clínicos

Enfermedad de células de inclusión

La **enfermedad de células de inclusión** (mucopolidosis II) y la polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolidosis III) son enfermedades

hereditarias infrecuentes que están causadas por deficiencias en la maquinaria que dirige las enzimas lisosomales a los lisosomas. La presentación clínica consta de retraso psicomotor grave, rasgos faciales toscos y alteraciones esqueléticas; la muerte suele producirse en la primera década de la vida. En cultivos de fibroblastos obtenidos de pacientes con mucopolisacaridosis II, las enzimas lisosomales sintetizadas de nuevo son segregadas al medio extracelular en lugar de ser dirigidas correctamente hacia los lisosomas. Las células mesenquimales, especialmente los fibroblastos, contienen numerosas vacuolas rodeadas de membrana en el citoplasma rellenas de material fibrogranular. Estos depósitos se denominan cuerpos de inclusión y son el origen del nombre de enfermedad de células de inclusión.

Comentario

La enfermedad de células de inclusión se debe a una deficiencia en la síntesis de la señal de diana, los residuos Man-6-P en los oligosacáridos ricos en manosa. La mutación es habitualmente la ausencia de GlcNAc-1-P transferasa, pero también ocurren defectos en la enzima de descubrimiento. Es probable que la ausencia de la proteína del receptor de Man-6-P dé lugar al mismo fenotipo. En la enfermedad de células de inclusión, los lisosomas, que carecen del espectro completo de enzimas hidrolasas, aumentan de tamaño con sustancias no digeribles.

Las interacciones carbohidratos-proteínas también son importantes en las interacciones exógenas (*non-self*). Numerosos patógenos emplean este mecanismo para reconocer sus células diana. *Escherichia coli*, por ejemplo, y algunas otras bacterias entéricas gramnegativas tienen proyecciones similares a pelos cortos denominadas *pili* en sus superficies. Estos *pili* tienen lectinas de unión a manosa en su extremo que pueden reconocer y unirse a oligosacáridos ricos en manosa en las membranas del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. Esta interacción permite que las bacterias queden retenidas en el intestino. El virus de la gripe emplea una proteína hemaglutinina en su superficie para unirse a residuos de ácido siálico en glucoproteínas

y glucolípidos sobre la superficie de las células diana.

Parece que las variaciones en la estructura de la mucina influyen en la especificidad de la fecundación, la diferenciación celular, el desarrollo de la respuesta inmunitaria y la infectividad vírica. La glucoproteína ZP3, que está presente en la zona pelúcida del óvulo de ratón, funciona como receptor del espermatozoide durante la fecundación. La eliminación enzimática de oligosacáridos con enlaces *O* de ZP3 da lugar a la pérdida de actividad del receptor del espermatozoide, mientras que la eliminación de los oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos no tiene efecto alguno sobre la unión del espermatozoide. Los oligosacáridos con enlaces *O* aislados obtenidos de ZP3 también tienen actividad de fijación al espermatozoide e inhiben la interacción espermatozoide-óvulo y la fecundación *in vitro*. También se cree que las diferencias entre las estructuras de los glucanos *O* de los linfocitos citotóxicos y de las células colaboradoras que intervienen en la respuesta inmunitaria son importantes en la mediación de las interacciones celulares durante la respuesta inmunitaria.



Conceptos avanzados

Toxicidad de la ricina y otras lectinas

Las lectinas se encuentran en diversos alimentos, como legumbres, frutos secos y cereales secos. Muchas lectinas de plantas son tóxicas para las células animales. En las plantas comestibles, estas pueden constituir un problema sin importancia si se cocinan los alimentos, porque las lectinas se desnaturalizan y a continuación son digeridas por las proteasas gastrointestinales. Por otra parte, las lectinas en verduras no cocinadas son muy resistentes a las proteasas, por lo que pueden causar serios problemas. Se unen a células del tracto gastrointestinal e inhiben las actividades enzimáticas, la digestión de alimentos y la absorción de nutrientes y causan molestias gastrointestinales y reacciones alérgicas.

La **ricina**, producida por la planta denominada ricino, se encuentra entre las proteínas más venenosas. Estos tipos de lectinas tóxicas suelen estar compuestos de varias subunidades, una de las cuales es

el sitio de reconocimiento de hidratos de carbono o sitio de unión de hidratos de carbono, mientras que la otra subunidad es una enzima que, por ejemplo, puede inactivar catalíticamente los ribosomas. Así, una única molécula de esta subunidad catalítica que se introduce en una célula puede bloquear por completo la síntesis de proteínas en dicha célula. Otras lectinas tóxicas son la modicina, la abrina y la lectina I del muérdago.



Conceptos clínicos

Los cambios en la composición y/o la estructura de los azúcares pueden ser marcadores diagnósticos de algunos tipos de cáncer

Los cambios en la glucosilación de proteínas y de lípidos se han descrito de forma consistente en los glucoconjugados de la superficie celular de diversos tipos de células cancerígenas, como melanomas, cáncer de ovario y carcinoma hepatocelular. Aunque estos cambios no son la causa de la enfermedad, se están evaluando como herramientas diagnósticas para su detección precoz. La enzima GlcNAc transferasa V (la transferasa que contribuye a añadir un segundo residuo GlcNAc [ramificación] a un residuo de manosa para formar una cadena compleja triantenaria) se sobreexpresa en algunas células transformadas, dando lugar a un aumento de ramificación y a la producción de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos más grandes. También se han descrito cambios en los oligosacáridos con enlaces *O*-glucosídicos: por ejemplo, aumento en los valores del antígeno sialil Lewis-X, que se considera que contribuye a las metástasis. Los cambios en la cantidad y la sialización de las mucinas también se asocian con metástasis del carcinoma de pulmón y de colon, y están siendo estudiados para su utilidad como biomarcadores diagnósticos o pronósticos. También hay indicios de que los cambios en la cantidad de fucosa de algunas glucoproteínas regulan el fenotipo biológico de las células cancerosas y, de hecho, la fucosilación de la proteína α -fetoproteína (AFP-L3) se ha utilizado

clínicamente como un marcador del carcinoma hepatocelular.

Comentario

Existen indicios considerables que indican que la estructura y la composición de las glucoproteínas y los glucolípidos están alteradas en las células tumorales, en comparación con las células normales. Aunque estos cambios pueden no causar cáncer, pueden tener un efecto importante en el resultado clínico (p. ej., si limitan la infiltración leucocitaria, ayudan a evitar la vigilancia inmunitaria o facilitan la metástasis). El análisis de las estructuras oligosacáridas puede ser útil para la detección precoz y con fines diagnósticos, y la manipulación de la estructura de los oligosacáridos puede ser útil en el tratamiento de algunos cánceres.

Aprendizaje activo

1. ¿Por qué las células eucariotas emplean oligosacáridos unidos a lípidos como intermediarios en la síntesis de oligosacáridos con enlaces *N*-glucosídicos, pero no de oligosacáridos con enlaces *O*?
2. ¿Necesitan las células animales aminoazúcares y ácidos urónicos en la dieta para sintetizar azúcares complejos? En caso negativo, ¿por qué? Revisar el empleo de los suplementos de glucosamina-condroitina para el tratamiento de la artritis.
3. Describir el papel de las interacciones célula-célula dependientes de carbohidratos durante el desarrollo del sistema nervioso o el sistema inmunitario.

Resumen

- La glucosilación es la principal modificación postraducciona de las proteínas tisulares.
- La glucosilación es una actividad multicompartimental que implica la interconversión y la activación de azúcares en el compartimento citosólico, la construcción de estructuras complejas en intermediarios lipídicos en el RE y reacciones de glucosilación y de corte y empalme en el RE y en el aparato de Golgi. El resultado es un número sorprendentemente diverso de estructuras oligosacáridas en las proteínas.
- Los azúcares pueden servir para una serie de funciones diferentes:
 - Modificar las propiedades físicas de las proteínas (solubilidad, estabilidad y/o viscosidad).
 - Contribuir al plegamiento de las proteínas.
 - Participar en las dianas de las proteínas para su localización apropiada en la célula.
 - Mediar en el reconocimiento célula-proteína y célula-célula durante la fecundación, el desarrollo, la inflamación y otros procesos.
- Muchas enfermedades humanas incluyen defectos en el metabolismo de los azúcares, como la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa, la enfermedad por deficiencia de adhesión de leucocitos, los trastornos congénitos de la glucosilación (CDG) y las enfermedades por almacenamiento lisosomal.

Lecturas recomendadas

- Behera SK, Praharaj AB, Dehury B, et al. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glycoconjugate Journal*. 2015;32:575–613.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Human Development*. 2015;91:619–622.
- Brooks SA. Lectin histochemistry: Historical perspectives, state of the art, and the future. *Methods in Molecular Biology*. 2017;1560:93–107.
- Etulain J, Schattner M. Glycobiology of platelet-endothelial cell interactions. *Glycobiology*. 2014;24:1252–1259.
- Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *Journal of Oral Microbiology*. 2015;7:29759.
- Hennet T, Cabalzar J. Congenital disorders of glycosylation: A concise chart of glycocalyx dysfunction. *Trends in Biochemical Sciences*. 2015;40:377–384.
- Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3).
- Manning JC, Romero A, Habermann FA, et al. Lectins: A primer for histochemists and cell biologists. *Histochemistry and Cell Biology*. 2017;147:199–222.
- Mason CP, Tarr AW. Human lectins and their roles in viral infections. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*. 2015;20:2229–2271.
- Singh RS, Walia AK, Kanwar JR. Protozoa lectins and their role in host-pathogen interactions. *Biotechnology Advances*. 2016;34:1018–1029.
- van Putten JP, Strijbis K. Transmembrane mucins: Signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer. *Journal of Innate Immunity*. 2017;9(3):281–299.
- Vliegenthart JF. The complexity of glycoprotein-derived glycans. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological*

Sciences. 2017;93:64–86.

Zacchi LF, Schulz BL. N-glycoprotein macroheterogeneity: Biological implications and proteomic characterization. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33:359–376.

Páginas web de interés

Trastornos congénitos de la glucosilación:

<https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-disorders-of-glycosylation/>

Galactosemia: <http://www.galactosemia.org/understanding-galactosemia/>

Modificación O-GlcNAc de las proteínas:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1954/>

Biosíntesis de glucoproteínas: <http://www.ccrc.uga.edu/~lwang/bcmb8020/N-glycans-A.pdf>

Cuestiones sobre glucoproteínas:

http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/glycoprotein/GP_E.html

Intolerancia hereditaria a la fructosa:

<http://www.bu.edu/aldolase/HFI/>

Enfermedad de células de inclusión:

<http://emedicine.medscape.com/article/945460-overview>

Lectinas de las plantas:

<http://poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/lectins.html>

Abreviaturas

AFP-L3 α -fetoproteína

CDG Trastorno congénito de la glucosilación

CMP-NeuAc Citidina monofosfato-ácido neuramínico (siálico)

Dol Dolicol

Fru-1,6-P Fructosa-1,6-bisfosfato

Fru-1-P Fructosa-1-fosfato

Gal-1-P Galactosa-1-fosfato

GalNAc *N*-acetilgalactosamina

GDP-Fuc Guanosina difosfato-fucosa

GDP-Man Guanosina difosfato-manosa

GlcNAc *N*-acetilglucosamina

LDL Lipoproteína de baja densidad

Man-6-P Manosa-6-fosfato

NeuAc Ácido neuramínico (siálico)

RE Retículo endoplásmico

UDP-Gal Uridina difosfato-galactosa

UDP-GalNAc Uridina difosfato-*N*-acetilgalactosamina

UDP-Glc Uridina difosfato-glucosa

UDP-GlcNAc Uridina difosfato-*N*-acetilglucosamina

UDP-Xil Uridina difosfato-xilosa

CAPÍTULO 18

Lípidos complejos

Alan D. Elbein[†]

Koichi Honke

Resumen

Los lípidos complejos, que incluyen los glicerofosfolípidos y los esfingolípidos, forman parte de las membranas biológicas. Los glicerofosfolípidos se sintetizan por una vía de novo y por vías de remodelación. Los grupos acilo de los glicerofosfolípidos son muy variados y se distribuyen de forma asimétrica entre las posiciones sn-1 y sn-2 del glicerol. Esta diversidad y asimetría se genera a través de la vía de remodelación. Al igual que para su degradación, diferentes fosfolipasas rompen enlaces específicos de la estructura del glicerofosfolípido. Los esfingolípidos se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas. Derivan de la ceramida, que se forma por la unión de un ácido graso mediante un enlace amida a la esfingosina, un aminoalcohol de cadena larga. Son ejemplos de esfingolípidos la esfingomielina y los glucoesfingolípidos, en los que se unen fosfocolina y azúcares, respectivamente, al grupo hidroxilo terminal de la esfingosina. Los oligosacáridos de los glucoesfingolípidos se sintetizan mediante la adición secuencial de azúcares a la ceramida, y son degradados por las exoglucosidasas de los lisosomas en varios pasos. Los defectos de las exoglucosidasas originan enfermedades de almacenamiento lisosomal, como las esfingolipidosis y las gangliosidosis.

Palabras clave

Adhesina

Anclaje de glucosilfosfatidilinositol

Antígenos de grupo sanguíneo ABO

Cardiolipina

CDP-colina

CDP-DAG

Ceramida

Enfermedad de almacenamiento lisosomal

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Krabbe

Enfermedad de Tay-Sachs

Esfingolípido

Esfingolipidosis

Esfingomielina

Esfingosina

Fosfatidilcolina

Fosfatidiletanolamina

Fosfatidilinositol

Fosfatidilserina

Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

Fosfolipasa

Gangliósido

Gangliosidosis

Glicerofosfolípido

Glucolípido

Grupo sanguíneo Lewis

Lisofosfolípido
S-adenosilmetionina
Sulfátido
Sustancia H
Tratamiento enzimático sustitutivo
Vaina de mielina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir cómo se sintetizan los diversos fosfolípidos que contienen glicerol y cómo se interconvierten.
- Describir los múltiples papeles de los nucleótidos de citidina en la activación de intermediarios en la síntesis de fosfolípidos.
- Describir los diversos tipos de esfingolípidos y glucolípidos que existen en las células de los mamíferos y sus funciones.
- Explicar la etiología de las enfermedades de almacenamiento lisosomal, su patología y la

justificación del tratamiento enzimático sustitutivo
para tratar estas enfermedades.

Introducción

El grupo de los lípidos complejos abarca a los glicerofosfolípidos, tratados en el [capítulo 3](#), y los esfingolípidos. Estas moléculas se encuentran principalmente en dos localizaciones: incrustadas en las membranas biológicas o en las lipoproteínas circulantes. Los esfingolípidos se encuentran de manera casi exclusiva en las membranas celulares y principalmente en la membrana plasmática. Contienen una amplia gama de estructuras carbohidratadas dispuestas hacia el medio exterior y, como las glucoproteínas, tienen funciones de reconocimiento. Una diferencia fundamental entre estas dos clases de lípidos es que los glicerofosfolípidos son saponificables (excepto los plasmalógenos), mientras que los **esfingolípidos** carecen de uniones éster lábiles frente a los álcalis. Así, resultaba práctico aislar los esfingolípidos de los tejidos mediante saponificación y luego extraer los lípidos restantes con un disolvente orgánico. Sin embargo, una vez aislados, la caracterización de la estructura glucano de los esfingolípidos era técnicamente compleja de comprobar. Por ello, estas moléculas fueron durante largo tiempo mal conocidas y misteriosas, de ahí el nombre de esfingolípidos (parecidos a una esfinge).

En este capítulo se comentan la estructura, la biosíntesis y la función de las dos principales clases de lípidos polares: glicerofosfolípidos y esfingolípidos. Como preparación para este capítulo puede ser de ayuda revisar la estructura de los fosfolípidos en el [capítulo 3](#).

Síntesis y recambio de los glicerofosfolípidos

Síntesis de los glicerofosfolípidos

Hay numerosas especies de glicerofosfolípidos con una composición diferente de los grupos de cabeza polar y los grupos acilo hidrofóbicos (v. [cap. 3](#)). Con respecto a los grupos acilo, los ácidos grasos saturados suelen estar esterificados en la posición *sn*-1, mientras que los ácidos grasos insaturados están esterificados en la posición *sn*-2. La biosíntesis de los glicerofosfolípidos comienza en primer lugar por la vía *de novo*, y posteriormente los ácidos grasos unidos originalmente en la vía *de novo* son sustituidos por otros nuevos en la vía de remodelación, a través de la cual se genera la diversidad y la asimetría de los grupos acilo.

Vía *de novo*

Los fosfolípidos están en un estado constante de síntesis, recambio y remodelación

La vía *de novo* comienza con reacciones secuenciales, en las que el glicerol-3-P es acilado por transferencia de dos ácidos grasos de cadena larga en forma de acil-CoA para producir **ácido fosfatídico** (PA), a través del intermediario, ácido lisofosfatídico ([fig. 18.1](#)). El ácido fosfatídico es seguidamente desfosforilado a **diacilglicerol** (DAG) por una fosfatasa citosólica específica. Otra alternativa es que el PA reaccione con citidina trifosfato (CTP) para dar lugar a ácido fosfatídico activado, **citidina fosfato (CDP)-DAG**. El ácido fosfatídico y el DAG son intermediarios comunes en la síntesis de triglicéridos (triacilgliceroles) y fosfolípidos. Todas las células animales, salvo los eritrocitos, son capaces de sintetizar fosfolípidos *de novo*, mientras que la síntesis de triglicéridos se produce principalmente en el hígado, el tejido adiposo y las células intestinales. El material de inicio, el

glicerol-3-fosfato, se forma en la mayoría de los tejidos mediante la reducción del intermediario glucolítico dihidroxiacetona fosfato (DHAP). En el hígado, el riñón y el intestino, el glicerol-3-P también puede formarse directamente a través de la fosforilación del glicerol por una glicerol cinasa. El DHAP también puede acilarse al añadir un ácido graso al grupo 1-hidroxilo; este intermediario se reduce a continuación y se acila a PA.

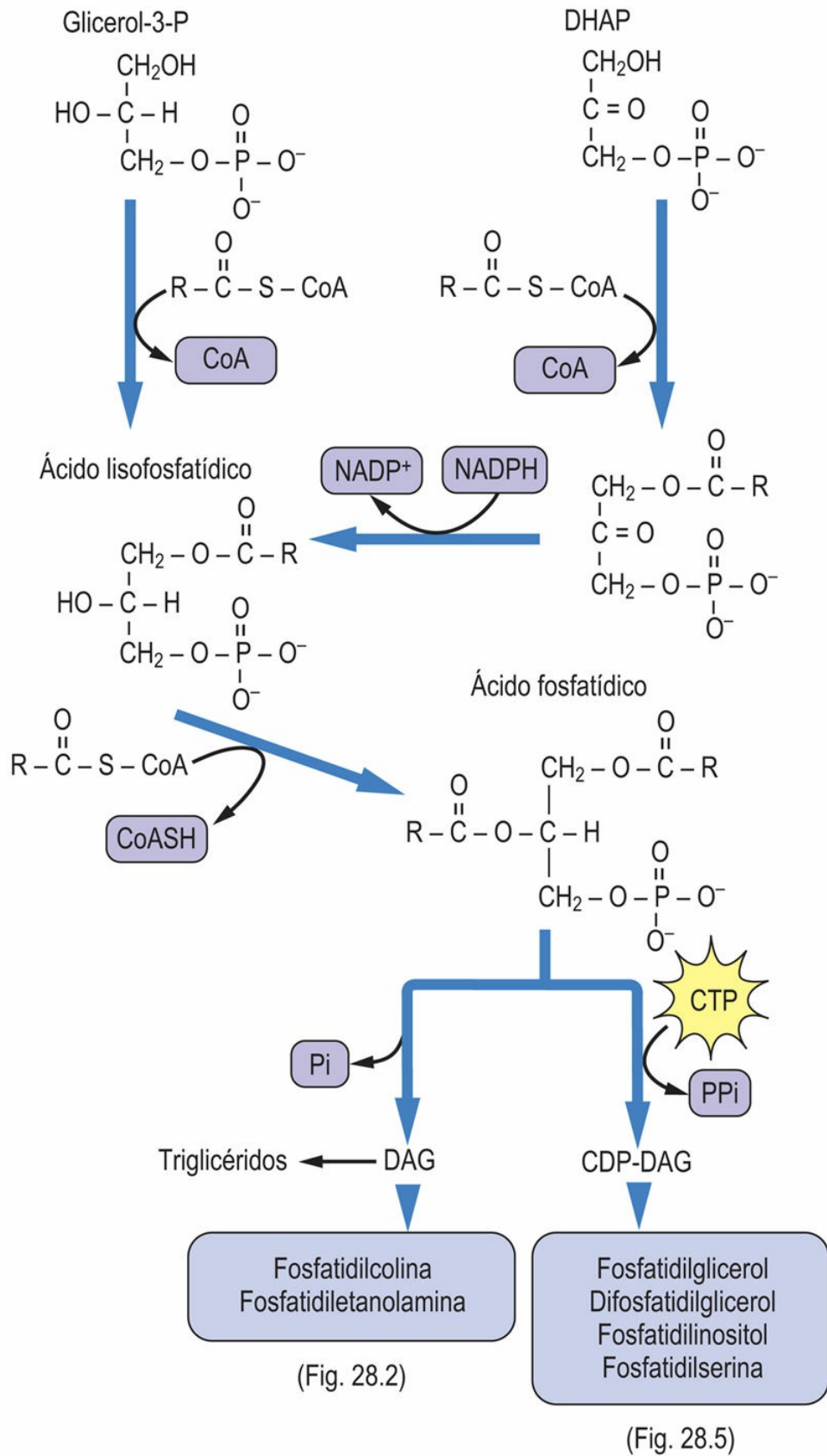


FIG. 18.1 Vía metabólica *de novo* para la síntesis de glicerofosfolípidos.

CDP, citidina difosfato; CDP-DAG, CDP-diacilglicerol; CoA, coenzima A; CTP, citidina trifosfato; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; Pi, fósforo inorgánico; PPi, pirofosfato inorgánico.

La biosíntesis del fosfolípido principal, la **fosfatidilcolina** (PC, conocida también como **lecitina**), a partir de DAG requiere la activación de colina a CDP-colina. En esta serie de reacciones, mostradas en la [figura 18.2](#), el «grupo de cabeza» de la colina se convierte en fosfocolina y posteriormente se activa hasta **CDP-colina** mediante una reacción catalizada por una pirofosforilasa. El enlace pirofosfato se escinde y la fosfocolina (fosfato de colina) es transferida al DAG para formar lecitina. Esta reacción es análoga a la transferencia de GlcNAc-6-P al dolicol o al núcleo rico en manosa de las enzimas lisosomales, en las que tanto el azúcar como un fosfato son transferidos desde el derivado nucleotídico. La **fosfatidiletanolamina** (PE) se forma por una vía similar que emplea citidina trifosfato (CTP) y fosfoetanolamina, para formar CDP-etanolamina. Tanto la fosfatidilcolina como la fosfatidiletanolamina pueden reaccionar con serina libre mediante una reacción de intercambio para formar fosfatidilserina (PS) y la base libre, colina o etanolamina ([fig. 18.3](#)).

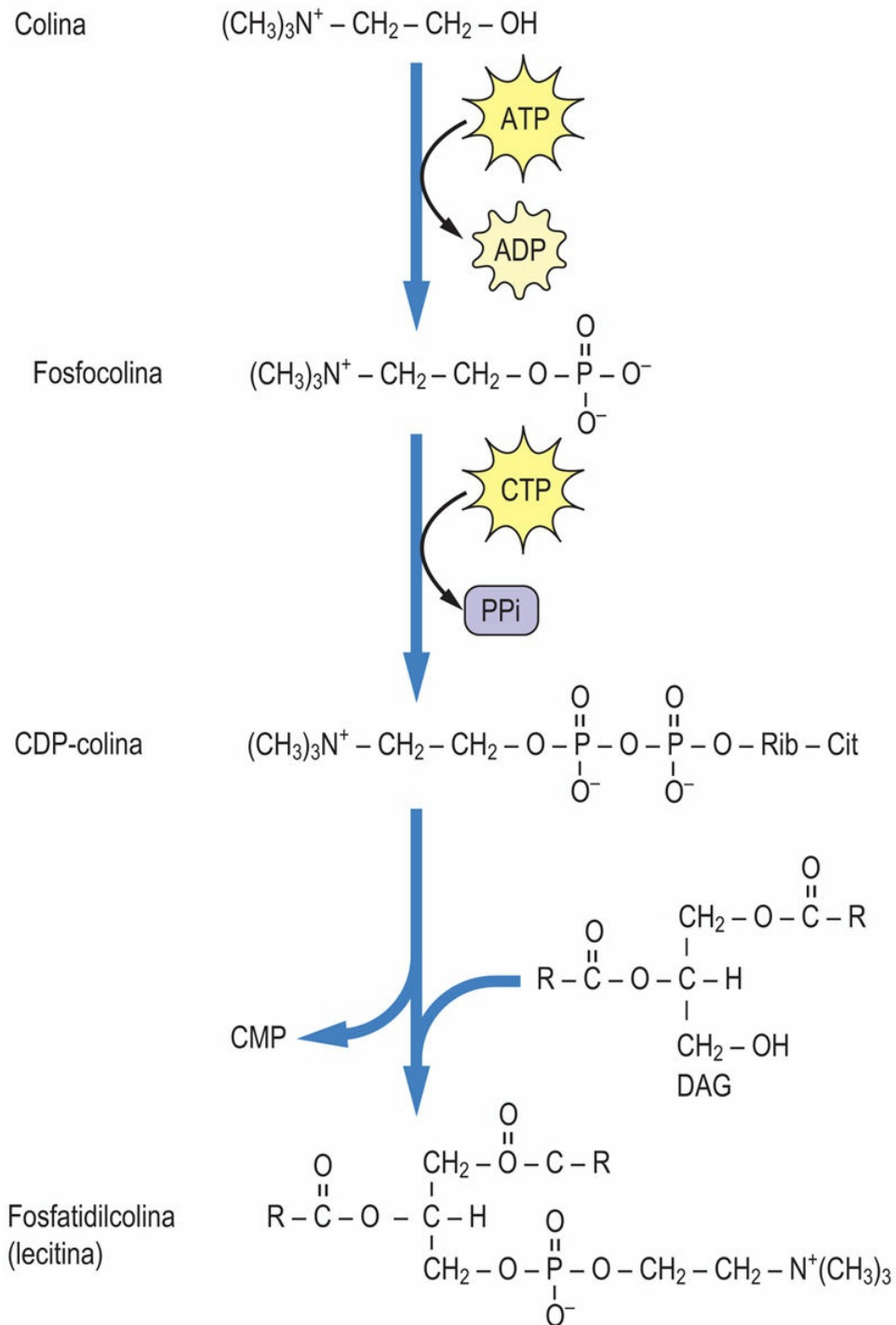


FIG. 18.2 Formación de fosfatidilcolina por la vía CDP-colina.

Esta vía es una extensión de la parte inferior izquierda de la [figura 18.1](#). CDP, citidina difosfato; Cit, citosina; CMP, citidina monofosfato; CTP, citidina trifosfato; DAG, diacilglicerol; Rib, ribosa.

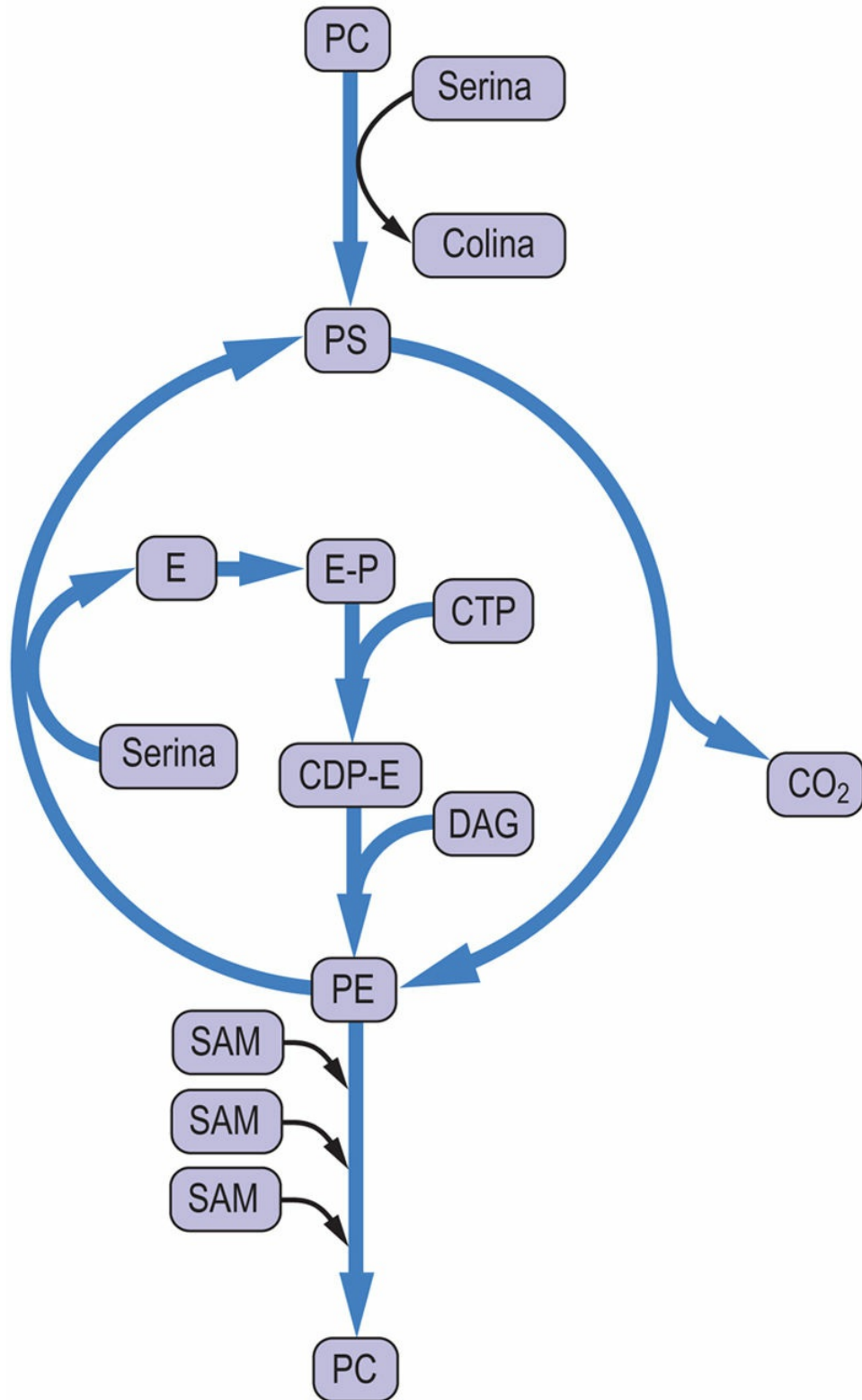


FIG. 18.3 Vías de interconversión de fosfolípidos por intercambio de los grupos de cabeza, por metilación o por descarboxilación. CDP, citidina difosfato; CTP, citidina trifosfato; DAG, diacilglicerol; E, etanolamina; PC, fosfatidilcolina; PE, fosfatidiletanolamina; PS,

fosfatidilserina; SAM, S-adenosilmetionina.

Se necesitan grandes cantidades de PC en el hígado para la biosíntesis de lipoproteínas y bilis. En una vía hepática secundaria, que es un suplemento necesario a la vía de CDP-colina en el hígado en casos de inanición, también puede formarse fosfatidilcolina por metilación de la fosfatidiletanolamina con el donador de metilo **S-adenosilmetionina (SAM)** (v. [figs. 18.3](#) y [18.4](#)). La vía de la metilación supone la transferencia secuencial de tres grupos metilo activados a partir de tres moléculas de SAM. La fosfatidiletanolamina usada en esta vía es aportada por la fosfatidilserina mediante una descarboxilasa mitocondrial específica (v. [fig. 18.3](#)).

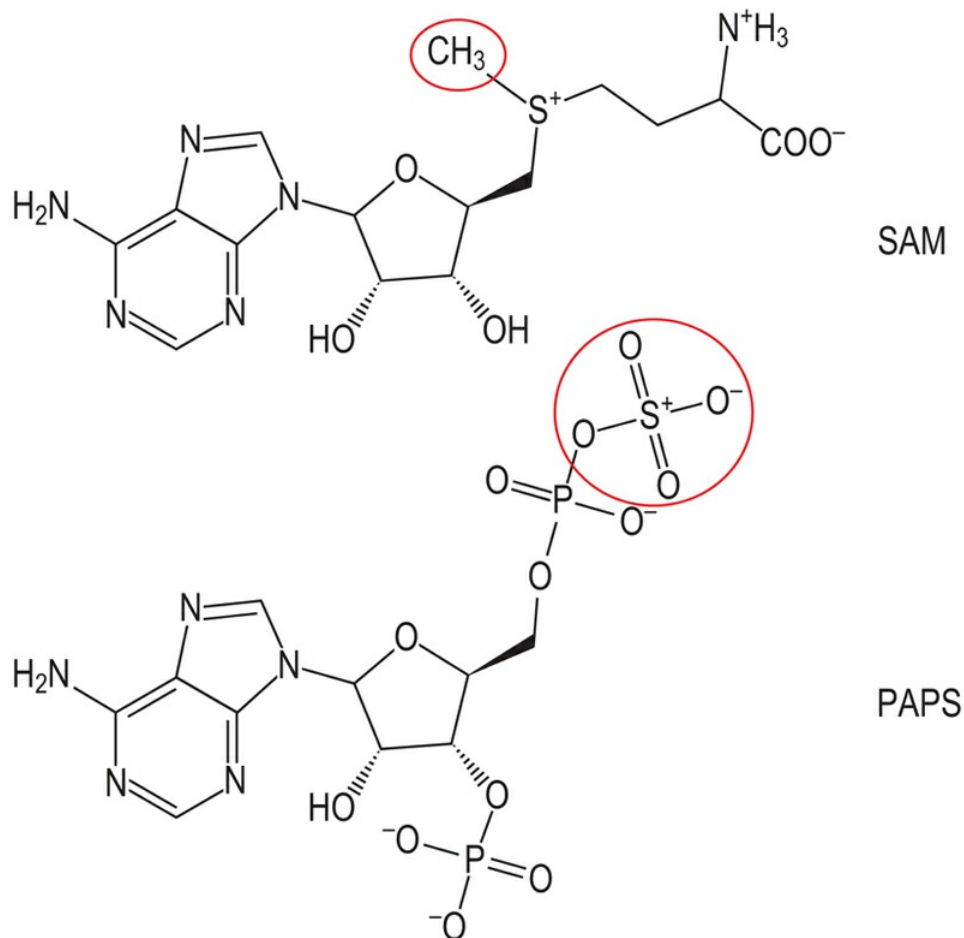


FIG. 18.4 Estructuras de los donadores de metilo y sulfato que intervienen en la síntesis de los lípidos de membrana.

PAPS, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (sulfato activo); SAM, S-adenosilmetionina.

La fosfatidilserina y otros fosfolípidos con un grupo de cabeza alcohol, como el fosfatidilglicerol (PG) y el fosfatidilinositol, son sintetizados por una vía alternativa. En este caso se activa el ácido fosfatídico mediante CTP, produciendo CDP-DAG (v. [fig. 18.5](#)). A continuación, se transfiere el grupo del ácido fosfatídico a la serina libre, al glicerol libre o al inositol, para formar fosfatidilserina, fosfatidilglicerol o fosfatidilinositol, respectivamente. También puede añadirse un segundo ácido fosfatídico al fosfatidilglicerol para formar 1,3-difosfatidilglicerol (DPG). Este lípido, conocido como **cardiolipina**, se encuentra de manera casi exclusiva en la membrana mitocondrial interna. Representa alrededor del 20% de los fosfolípidos en las mitocondrias cardíacas y se requiere para una actividad eficaz de los complejos de transporte electrónico III y IV y de la ATP:ADP translocasa.

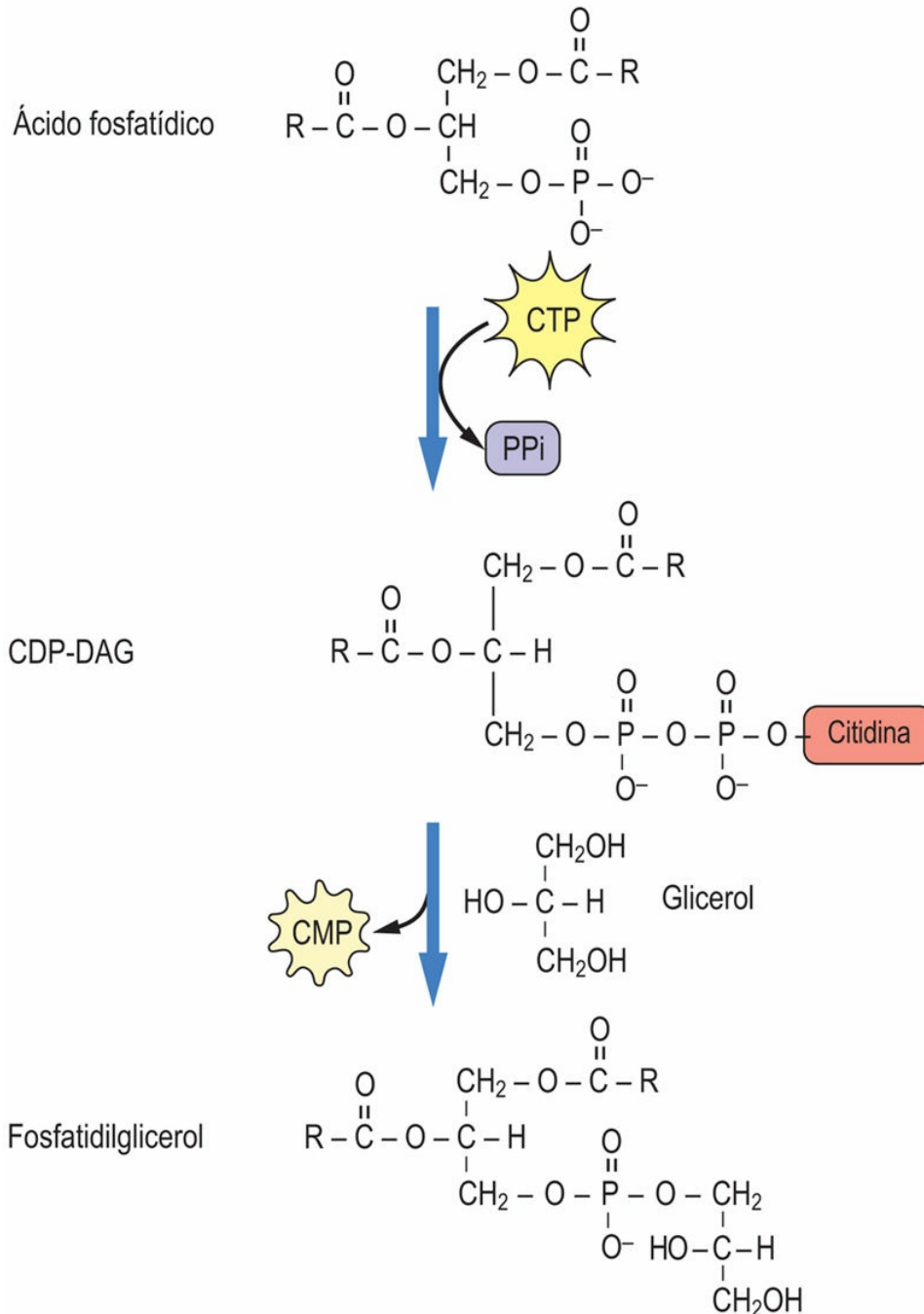


FIG. 18.5 Formación de fosfatidilglicerol por activación del ácido fosfatídico para formar CDP-DAG y transferencia de DAG a glicerol.

Esta vía es una extensión del lado inferior derecho de la [figura 18.1](#).
 CMP, citidina monofosfato; CTP, citidina trifosfato.

Los **plasmalógenos** representan la segunda clase principal de lípidos mitocondriales y se encuentran en cantidades considerables en

el tejido nervioso y muscular. En el corazón representan alrededor del 50% del total de fosfolípidos. La biosíntesis de los plasmalógenos se inicia desde la DHAP. Esta es acilada inicialmente en C-1 y luego el grupo acilo se intercambia con un alcohol lipídico para formar el éter lipídico. Seguidamente, este es desaturado, conduciendo finalmente a la formación de 1-alqueniléter-2-acilo-fosfolípido. La función de los plasmalógenos, en comparación con los diacilfosfolípidos, no está clara, pero existe alguna evidencia de que son más resistentes a la lesión oxidativa, lo que puede proporcionar protección frente a la misma en tejidos con metabolismo aerobio activo (v. [cap. 42](#)).

Vía de remodelación

Los grupos acilo de los glicerofosfolípidos son sumamente diversos y se distribuyen de manera asimétrica entre las posiciones *sn*-1 y *sn*-2 del glicerol; los ácidos grasos poliinsaturados, como araquidonato, se encuentran predominantemente en la posición *sn*-2. La composición de los grupos acilo grasos en los fosfolípidos también varía en los diferentes tejidos y membranas, y en función de la naturaleza del grupo de cabeza: colina, etanolamina, serina, inositol o glicerol. La diversidad y la asimetría de los fosfolípidos no se explican por la vía *de novo*, ya que el ácido fosfatídico y el DAG son precursores comunes tanto de los triglicéridos como de los fosfolípidos. La redistribución de los ácidos grasos en los fosfolípidos se consigue mediante vías de remodelación a través de la acción concertada de la **fosfolipasa A₂** (PLA₂) y las **lisofosfolípido aciltransferasas** (LPLAT), que eliminan, sustituyen y redistribuyen los ácidos grasos en los fosfolípidos. Las enzimas LPLAT no se han descubierto hasta el último decenio, y desempeñan un papel crucial en la incorporación y reincorporación de los ácidos grasos poliinsaturados en los fosfolípidos.



Conceptos clínicos

Función surfactante de los fosfolípidos: síndrome de dificultad respiratoria aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es responsable del 15-20% de la mortalidad neonatal en los países occidentales. La enfermedad afecta de manera exclusiva a los lactantes prematuros y su incidencia se relaciona directamente con el grado de prematuridad.

Comentario

Los pulmones inmaduros no tienen suficientes células epiteliales de tipo II para sintetizar la suficiente cantidad del fosfolípido **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)**. Este fosfolípido constituye más del 80% de los fosfolípidos de la capa lipídica extracelular que reviste los alvéolos de los pulmones normales. La DPPC reduce la tensión superficial de la capa acuosa superficial de los pulmones, facilitando la abertura de los alvéolos durante la inspiración. La falta de surfactante provoca el colapso de los pulmones durante la fase espiratoria de la respiración, causando un SDRA. La madurez del pulmón fetal puede determinarse midiendo el cociente lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico. En caso de problemas potenciales, se puede tratar a la gestante con un glucocorticoide para acelerar la maduración del pulmón fetal. El SDRA también se observa en adultos en los que las células epiteliales de tipo II han sido destruidas por el uso de inmunosupresores o de ciertos antineoplásicos.

Recambio de los fosfolípidos

Los fosfolípidos están en un estado de recambio continuo en la mayoría de las membranas como consecuencia del daño oxidativo, durante la inflamación y mediante la activación de fosfolipasas, en particular en respuesta a estímulos hormonales. Como se muestra en la [figura 18.6](#), hay una serie de fosfolipasas que actúan en uniones específicas en la estructura fosfolipídica. La PLA₂ y la **fosfolipasa C** (PLC) son particularmente activas durante la respuesta inflamatoria y en la transducción de señales. La fosfolipasa B (no se muestra) es una lisofosfolipasa que elimina el segundo grupo acilo después de la

acción de la PLA₁ o de la PLA₂. Los lisofosfolípidos pueden degradarse o reciclarse (reacilarse).

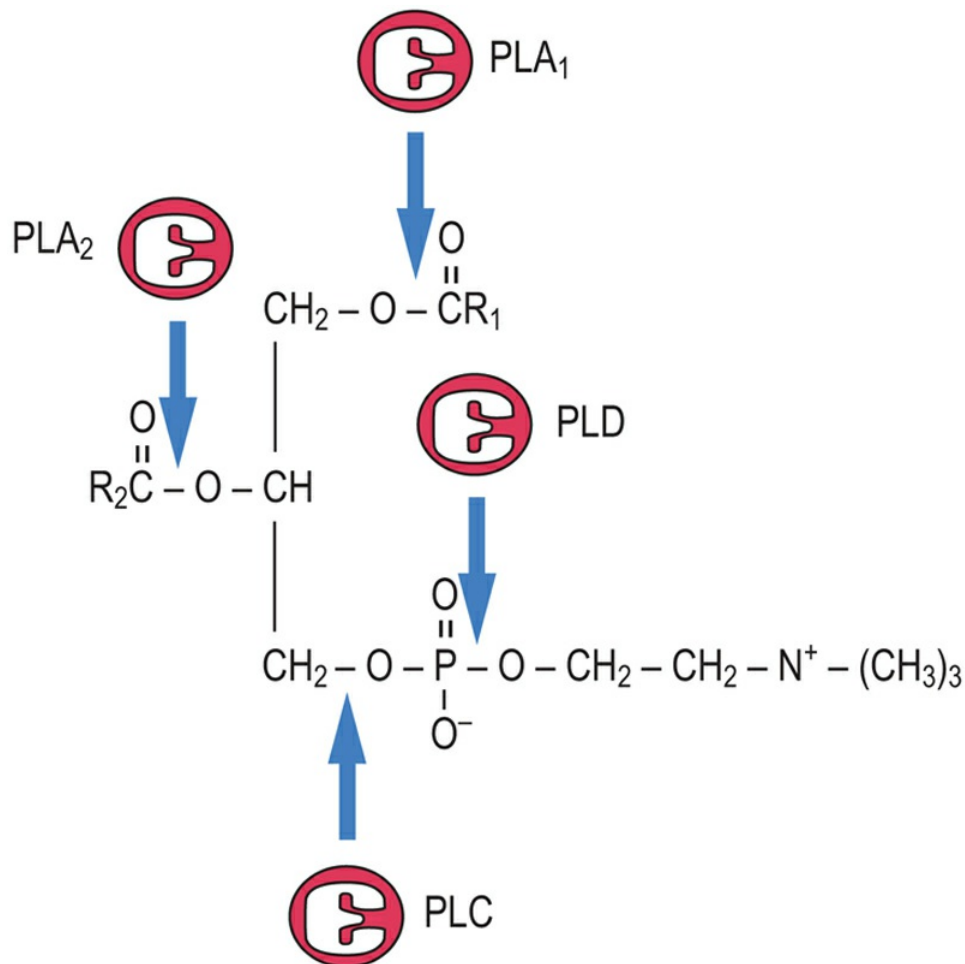


FIG. 18.6 Lugares de acción de las fosfolipasas en la fosfatidilcolina.

PLA₁, PLA₂, PLC y PLD son las fosfolipasas A₁, A₂, C y D, respectivamente.

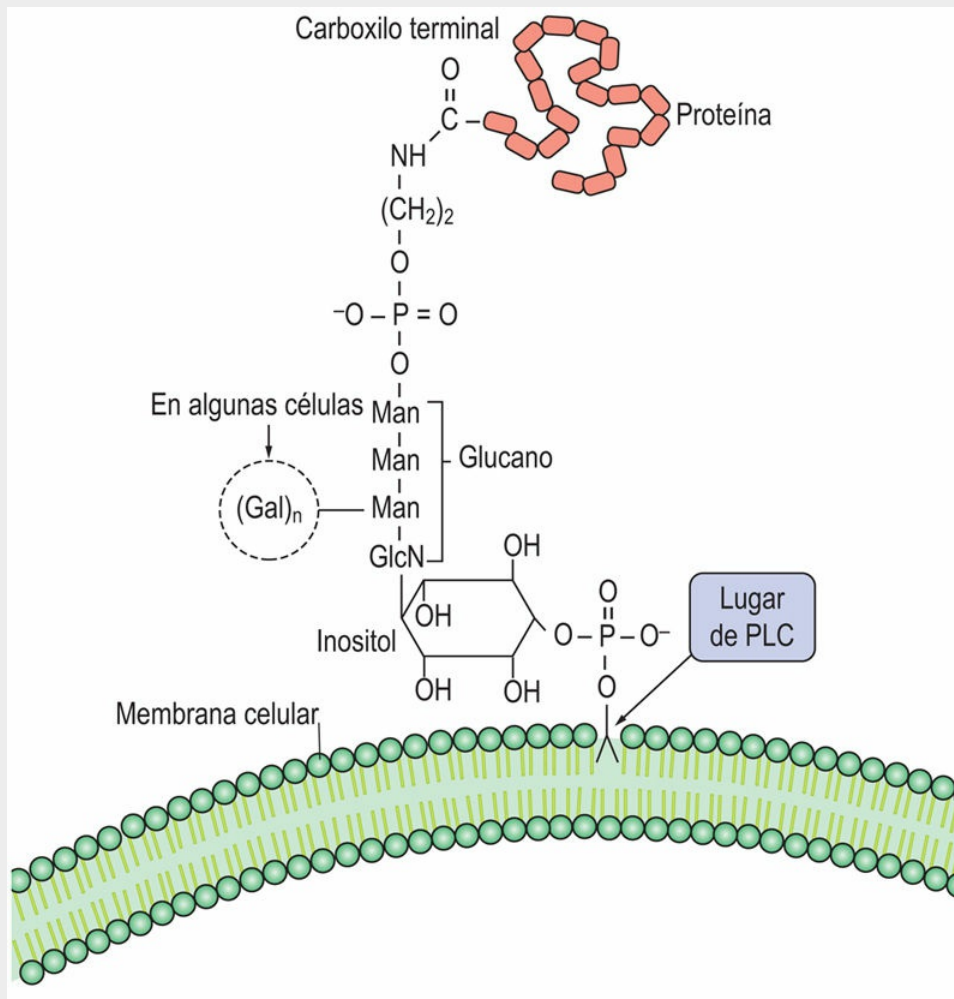


Conceptos avanzados

Anclajes de membrana de glucosilfosfatidilinositol

El fosfatidilinositol es un componente integral de la estructura del glucosilfosfatidilinositol (GPI) que ancla varias proteínas a la

membrana plasmática (fig. 18.7). A diferencia de otros fosfolípidos de membrana, incluida la mayor parte del fosfatidilinositol de la membrana, el GPI tiene una cadena de glucano que contiene glucosamina y manosa unida al inositol. La etanolamina conecta el glucano GPI al extremo carboxi-terminal de la proteína. Muchas de las proteínas de membrana en las células eucariotas se encuentran ancladas por una estructura GPI, incluyendo la fosfatasa alcalina y la acetilcolinesterasa, que tienen funciones importantes en la mineralización ósea y la transmisión nerviosa, respectivamente. A diferencia de las proteínas de membrana integrales o periféricas, las proteínas ancladas a GPI pueden ser liberadas de la superficie celular por la fosfolipasa C como respuesta a procesos reguladores.



**FIG. 18.7 Estructura del anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI)
y su fijación a proteínas.**

Gal, galactosa; GlcN, glucosamina; Man, manosa; PLC, fosfolipasa C.

Esfingolípidos

Estructura y biosíntesis de la esfingosina

Los esfingolípidos son un grupo complejo de lípidos polares anfipáticos. Están contruidos sobre una estructura central del aminoalcohol de cadena larga (esfingosina) que se forma por descarboxilación oxidativa y condensación de palmitato con serina. En todos los esfingolípidos, el ácido graso de cadena larga se une al grupo amino de la esfingosina con un enlace amida (fig. 18.8). Debido a la estabilidad alcalina de las amidas, en comparación con la de los ésteres, los esfingolípidos no son saponificables, lo que facilita su separación de los glicerofosfolípidos, lábiles a los álcalis.

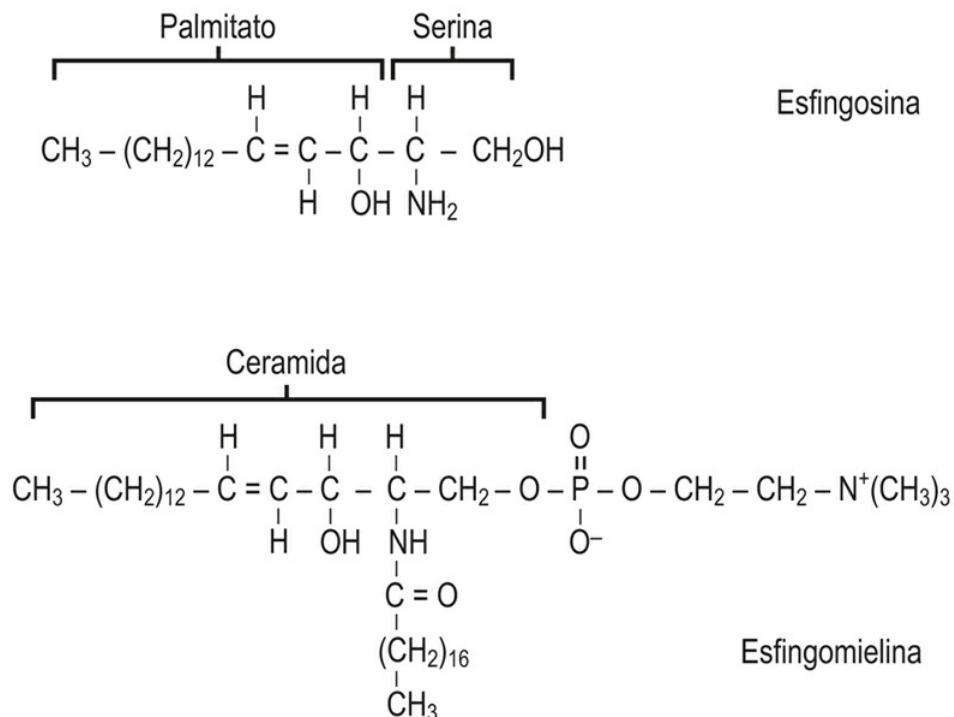


FIG. 18.8 Estructuras de esfingosina y esfingomielina.

La síntesis de la base **esfingosina** de los esfingolípidos supone la condensación del palmitoil-CoA con la serina, en la que el carbono-1

de la serina se pierde como dióxido de carbono. El producto de esta reacción se convierte a lo largo de varios pasos en esfingosina, que luego es *N*-acilada para formar **ceramida** (*N*-acilesfingosina). La ceramida (fig. 18.9) es el precursor y el almacén estructural tanto de la esfingomielina como de los glucoesfingolípidos.

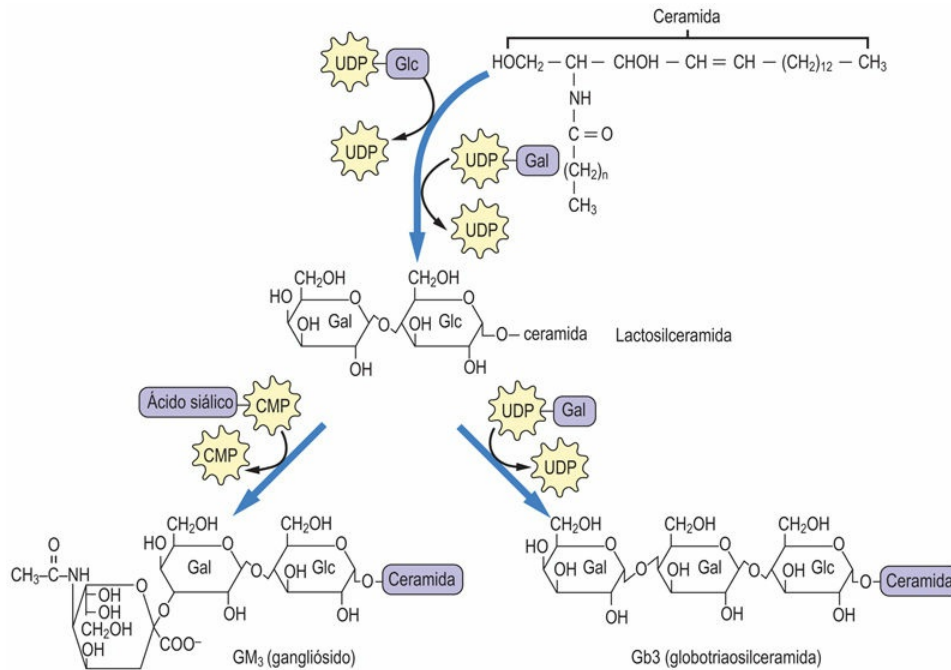


FIG. 18.9 Esquema de las reacciones de transferasas para la elongación de los glucolípidos y la formación de los gangliósidos.



Conceptos avanzados

Antígenos variables de superficie del tripanosoma

El parásito tripanosoma que causa la enfermedad del sueño (*Trypanosoma brucei*) posee una proteína denominada antígeno de superficie variable que se une a la superficie celular mediante un anclaje GPI. Este antígeno de superficie variable estimula la formación de anticuerpos específicos por parte del huésped y estos anticuerpos pueden atacar y matar al parásito. Sin embargo, algunos

de los parásitos evaden la vigilancia del sistema inmunitario desprendiéndose de este antígeno, como de una muda.

Comentario

Los tripanosomas y otros patógenos pueden liberar sus antígenos de superficie porque tienen una enzima, la fosfolipasa C, que escinde el anclaje de GPI en el enlace fosfato-diacilglicerol, liberando el componente proteína-glucano al líquido externo. Las células supervivientes rápidamente crean una nueva cubierta con una estructura antigénica diferente que no será reconocida por el anticuerpo original. Esta nueva cubierta origina la formación de nuevos anticuerpos específicos, pero el parásito puede volver a desprenderlo, y así una y otra vez, en una secuencia aleatoria para evadir el sistema inmunitario del huésped.



Conceptos clínicos

Defectos en el anclaje GPI en células hematopoyéticas: hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno hematológico complejo caracterizado por anemia hemolítica, trombosis venosa en lugares infrecuentes y hematopoyesis deficiente. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la sensibilidad inhabitual de los hematíes a la acción hemolítica del complemento (v. cap. 41), porque los hematíes de los pacientes con HPN carecen de diversas proteínas que intervienen en la inhibición de la activación del complemento en la superficie celular.

Comentario

Una de estas proteínas de la superficie celular es el factor acelerante de la degradación, una proteína anclada al GPI que inactiva un complejo hemolítico formado durante la activación del complemento; en su ausencia aumenta la hemólisis. La HPN es una enfermedad genética adquirida secundaria a una mutación de las células pluripotenciales hematopoyéticas. Una de estas mutaciones es un

defecto en la GlcNAc transferasa que añade *N*-acetilglucosamina a la fracción inositol del fosfatidilinositol, el primer paso en la formación de anclajes GPI (v. fig. 18.7).

Esfingomielina

La esfingomielina es el único esfingolípido que contiene fosfato y es el fosfolípido principal en las vainas de mielina de los nervios

La esfingomielina (v. fig. 18.8) se encuentra en las membranas plasmáticas, los orgánulos subcelulares, el retículo endoplásmico y las mitocondrias. Representa el 5-20% de los fosfolípidos totales en la mayoría de los tipos celulares y se localiza principalmente en la membrana plasmática. El grupo fosfocolina de la esfingomielina es transferido al grupo hidroxilo terminal de la esfingosina mediante una reacción de transesterificación con fosfatidilcolina. La composición en ácidos grasos varía, pero son habituales los ácidos grasos de cadena larga, como los ácidos lignocérico (24:0), cerebrónico (2-hidroxlignocérico) y nervónico (24:1). A pesar de no ser esenciales, estos ácidos grasos son importantes para el cerebro en fase de desarrollo y se encuentran presentes en la leche materna.

Glucolípidos

Los esfingolípidos que contienen azúcares unidos por medio de enlaces covalentes se conocen como glucoesfingolípidos o glucolípidos. Igual que en los glucoconjugados, en general, la estructura de las cadenas de oligosacáridos es muy variable. Además, la distribución de glucosiltransferasas y del contenido en glucoesfingolípidos de las células varía durante el desarrollo y como respuesta a procesos reguladores.

Los glucolípidos pueden clasificarse en 3 grupos: glucolípidos neutros, **sulfátidos** y gangliósidos. En todos estos compuestos, el grupo de cabeza polar, que comprende los azúcares, está unido a la

ceramida por un enlace glucosídico en el grupo hidroxilo terminal de la esfingosina. La [figura 18.9](#) ilustra la estructura y la biosíntesis de algunos de los miembros más sencillos del grupo. Los glucolípidos neutros contienen solo azúcares neutros y aminoazúcares. La glucosilceramida (GlcCer) y la galactosilceramida (GalCer) son los miembros más pequeños de esta clase de compuestos y sirven como núcleos para la elaboración de estructuras más complejas. Los sulfátidos se forman al añadir sulfato a partir del donador de sulfato, **3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS)** (v. [fig. 18.4](#)), produciendo, por ejemplo, GalCer 3-sulfato. Por último, los glucolípidos que contienen ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico [NeuAc]) se denominan gangliósidos.

Estructura y nomenclatura de los gangliósidos

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen ácido siálico (*N*-acetilneuramínico)

El término gangliósido se aplica a los glucolípidos que fueron identificados originalmente en elevadas concentraciones en los ganglios del sistema nervioso central. En general, más del 50% del ácido siálico de estas células está presente en los gangliósidos. Los gangliósidos se encuentran también en la superficie de las membranas de las células de la mayoría de los tejidos extraneurales, pero en estos tejidos suponen menos del 10% del total del ácido siálico.

La nomenclatura utilizada para identificar los diversos gangliósidos se basa en el número de residuos de ácido siálico contenidos en la molécula y en la secuencia de los hidratos de carbono ([fig. 18.10](#)). «GM» hace referencia a gangliósido con un único (mono) ácido siálico, mientras que GD, GT y GQ indican 2, 3 y 4 residuos de ácido siálico en la molécula, respectivamente. El número después de GM, por ejemplo GM₁, hace referencia a la estructura del oligosacárido. Estos números derivan de la movilidad relativa de los glucolípidos en cromatogramas de capa fina: los gangliósidos más grandes (p. ej., GM₁) son los que migran más lentamente.

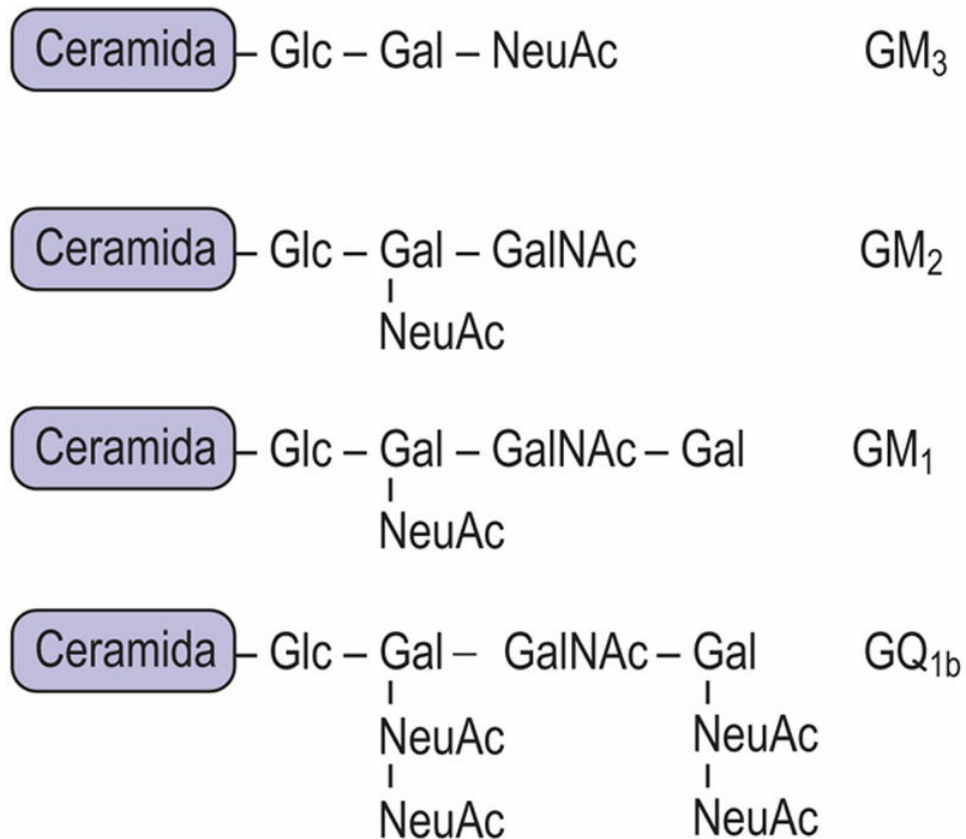


FIG. 18.10 Estructuras generalizadas de los gangliósidos.
Gal, galactosa; GalNAc, *N*-acetilgalactosamina; Glc, glucosa; NeuAc, ácido *N*-acetilneuramínico.



Conceptos clínicos

Esfingolipidosis y gangliosidosis

La **enfermedad de Tay-Sachs** es una gangliosidosis en la que se acumula GM₂ como resultado de la ausencia de hexosaminidasa A lisosomal (fig. 18.11). Las personas con esta enfermedad suelen tener retraso mental y ceguera, y mueren entre los 2 y los 3 años de edad. La **enfermedad de Fabry** es una esfingolipidosis secundaria a deficiencia de α -galactosidasa lisosomal y acumulación de globotriaosilceramida (tabla 18.1). Los síntomas de la enfermedad de Fabry consisten en erupción cutánea, insuficiencia renal y dolor en las extremidades inferiores. Las pacientes con esta enfermedad mejoran

con el trasplante renal y suelen sobrevivir hasta el inicio o mitad de la vida adulta. La mayoría de estas enfermedades del almacenamiento lisosomal se presentan en diferentes formas (variantes) y son resultado de diferentes mutaciones en el genoma. Algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal y algunas variantes son más graves y debilitantes que otras. Aunque las enfermedades de almacenamiento lisosomal son relativamente infrecuentes, han significado un avance importante para el conocimiento de la función y la importancia de los lisosomas.

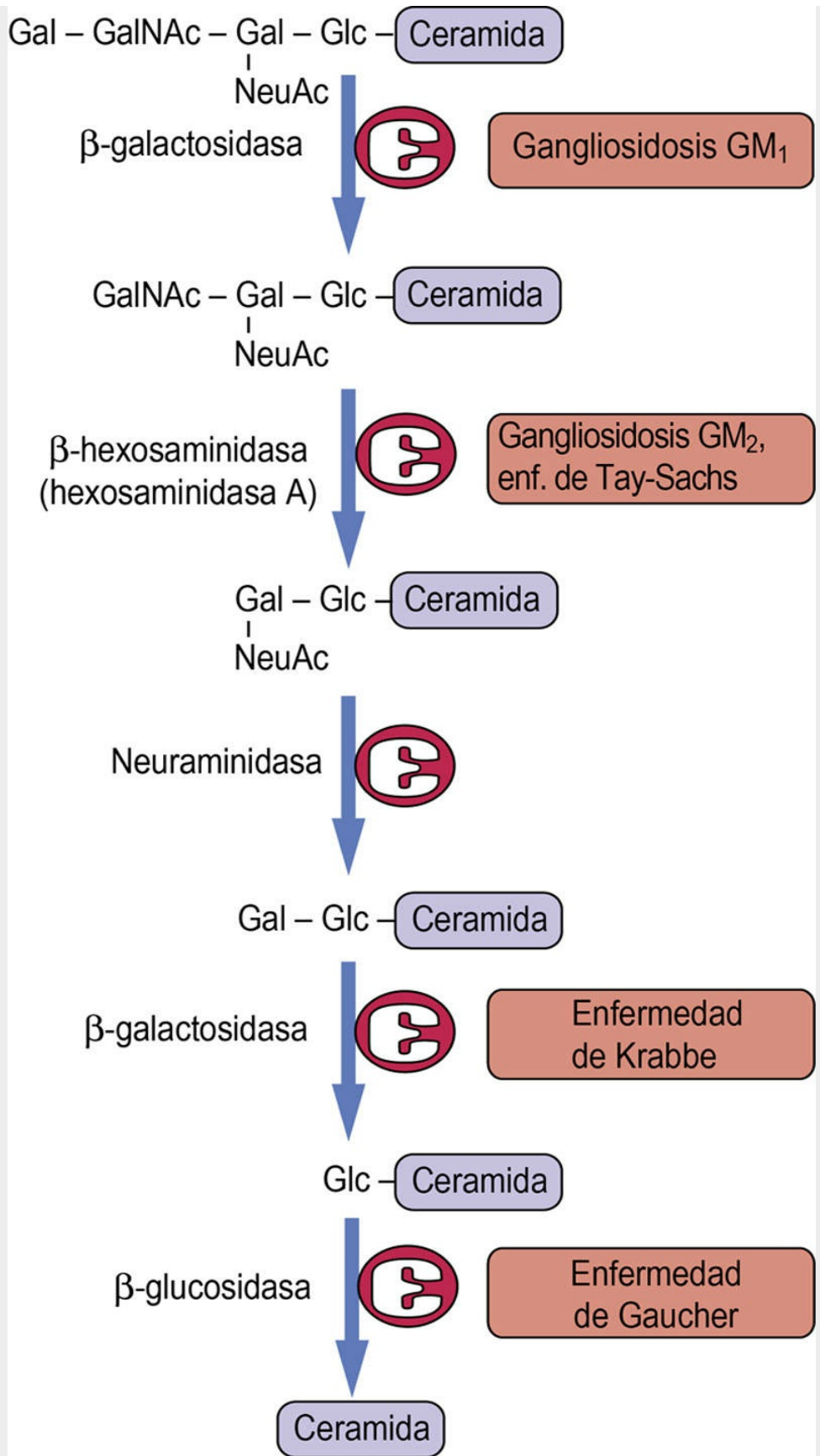


FIG. 18.11 Vía lisosomal para el recambio (degradación) de gangliósido GM1 en células humanas.

En enfermedades de almacenamiento lisosomal pueden faltar varias enzimas, como se indica en la tabla 18.1. Gal, galactosa; GalNac, *N*-acetilgalactosamina; Glc, glucosa; NeuAc, ácido *N*-acetilneuramínico.

Tabla 18.1

Algunas enfermedades de almacenamiento lipídico

Enfermedad	Síntomas	Producto principal de almacenamiento	Enzimas deficitarias
Tay-Sachs	Ceguera, retraso mental, muerte entre el 2.º y el 3.º año de vida	Gangliósido GM ₂	Hexosaminidasa A
Gaucher	Hepatoesplenomegalia, retraso mental en la forma infantil	Glucocerebrósido	β-glucosidasa
Fabry	Exantema cutáneo, insuficiencia renal, dolor en las extremidades inferiores	Trihexósido de ceramida	α-galactosidasa
Krabbe	Hepatoesplenomegalia, retraso mental	Galactocerebrósido	β-galactosidasa

Comentario

Cuando las células mueren, las biomoléculas, como glucoesfingolípidos y glucoproteínas, son degradadas a sus componentes individuales. La figura 18.11 presenta la vía de la degradación de un gangliósido como GM₁ en los lisosomas. Algunas enfermedades lisosomales son consecuencia de la ausencia de una glucosidasa esencial en esta cadena de reacciones realizadas por la hidrolasa (v. tabla 18.1). Las esfingolipidosis se caracterizan por la acumulación lisosomal del sustrato de la enzima ausente, que interfiere en la función lisosomal en el recambio de las biomoléculas.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Gaucher: un modelo para el tratamiento sustitutivo enzimático

La enfermedad de Gaucher es una patología del almacenamiento

lisosomal en la que las personas afectadas carecen de la enzima β -glucosidasa (conocida también como glucocerebrosidasa). Esta enzima elimina el azúcar final de la ceramida, permitiendo la posterior degradación de la porción lipídica en los lisosomas. Las manifestaciones clínicas son hepatomegalia y neurodegeneración, pero existen variantes más leves susceptibles de tratamiento sustitutivo enzimático.

Para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, la β -glucosidasa exógena se consiguió dirigir a los lisosomas de los macrófagos. Para lograrlo, fue necesario producir una enzima sustitutiva recombinante con cadenas con enlaces *N*-glucosídicos con residuos de manosa terminal. Esto se realizó por escisión de los glucanos de la enzima producida en células de mamíferos con una combinación de sialidasa (neuraminidasa), β -galactosidasa y β -hexosaminidasa, para reducir las cadenas complejas al centro de manosa. Se ha desarrollado una glucosidasa recombinante alternativa en un sistema celular de insectos infectados con baculovirus. Ambas enzimas tienen un oligosacárido rico en manosa; aunque no contienen residuos Man-6-P, son reconocidas por el receptor de la superficie celular del macrófago para oligosacáridos ricos en manosa; las enzimas sufren endocitosis y finalizan en el compartimento lisosomal, donde hidrolizan la glucosilceramida. Las enzimas recombinantes se administran por vía intravenosa. Los buenos resultados de la administración de glucocerebrosidasa recombinante para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher han fomentado el desarrollo de otras hidrolasas lisosomales para el tratamiento de las enfermedades de almacenamiento lisosomal (v. más adelante).

Enfermedades de almacenamiento lisosomal secundarias a defectos en la degradación de los glucolípidos

Los oligosacáridos complejos de los glucolípidos se forman, añadiendo un residuo de azúcar cada vez, en el aparato de Golgi y se degradan de la misma manera secuencial, pero en sentido opuesto, por una serie de exoglucosidasas en los lisosomas (v. [fig. 18.11](#)). Los defectos en la degradación secuencial de los glucolípidos causan diversas **enfermedades del almacenamiento lisosomal**, conocidas como esfingolipidosis y gangliosidosis (v. [tabla 18.1](#)). Estas enfermedades son de herencia autosómica recesiva. Los heterocigotos son asintomáticos, lo que indica que una única copia del gen que codifica para la enzima funcional resulta suficiente para conseguir un recambio aparentemente normal de los glucolípidos. Las esfingolipidosis, como la enfermedad de células de inclusión (v. [cap. 17](#)), se caracterizan por la acumulación de lípidos no digeridos en los cuerpos de inclusión en las células.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Fabry (incidencia, 1 DE CADA 100.000)

En una exploración realizada a un varón de 30 años para el seguro médico se detectó proteinuria. Había sido examinado durante varios años, desde los 10 años, por cefaleas, vértigo y dolores fulgurantes en brazos y piernas. No se había establecido ningún diagnóstico y el paciente había crecido acostumbrado a estos problemas. El médico exploró cuidadosamente el periné y el escroto e identificó un pequeño angioqueratoma rojo sobreelevado.

Comentario

Este varón fue diagnosticado de enfermedad de Fabry; suelen pasar

años antes de que el diagnóstico se confirme mediante la medición de la actividad de la α -galactosidasa A. Los principales depósitos endoteliales de un trihexósido de ceramida (Gal- α 1-4-Gal- β 1-4-Glc- β -ceramida; Gb3) aparecen en el riñón (provocando proteinuria e insuficiencia renal), el corazón y el cerebro (causando infarto de miocardio e ictus) y alrededor de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios (provocando parestesias dolorosas). Históricamente, la mayoría de los pacientes experimentaban nefropatía terminal, con necesidad de trasplante. Sin embargo, el tratamiento sustitutivo enzimático recombinante parece eliminar el Gb3 depositado y los estudios iniciales sugieren que la función renal se mantiene.

Antígenos de grupo sanguíneo ABO

La transfusión sanguínea repone la capacidad de la sangre de transportar oxígeno en personas que sufren una pérdida de sangre o anemia (v. [cap. 5](#)). El término *transfusión de sangre* no es del todo correcto, porque implica solo la infusión de hematíes lavados y preservados. Las membranas de los hematíes contienen diversos antígenos de grupo sanguíneo, de los que el sistema ABO es el mejor conocido y el más extensamente estudiado.

Los antígenos de grupo sanguíneo ABO son hidratos de carbono complejos presentes como componentes de glucoproteínas o glucoesfingolípidos de las membranas de los hematíes ([fig. 18.12](#)). El locus H codifica una fucosiltransferasa, que añade fucosa a un residuo de galactosa en una cadena de glucanos. Las personas con sangre de tipo A tienen, además de la sustancia H, un gen A que codifica una GalNAc transferasa específica que añade GalNAc α 1,3 al residuo de galactosa de la **sustancia H**, para formar el antígeno de tipo A. Las personas con sangre de tipo B tienen un gen B que codifica una galactosil transferasa que añade galactosa α 1,3 al residuo de galactosa de la sustancia H, para formar el antígeno de tipo B. Las personas con sangre de tipo AB tienen GalNAc transferasa y Gal transferasa, y sus hematíes contienen una mezcla de sustancias A y B. Las que tienen sangre de tipo O solo tienen sustancia H en las membranas de sus hematíes; no producen ninguna de estas enzimas. Enzimas como la α -galactosidasa del grano de café pueden eliminar la galactosa de los hematíes de tipo B, un método que se está estudiando para aumentar el aporte de hematíes de tipo O (donante universal).

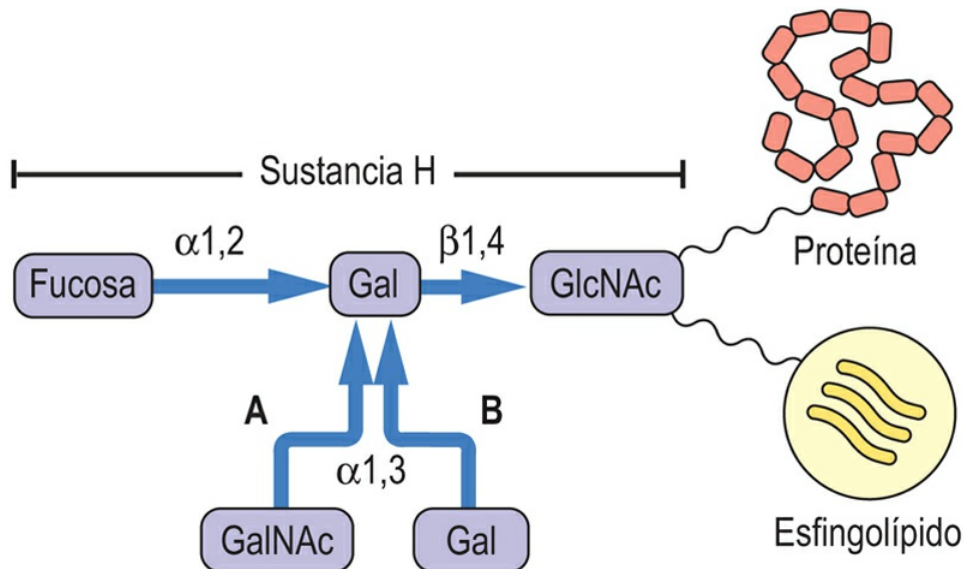


FIG. 18.12 Relación entre sustancias H, A y B de los grupos sanguíneos.

El oligosacárido terminal está enlazado a través de otros azúcares con las proteínas y los lípidos de la membrana del hematíe. Gal, galactosa; GalNAc, N-acetilgalactosamina; GlcNAc, N-acetilglucosamina.

Un individuo puede tener sangre de tipo A, tipo B, tipo AB o tipo O. Las personas con células de tipo A desarrollan anticuerpos naturales en su plasma que se dirigen contra los hematíes de tipo B y tipo AB (y los aglutinarán), mientras que las que tienen hematíes de tipo B desarrollan anticuerpos contra la sustancia A y aglutinarán sangre de tipo A y de tipo AB. Las personas con sangre de tipo AB no tienen anticuerpos ni A ni B y se llaman **receptores universales**, porque pueden recibir células de cualquier tipo de sangre. Las personas con sangre de tipo O solo tienen sustancia H, ni sustancia A ni B, en los hematíes y son **donantes universales**, porque sus hematíes no se aglutinan con anticuerpos A ni B; sin embargo, pueden aceptar sangre solo de un donante de tipo O.

Los antígenos ABO están presentes en la mayoría de las células del organismo, pero se denominan antígenos de grupo sanguíneo por su asociación con reacciones transfusionales. La reacción transfusional es el resultado de la reacción de anticuerpos del huésped con los hematíes transfundidos, ocasionando una hemólisis mediada por el complemento (v. [cap. 41](#)). Aunque la reacción transfusional demuestra el papel de los hidratos de carbono en el reconocimiento de los

hematíes extraños, la función fisiológica de las sustancias de grupo sanguíneo no está clara. Las personas con un genotipo O son, por lo general, tan saludables como las de genotipo A o B. Sin embargo, existen algunos datos que indican que fenotipos específicos pueden conferir una resistencia diferencial a ciertas enfermedades. Por ejemplo, las personas con tipos sanguíneos A y O parecen ser más susceptibles a la varicela y al cólera, respectivamente.



Conceptos avanzados

Los glucolípidos son lugares de unión para las bacterias y para toxinas bacterianas

Las bacterias presentan lectinas evolucionadas denominadas adhesinas que reconocen e interactúan con estructuras carbohidratadas específicas en los glucolípidos, las glucoproteínas e incluso los proteoglucanos. Muchas de las adhesinas bacterianas son subunidades proteicas de *pili*, estructurasseudopilosas sobre la superficie de las bacterias. Los dominios de reconocimiento carbohidratados suelen localizarse en la punta de los *pili*. La mayoría de las bacterias tienen además diferentes tipos de adhesinas en sus superficies, presentando cada una de ellas diferentes lugares de reconocimiento de los hidratos de carbono, y estas adhesinas definen el número de tejidos susceptibles a los que las bacterias pueden fijarse e incluso llegar a invadir. La unión de cada una de las diferentes adhesinas presenta una baja afinidad y la unión es débil, pero existen muchas copias de una determinada adhesina sobre la superficie bacteriana y pueden agruparse, de modo que la interacción total es polivalente en lugar de monovalente, y las uniones pueden llegar a ser bastante fuertes. La interacción de la adhesina con su receptor puede activar la señal de la vía de transducción y conducir a acontecimientos que son fundamentales para la colonización y quizá para la infección.

Algunas adhesinas bacterianas se dirigen a los oligosacáridos que contienen Gal β 1-4Glc. Esta es la estructura disacárido que se

encuentra en el glucolípido animal lactosilceramida, y puede estar presente como tal o puede estar recubierta por otros azúcares, como en los antígenos de grupo sanguíneo ABO. Sin embargo, algunas bacterias secretan enzimas (glucosidasas) que pueden eliminar estos azúcares terminales para exponer la estructura lactosa para su unión con la adhesina. Las células epiteliales del intestino grueso expresan lactosilceramida, mientras que las células que tapizan el intestino delgado no expresan este glucolípido. Como resultado, en condiciones normales, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia coli* y *Lactobacillus* solo colonizan el intestino grueso tras fijarse a él.

Además de la unión bacteriana, algunas toxinas segregadas por las bacterias también se unen a glucolípidos específicos. La mejor estudiada de estas toxinas es la del cólera, esto es, la toxina producida por *Vibrio cholerae*, que se une a GM₁. La toxina de *Shigella dysenteriae* también se une a células del intestino grueso, pero reconoce un glucolípido diferente, en este caso Gb₃. Estos dos ejemplos ilustran cómo cambios sutiles en las estructuras de las moléculas de hidratos de carbono pueden ser reconocidos por diferentes proteínas y cómo las estructuras de hidratos de carbono proporcionan información química de reconocimiento. Existen otras toxinas, como la toxina tetánica, producida por *Clostridium tetani*, o la toxina botulínica, producida por *Clostridium botulinum*, que también se unen a glucolípidos de las membranas celulares neuronales. Estas toxinas reconocen glucolípidos mucho más complejos. Por ejemplo, la toxina tetánica se une al gangliósido GT_{1b}.

Los antígenos de **grupo sanguíneo Lewis** corresponden a un grupo de estructuras glucano fucosiladas. El antígeno Lewis A (Lewis^a) es sintetizado por la fucosiltransferasa, que transfiere un residuo de fucosa a un residuo GlcNAc en una cadena de glucano (fig. 18.13), y el antígeno Lewis^b es sintetizado por la acción concertada de una segunda fucosiltransferasa que transfiere fucosa a un residuo de galactosa terminal en la misma cadena de glucano. Obsérvese la similitud de estas estructuras con el antígeno sialil Lewis-X en la figura 17.9 y con los antígenos ABO en la figura 18.12. Existen 13

genes para fucosiltransferasas en el genoma humano. Los cambios en la fucosilación de los glucanos se asocian con la diferenciación, el desarrollo, la carcinogénesis y la metástasis.

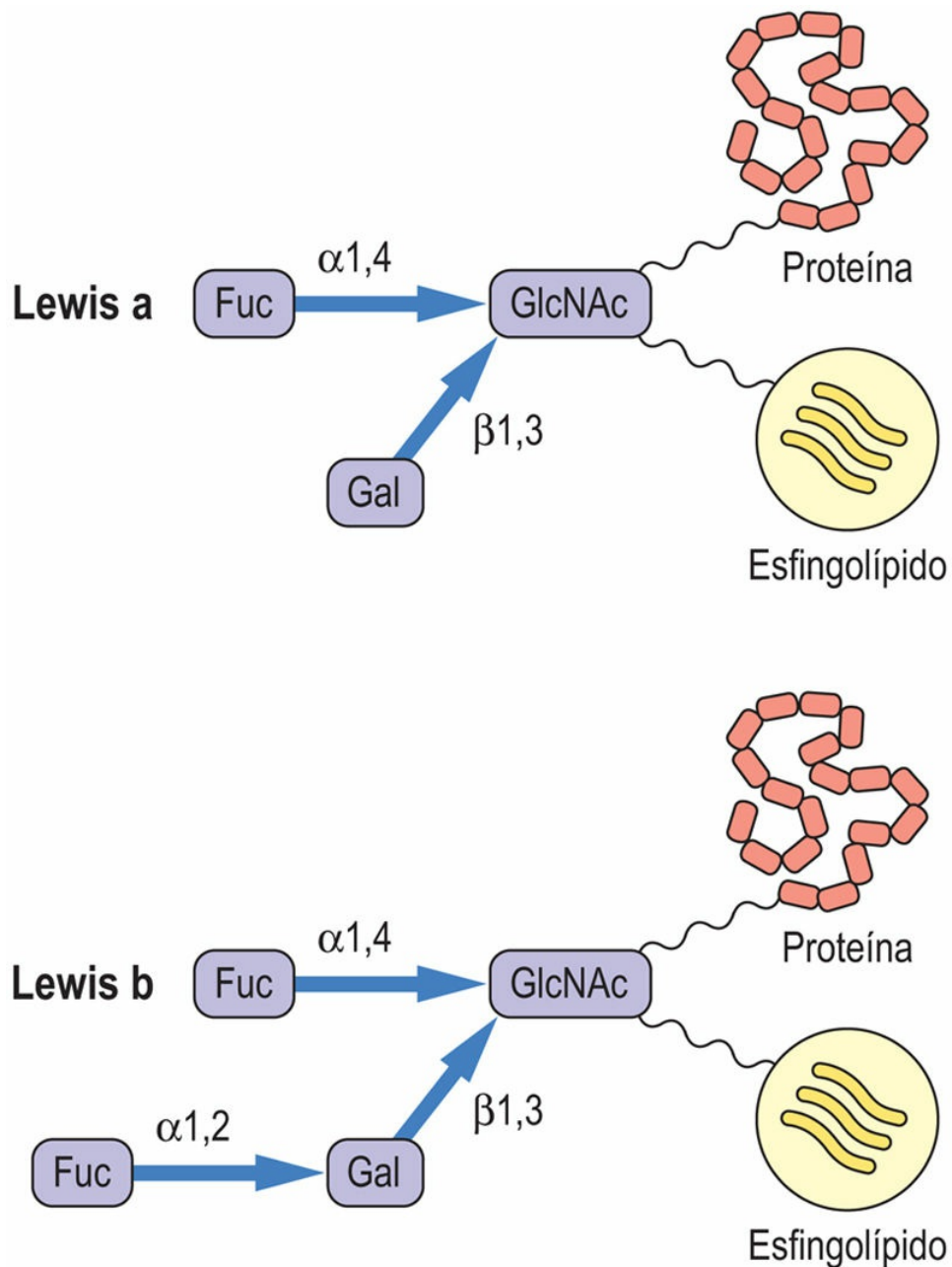


FIG. 18.13 Estructura de los antígenos del grupo sanguíneo Lewis.

Los antígenos de **grupo sanguíneo P** expresados en los glucoesfingolípidos de la serie globo se encuentran en los hematíes o en otros tejidos. De nuevo, los glucanos de este grupo sanguíneo son sintetizados en un proceso secuencial por distintas glucosiltransferasas. Se desconoce la función fisiológica de estos grupos sanguíneos, pero los antígenos P se han asociado con la fisiopatología de las infecciones del tracto urinario y las infecciones del parvovirus. Las cepas uropatogénicas de *Escherichia coli* expresan lectinas que se unen a la molécula Gal α 1,4Gal de los antígenos P^k y P₁. Está claro que se precisa más investigación para comprender la genética y la bioquímica de estos y de otros antígenos de grupos sanguíneos, así como de sus papeles en la fisiología y la enfermedad.



Conceptos clínicos

Receptor gangliósido para la toxina del cólera

Los glucolípidos que contienen galactosa en las membranas plasmáticas de las células epiteliales intestinales son lugares de unión para las bacterias. Parece que los glucolípidos ayudan a la retención de la flora intestinal normal (simbionte), pero, en cambio, la unión de bacterias patógenas a estos y otros glucolípidos se cree que facilita la infección de las células epiteliales. La diferencia entre bacterias simbióticas y patógenas depende, en parte, de su capacidad para segregar toxina o de penetrar la célula huésped tras la reacción de unión.

Las células de la mucosa intestinal contienen gangliósido GM₁ (v. fig. 18.10). Este gangliósido actúa como el receptor al que se une la toxina del cólera como primer paso en su penetración en las células intestinales. La toxina del cólera es una proteína hexamérica secretada por la bacteria *Vibrio cholerae*. La proteína está formada por una subunidad A y cinco subunidades B. La proteína se une a los gangliósidos por múltiples interacciones a través de las subunidades B, lo que permite la entrada de la subunidad A en la célula y la activación de la adenilato ciclasa en la superficie interna de la

membrana. El AMP cíclico que se forma estimula las células intestinales para exportar iones cloruro, provocando diarrea osmótica, desequilibrios electrolíticos y malnutrición. **El cólera sigue siendo la primera causa de mortalidad infantil del mundo actualmente.**

Aprendizaje activo

1. Describir el papel de los plasmalógenos frente a los diacilglicerol-fosfolípidos en las membranas celulares.
2. Comentar las dificultades del desarrollo de una vacuna protectora frente a la tripanosomiasis.
3. Revisar los métodos terapéuticos actuales para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
4. Revisar la situación actual del tratamiento enzimático sustitutivo en el tratamiento de las enfermedades de almacenamiento lisosomal. ¿Qué otras enfermedades genéticas pueden tratarse con esta modalidad?

Resumen

- Los lípidos polares complejos son componentes esenciales de todas las membranas de las células.
- Los fosfolípidos son los principales lípidos estructurales de todas las membranas, pero también tienen importantes propiedades funcionales como surfactantes, como cofactores para enzimas de membrana y como componentes de los sistemas de transducción de señales.
- La principal ruta para la biosíntesis *de novo* de fosfolípidos implica la activación de uno de los componentes (ya sea DAG o el grupo de cabeza) con CTP para formar un intermediario de alta energía, como CDP-diglicérido o CDP-colina.
- Los fosfolípidos sufren maduración en la vía de remodelación, en la cual los grupos acilo en la posición *sn*-2 son sustituidos por otros nuevos, dando lugar a la diversidad y la asimetría de la molécula hidrofóbica de fosfolípidos.
- Los glucoesfingolípidos funcionan como receptores para el reconocimiento y las interacciones intercelulares, y como sitios de unión para bacterias simbióticas o patógenas y para virus. Además, varias estructuras de hidratos de carbono sobre los glucoesfingolípidos de las membranas del hematíe también son determinantes antigénicos responsables de los tipos sanguíneos ABO y otros.
- Los glucoesfingolípidos son degradados en los lisosomas por una secuencia de reacciones que supone una eliminación por etapas de azúcares a partir del extremo no reductor de la molécula, y en cada etapa se encuentra implicada una exoglucosidasa lisosómica específica. Las enfermedades de almacenamiento lisosomal hereditarias se deben a defectos en la degradación de los esfingolípidos.

Lecturas recomendadas

- Belický Š, Katrlík J, Tkáč J. Glycan and lectin biosensors. *Essays in Biochemistry*. 2016;60:37–47.
- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28:801–870.
- Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: Lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2012;13:307–335.
- Ezgu F. Inborn errors of metabolism. *Advances in Clinical Chemistry*. 2016;73:195–250.
- Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: Old dogma, new perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51:1545–1553.
- Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12:765–774.
- Heider S, Dangerfield JA, Metzner C. Biomedical applications of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. *Journal of Lipid Research*. 2016;57:1778–1788.
- Johannes L, Wunder C, Shafaq-Zadah MJ. Glycolipids and lectins in endocytic uptake processes. *Molecular Biology*. 2016;428:4792–4818.
- Oder D, Nordbeck P, Wanner C. Long-term treatment with enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Nephron*. 2016;134:30–36.
- Pralhada Rao R, Vaidyanathan N, Rengasamy M, et al. Sphingolipid metabolic pathway: An overview of major roles played in human diseases. *Journal of Lipid Research*. 2013;2013:178910.
- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:441.

Unione, L., Gimeno, A., & Valverde, P. (2017). Glycans in infectious diseases: A molecular recognition perspective. *Current Medicinal Chemistry*, 2017. Advance online publication.

Páginas web de interés

Grupos sanguíneos: <http://www.bloodbook.com/type-sys.html>

Ácidos grasos esenciales: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/other-nutrients/essential-fatty-acids>

Enfermedad de Gaucher: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Gaucher-Disease-Information-Page>

Anclajes de glucosilfosfatidilinositol:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1966/>

Hemoglobinuria paroxística nocturna:
<http://emedicine.medscape.com/article/207468-overview>

Esfingolípidos:
<http://themedicalbiochemistrypage.org/sphingolipids.php>

Enfermedad de Tay-Sachs: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Tay-Sachs-Disease-Information-Page>

Abreviaturas

CDP Citidina difosfato

CDP-DAG CDP-diacilglicerol

DAG Diacilglicerol

DPPC Dipalmitoilfosfatidilcolina

GPI Anclaje de glucosilfosfatidilinositol

HPN Hemoglobinuria paroxística nocturna

LPLAT Lisofosfolípido aciltransferasa

PAPS Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

PC Fosfatidilcolina

PE Fosfatidiletanolamina

PI Fosfatidilinositol

PLA₂ Fosfolipasa A₂

PLC Fosfolipasa C

PS Fosfatidilserina

SAM S-adenosilmetionina

SDRA Síndrome de dificultad respiratoria aguda

CAPÍTULO 19

Matriz extracelular

Gur P. Kaushal

Alan D. Elbein[†]

Wayne E. Carver

Resumen

La matriz extracelular es una red acelular que proporciona el soporte tridimensional para el desarrollo y la homeostasis de los tejidos, así como señales de gran importancia para procesos celulares como la proliferación, la migración, la diferenciación e incluso la supervivencia. La matriz extracelular está formada por una serie de componentes fibrilares y no fibrilares, como colágeno, elastina, glucoproteínas no colagenosas, proteoglicanos y factores de crecimiento. La matriz extracelular conforma una red dinámica cuya composición y organización experimenta un remodelado exhaustivo durante el desarrollo y en situaciones de enfermedad. La síntesis de los componentes de la matriz extracelular es compleja y a menudo conlleva la organización de amplias redes extracelulares. Los componentes de la matriz extracelular pueden ser degradados por enzimas proteolíticas, especialmente las pertenecientes a la familia de las metaloproteasas de la matriz, facilitando así la remodelación tisular. Los trastornos de la regulación de la matriz extracelular repercuten en las propiedades biomecánicas de tejidos y órganos y desempeñan un papel fundamental en la progresión de una serie de trastornos patológicos.

Palabras clave

Ácido hialurónico

Agrecano

Alisina

Colágeno

Desmosina

Distrofia muscular

Distroglucano

Elastina

Enfermedad de Hunter

Enfermedad de Hurler

Epidermólisis ampollosa

Escorbuto

Estructura en «escobillón»

Fibronectina

Glucosaminoglucano

Hidroxilisina

Hidroxiprolina

Integrina

Isodesmosina

Laminina

Latirismo

Lisinonorleucina

Matriz extracelular

Membrana basal

Metaloproteasa de la matriz

Mucopolisacaridosis

Nidógeno/entactina

Osteogénesis imperfecta
Procolágeno
Proteína de unión
Proteoglucano
Síndrome de Goodpasture
Triple hélice de colágeno

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la composición, estructura y función de la matriz extracelular (MEC) y sus componentes, como colágenos, proteínas no colagenosas, ácido hialurónico y glucosaminoglucanos/proteoglucanos.
- Perfilar la secuencia de las etapas en la biosíntesis y modificación postraduccionaI de colágenos y elastina, incluyendo la estructura y la síntesis de los enlaces cruzados.
- Describir las vías de la biosíntesis y el recambio de los proteoglucanos.
- Describir la función de las proteínas de unión en la

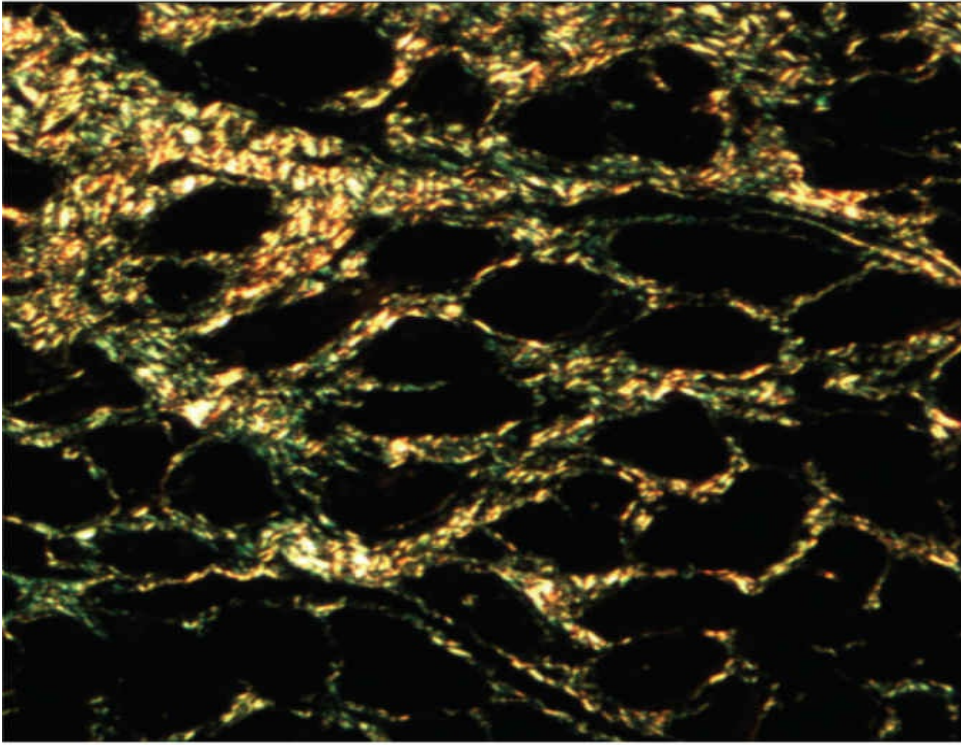
formación de la matriz extracelular, así como la estructura y la función de las integrinas como receptores para los componentes de la MEC.

- Describir la patogenia de algunas enfermedades asociadas a defectos de los componentes de la MEC.
-

Introducción

La matriz extracelular (MEC) es una red compleja de macromoléculas segregadas localizadas en el espacio extracelular. Históricamente, se ha considerado que la MEC simplemente proporciona un almacén tridimensional para la organización de los tejidos y los órganos; sin embargo, cada vez está más claro que desempeña un papel crucial en la regulación de procesos básicos, que comprenden la proliferación, la diferenciación, la migración e incluso la supervivencia de las células. La red macromolecular de la MEC está compuesta de colágenos, elastina, glucoproteínas no colagenosas y proteoglucanos, segregados por distintos tipos de células. Los componentes de la MEC se hallan en íntimo contacto con sus células de origen y forman un lecho gelatinoso tridimensional en el que se desarrollan las células (fig. 19.1). Las proteínas en la MEC también se hallan unidas a la superficie celular, de modo que transmiten señales mecánicas resultantes del estiramiento y compresión de los tejidos. La abundancia relativa, la distribución y la organización molecular de los componentes de la MEC varían enormemente en función del tipo de tejido, la etapa del desarrollo y el estado patológico. Las variaciones en la composición, acumulación y organización de la MEC tienen un impacto espectacular en las propiedades biomecánicas, estructurales y funcionales del tejido. Determinados cambios en las características de la MEC se asocian con enfermedades crónicas, como artritis, aterosclerosis, cáncer y fibrosis.

A



B

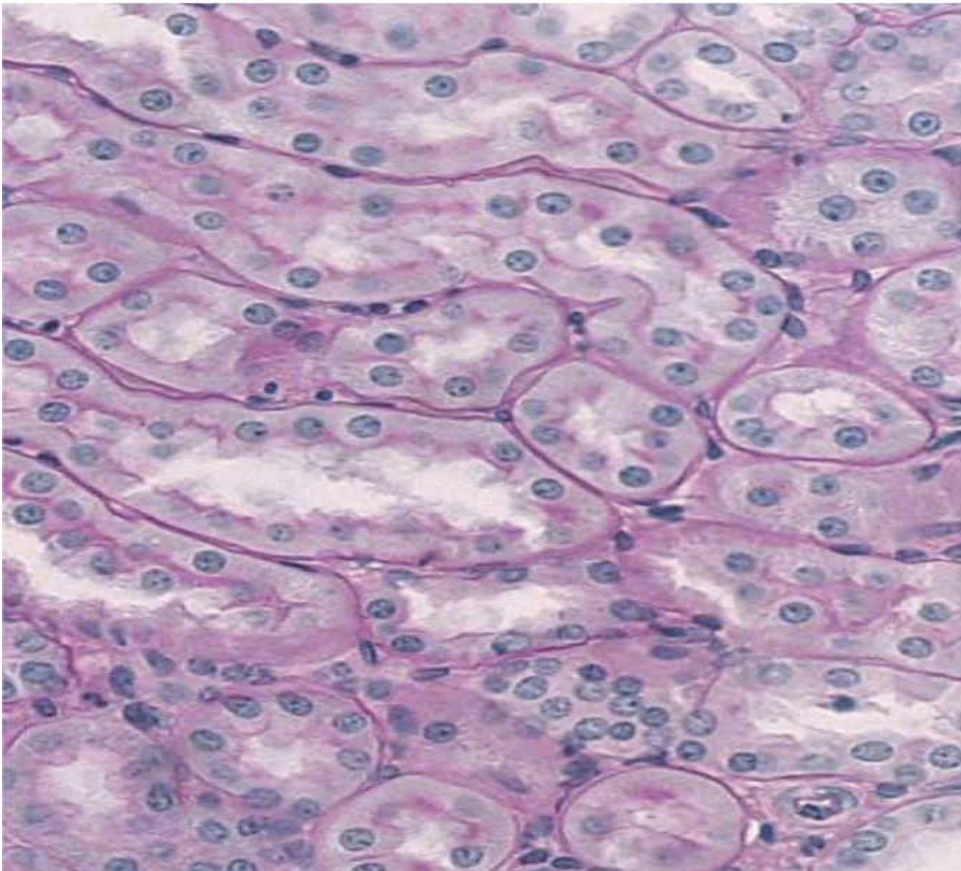


FIG. 19.1 (A) Microfotografía óptica de la matriz extracelular del tejido cardíaco teñida por el método del picrosirio, en la que se observan las proteínas insolubles de colágeno y elastina. Estas proteínas forman una envoltura que rodea las células y se encuentran incluidas en una matriz soluble y gelatinosa de polisacáridos y glucoconjugados, ácido hialurónico y proteoglucanos. Las células interactúan con los componentes de la MEC, respondiendo a las señales mecánicas a través de las proteínas de la superficie celular, como integrinas, laminina y fibronectina. (B) Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) de las membranas basales de los túbulos renales. La tinción PAS es específica del componente de la MEC correspondiente a los proteoglucanos (v. [cap. 35](#)).

Colágenos

Los colágenos son las proteínas principales de la MEC

Los colágenos son una familia de proteínas que comprenden aproximadamente el 30% de la masa proteica total del cuerpo y que se encuentran en todos los tejidos y órganos en grado variable. Hasta la fecha se han identificado más de 25 tipos de colágenos, que se subclasifican ampliamente dependiendo de su función, dominios estructurales y organización supramolecular. La familia del colágeno generalmente se divide en colágenos formadores de fibrillas (fibrilares) y colágenos no fibrilares. Las fibras de colágeno son los componentes estructurales más abundantes de la MEC. Su flexibilidad y resistencia a la tracción desempeñan papeles importantes en la arquitectura e integridad de los tejidos. En la [tabla 19.1](#) se enumeran los tipos de colágenos y su distribución general.

Tabla 19.1

Miembros de la familia del colágeno: clasificación y distribución de los diferentes tipos de colágeno

Tipo	Clase	Distribución
I	Fibrilar	Distribución amplia en piel, tendón, hueso, corazón y ligamentos (representa aproximadamente el 90% de todos los colágenos)
II	Fibrilar	Cartílago, córnea en desarrollo y humor vítreo
III	Fibrilar	Predomina en tejidos conjuntivos laxos y extensibles (p. ej., piel, pulmón, útero y sistema vascular)
IV	Formación de membranas basales	Membranas basales de los epitelios, músculos, etc.
V	Fibrilar	Amplia expresión en el tejido conjuntivo de numerosos órganos, como hígado, córnea y bazo, entre otros
VI	Formación de membranas basales	La mayoría de los tejidos conjuntivos; especialmente abundante en el entorno inmediato de los condrocitos del cartílago
VII	Formación de membranas basales	Presente en las fibrillas de anclaje de la piel, útero, esófago y otros órganos
VIII	Formación de redes	Vasos sanguíneos
IX	FACIT	Asociado a las fibrillas de colágeno de tipo II en el cartílago

X	Formación de redes	Cartílago
XI	Formación de fibrillas	Se asocia a los colágenos de tipo I y II en cartílago, hueso y placenta
XII	FACIT	Tendones y piel embrionarios
XIII	Transmembrana	Ampliamente distribuido en hueso, cartílago, piel, intestino y músculo estriado, entre otros
XIV	FACIT	Piel fetal, placenta y tendones
XV	Multiplexina (múltiples dominios triple helicoidales con interrupciones)	Corazón y músculo esquelético
XVI	FACIT	Ampliamente distribuido; se asocia a los fibroblastos y a las células de músculo liso vascular
XVII	Transmembrana	Epitelios
XVIII	Multiplexina	Asociado a las membranas basales epiteliales y vasculares
XIX	FACIT	Vasos sanguíneos
XX	FACIT	Córnea, tendones y cartílago
XXI	FACIT	Corazón, músculo esquelético y tejidos conjuntivos densos
XXII	FACIT	Corazón, músculo esquelético, cartílago articular y piel
XXIII	Transmembrana	Corazón, retina y células tumorales metastásicas
XXIV	Fibrilar	Ojo y hueso embrionarios; se asocia con las fibrillas de colágeno de tipo I
XXV	Transmembrana	Cerebro

FACIT, fibril-associated collagen with interrupted triple helices (colágeno asociado a fibrillas con triples hélices interrumpidas).

Estructura de triple hélice de los colágenos

La estructura de triple hélice levógira del colágeno es única en las proteínas

Todos los colágenos tienen una característica estructural en común: la **triple hélice de colágeno**. Las moléculas de colágeno están compuestas por tres polipéptidos individuales llamados cadenas α . La triple hélice de colágeno se forma mediante el plegamiento de tres cadenas polipeptídicas α . El análisis por difracción de rayos X indica que las tres cadenas polipeptídicas helicoidales levógiras se enrollan una sobre la otra a modo de una cuerda para formar una superhélice o estructura superhelicoidal (fig. 19.2). La hélice levógira está más extendida que la hélice α de las proteínas globulares, ya que su aumento por vuelta es casi el doble y tiene solo 3 en vez de 3,6 aminoácidos por vuelta. Cada tercer aminoácido es siempre glicina,

porque solo este aminoácido, cuya cadena lateral es la más pequeña, cabe en la región central atestada. La secuencia repetitiva característica del colágeno es **Gly-X-Y**, donde X e Y pueden ser cualquier aminoácido, aunque lo más frecuente es que X sea prolina e Y hidroxiprolina. Debido a su rotación restringida y su volumen, la prolina y la hidroxiprolina confieren rigidez a la hélice. Las hélices intracatenarias e intercatenarias están estabilizadas por puentes de hidrógeno, en gran medida entre los grupos peptídicos NH y C = O. Las cadenas laterales de los aminoácidos X e Y apuntan hacia el exterior de la hélice y, de este modo, se hallan en la superficie de la proteína, donde forman interacciones laterales con otras hélices triples o proteínas.

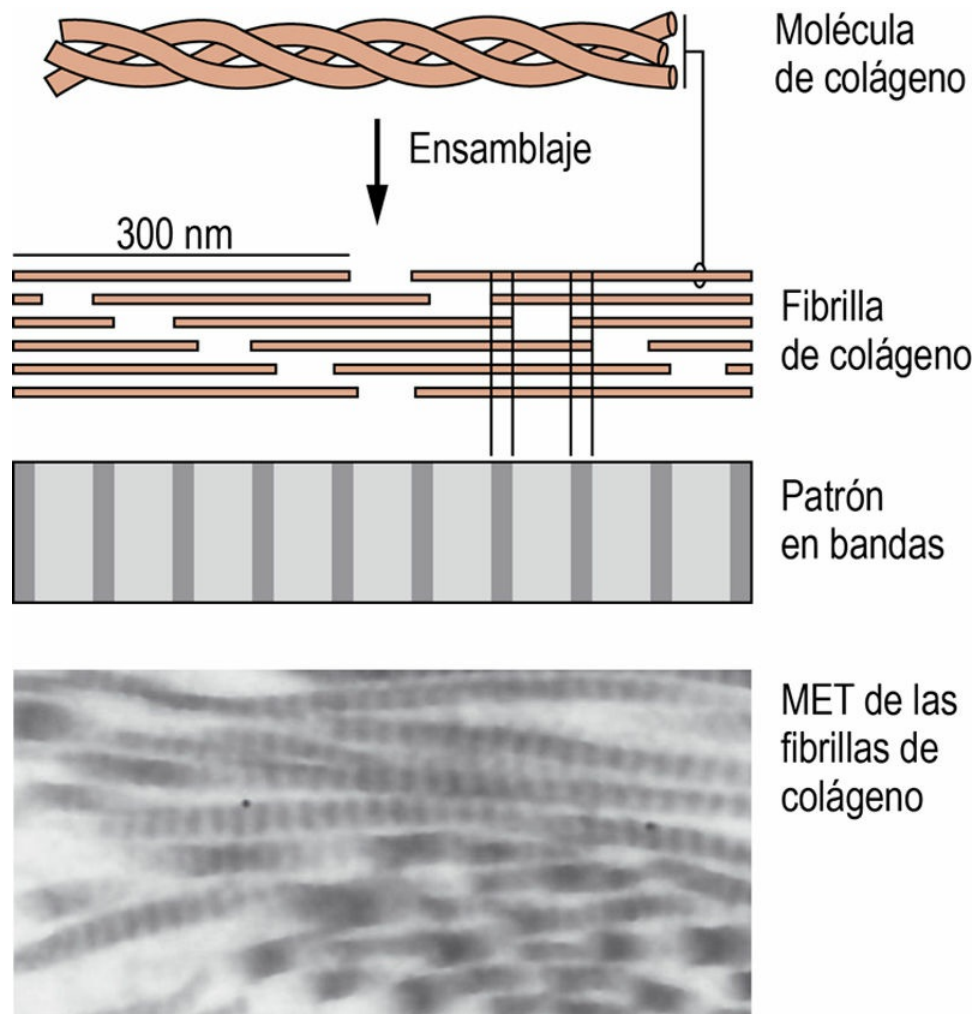


FIG. 19.2 Estructura tridimensional del colágeno.

Cada hebra polipeptídica del colágeno adopta una estructura terciaria α -helicoidal levógira. A continuación se asocian para formar una estructura cuaternaria superhelicoidal de tres hebras dextrógira, característica de la molécula de colágeno. Las moléculas de colágeno se asocian de forma escalonada para formar fibrillas de colágeno que, a su vez, forman un patrón en bandas característico. MET, microscopia electrónica de transmisión.

Cada colágeno tiene uno o varios dominios de triple hélice, cuya longitud varía en función del tipo de colágeno. Las formas maduras de los colágenos fibrilares consisten básicamente en regiones de triple hélice muy largas, algunas con una longitud de más de 1.000 aminoácidos o de unos 300 nm. Los colágenos no fibrilares pueden contener menos del 10% de sus aminoácidos en la estructura de triple hélice.

Colágenos formadores de fibrillas

Los colágenos fibrilares proporcionan fuerza contráctil a los tendones, los ligamentos y la piel

El tipo I es el colágeno fibrilar más abundante y existe en una amplia variedad de tejidos, mientras que otros tipos de colágeno tienen una distribución tisular más limitada (v. [tabla 19.1](#)). Los colágenos de tipo I y fibrilares relacionados forman fibrillas en bandas bien organizadas y proporcionan una gran fuerza contráctil a la piel, los tendones y los ligamentos gracias a la presencia de enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno. Como ya se ha comentado, los colágenos son trímeros compuestos de tres cadenas polipeptídicas α helicoidales (v. [fig. 19.2](#)). La molécula de colágeno I es un heterotrímero compuesto por dos cadenas polipeptídicas $\alpha 1(I)$ y una cadena polipeptídica $\alpha 2(I)$. Cada una de estas cadenas polipeptídicas contiene aproximadamente 1.000 aminoácidos y un dominio de estructura triple helicoidal en la casi totalidad de la longitud de la molécula de colágeno. Las fibrillas de colágeno se forman por la asociación lateral de hélices triples en una alineación «escalonada en cuadrantes» en la que cada molécula de colágeno está desplazada aproximadamente un cuarto de su longitud

en relación con su vecina más próxima (v. [fig. 19.2](#)); la **disposición escalonada en cuadrantes** es responsable del aspecto en bandas de las fibrillas de colágeno en los tejidos conjuntivos. Las fibrillas están estabilizadas por fuerzas no covalentes y entrecruzamientos intercatenarios derivados de los residuos de lisina (v. más adelante).

Colágenos no fibrilares

Los colágenos no fibrilares formadores de enrejados son componentes estructurales fundamentales de las membranas basales

Los colágenos no fibrilares representan un grupo heterogéneo que contiene segmentos de triple hélice de longitud variable, interrumpidos por uno o más segmentos no helicoidales intercalados. Este grupo comprende los colágenos de las membranas basales (la familia de tipo IV), los colágenos asociados a fibrillas con triples hélices interrumpidas (FACIT), los colágenos transmembrana y los colágenos con múltiples dominios triple helicoidales con interrupciones, conocidos como multiplexinas. Muchos colágenos no fibrilares se asocian con colágenos fibrilares y forman microfibrillas y estructuras en forma de malla o red. El colágeno de tipo IV se ensambla para formar una estructura reticular flexible en forma de malla en las **membranas basales**. Las membranas basales son capas relativamente finas de MEC que se encuentran en la cara basal de las células epiteliales y rodeando algunos otros tipos celulares, como los miocitos, las células de Schwann y los adipocitos. La membrana basal tiene una serie de funciones, entre las que se incluyen el anclaje de las células al tejido conjuntivo circundante y la filtración. El colágeno de tipo IV contiene un largo dominio triple helicoidal interrumpido por breves secuencias de tipo no colágeno. Estas interrupciones en el dominio helicoidal bloquean la asociación continuada de dos hélices triples, las obliga a encontrar otra pareja y, de este modo, contribuyen a la formación de una estructura en enrejado dentro de la membrana basal. Las alteraciones en el colágeno de tipo IV en la membrana basal renal dan lugar a las enfermedades glomerulares, como el **síndrome**

de Goodpasture. Este síndrome es una enfermedad autoinmunitaria infrecuente ocasionada por la producción de anticuerpos que se unen de manera específica al colágeno de tipo IV de las membranas basales. Sus síntomas oscilan desde la presencia de sangre en la orina (hematuria) a la presencia de un exceso de proteínas en la orina (proteinuria) y, finalmente, a insuficiencia renal.



Conceptos clínicos

Osteogénesis imperfecta

Un niño de 6 años de edad acudió a urgencias porque se rompió la tibia y el peroné mientras jugaba al fútbol. Su padre, que mide 1,80 metros, explicó que, cuando iba a la escuela, se rompió las piernas 4 veces. Las piezas dentarias del padre tenían un aspecto ligeramente transparente y descolorido.

Comentario

La osteogénesis imperfecta (OI), también denominada enfermedad de los huesos quebradizos, es una enfermedad congénita causada por múltiples defectos genéticos en la síntesis del colágeno de tipo I. Se caracteriza por fragilidad ósea, piel fina, dientes anormales y tendones débiles. La mayoría de los individuos con esta enfermedad tienen mutaciones en los genes que codifican los polipéptidos de colágeno $\alpha 1(I)$ y $\alpha 2(I)$. Muchas de estas mutaciones son sustituciones de una sola base que convierten la glicina de la repetición Gly-X-Y en aminoácidos voluminosos, impidiendo con ello el plegamiento correcto de las cadenas polipeptídicas de colágeno en una triple hélice y su ensamblaje en fibrillas de colágeno. La dominancia del colágeno de tipo I en el hueso explica por qué los huesos se ven afectados de modo predominante. Sin embargo, hay una variabilidad clínica notable, que se caracteriza por fragilidad ósea, osteopenia, diversos grados de talla baja y deformidades esqueléticas progresivas. La forma más común de OI, con una forma de presentación que en ocasiones se interpreta de modo equivocado como malos tratos infantiles, tiene un buen pronóstico, y las fracturas disminuyen

después de la pubertad, aunque la reducción general en la masa ósea comporta que el riesgo de por vida siga siendo elevado. Los pacientes desarrollan con frecuencia sordera debido a osteoesclerosis, en parte por fracturas recurrentes del estribo. Los bifosfonatos, que inhiben la actividad osteoclástica y, por tanto, el recambio óseo normal, han reducido la incidencia de las fracturas. Se están llevando a cabo estudios de seguimiento a largo plazo.

Síntesis y modificaciones postraduccionales de los colágenos

La síntesis de colágeno empieza en el retículo endoplásmico rugoso (RER)

Los pasos de la síntesis de la mayoría de los colágenos fibrilares son parecidos y utilizan la vía secretora constitutiva de las células. Las cadenas α de colágeno se sintetizan en el RER como precursores de mayor longitud, procadenas α o moléculas de preprocolágeno, que posteriormente experimentan profundas modificaciones en el aparato de Golgi y en el espacio extracelular (fig. 19.3). El preprocolágeno se sintetiza inicialmente con una secuencia señal hidrofóbica que facilita la unión de los ribosomas al retículo endoplásmico. La modificación postraducciona l de la proteína comienza con la eliminación del péptido señal en el RE, produciéndose **procolágeno**. A continuación, tres hidroxilasas diferentes añaden grupos hidroxilo a los residuos de prolina y de lisina, formando 3- y 4-**hidroxiprolinas** y **δ -hidroxilisina**. Estas hidroxilasas requieren ascorbato (vitamina C) como cofactor (v. fig. 19.3). La deficiencia de vitamina C lleva al **escorbuto** como consecuencia de alteraciones en la síntesis y los entrecruzamientos del colágeno.

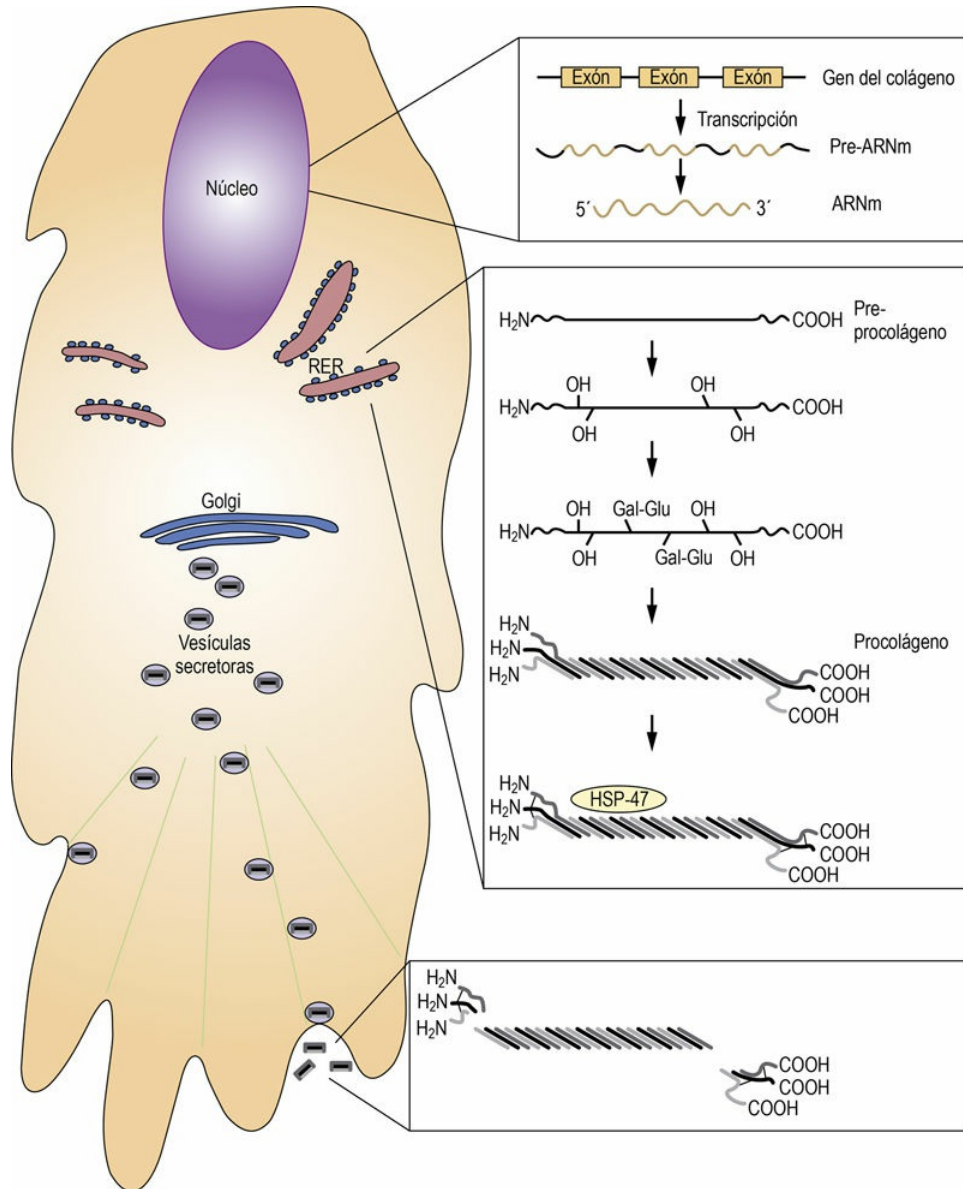


FIG. 19.3 Biosíntesis y transformación postraducción del colágeno.

La formación de las fibrillas de colágeno es un complejo proceso que consta de varios pasos y que comienza con la transcripción del ARNm de la cadena α del colágeno en el núcleo. El ARNm del colágeno es transportado al citoplasma, donde se asocia al retículo endoplásmico rugoso (RER). Una vez en el RER, se produce la traducción de los polipéptidos (llamados preprocolágenos en esta etapa), lo que incluye los propéptidos de los extremos aminoterminal y carboxiterminal.

Durante su estancia en el RER, los polipéptidos son modificados mediante la hidroxilación de prolina y lisinas específicas (dependiente de la vitamina C), la glucosilación por adición de oligosacáridos con enlaces *N*- y *O*-, y la formación de enlaces intracatenarios y disulfuro en los extremos N y C. Los polipéptidos de la cadena α se asocian para formar moléculas de procolágeno de tres hebras, que son

estabilizadas por enlaces de hidrógeno intercatenarios y por la asociación con proteínas chaperonas, como la proteína del choque térmico 47 (HSP-47). Las moléculas solubles de procolágeno son transportadas al aparato de Golgi, donde son empaquetadas en vesículas secretoras. Las vesículas secretoras que contienen procolágeno son transportadas a la superficie celular por medio de un proceso que depende de los microtúbulos y de las proteínas motoras asociadas. A continuación se produce la exocitosis de las moléculas de procolágeno y la consiguiente escisión de los propéptidos no helicoidales de los extremos N y C por medio de proteinasas de los extremos N y C. Seguidamente, las moléculas de colágeno se autoensamblan para formar fibrillas de colágeno, lo que sucede característicamente en «entrantes» presentes en la superficie celular. Las fibrillas se estabilizan mediante la formación de enlaces cruzados covalentes, un proceso mediado por la lisil oxidasa (no se muestra).

Se produce la glucosilación en los enlaces O- cuando la galactosil transferasa añade residuos de galactosil a la hidroxilisina; también puede formarse un disacárido por la adición de glucosa a la galactosil hidroxilisina por una glucosil transferasa (v. [fig. 19.3](#)). Estas enzimas tienen una estricta especificidad de sustrato para hidroxilisina o galactosil hidroxilisina y glucosilan solo las secuencias peptídicas que se hallan en los dominios no colagenosos. La glucosilación de los enlaces N- también ocurre en residuos de asparagina específicos en dominios no fibrilares. Los colágenos no fibrilares, con mayor cantidad de dominios no helicoidales, se hallan más glucosilados que los colágenos fibrilares. Así, la extensión de la glucosilación puede influir sobre la estructura fibrilar, interrumpiendo la formación de fibrillas y promoviendo las interacciones intercatenarias requeridas para una estructura reticular. Los enlaces disulfuro intracatenarios e intercatenarios se forman en los dominios C-terminales por una proteína disulfuro isomerasa, facilitando la asociación y el plegamiento de las cadenas peptídicas en una hélice triple (v. [fig. 19.3](#)). En este estadio, el **procolágeno** aún es soluble y contiene extensiones adicionales no helicoidales en sus N- y C-terminales.

El procolágeno se modifica finalmente a colágeno en el aparato de Golgi

Después de ensamblarse en una triple hélice, el procolágeno es

transportado desde el RER al aparato de Golgi, donde es empaquetado en vesículas secretoras y a continuación exportado al espacio extracelular por exocitosis. Las extensiones no helicoidales del procolágeno son eliminadas en el espacio extracelular por **proteinasas del procolágeno** específicas de los terminales *N*- y *C*- (v. [fig. 19.3](#)). A continuación, las moléculas de colágeno (anteriormente denominadas tropocolágeno) se autoensamblan en fibrillas de colágeno insoluble, que después son estabilizadas por la formación de entrecruzamientos intermoleculares derivados de aldehídos. La **lisil oxidasa** (no confundir con la lisil hidroxilasa que participa en la formación de hidroxilisina) elimina oxidativamente (desamina) el grupo ϵ -amino de algunos residuos de lisina e hidroxilisina, dando lugar a derivados aldehídicos reactivos, conocidos como **alisina** e **hidroxialisina**. Los grupos aldehído forman ahora productos de condensación aldólica con grupos aldehído vecinos, generando entrecruzamientos tanto en el interior de las moléculas triple helicoidales como entre ellas. Pueden reaccionar también con los grupos amino de residuos de lisina e hidroxilisina no oxidados para formar entrecruzamientos de base de Schiff (imina) ([fig. 19.4](#)). Los productos iniciales pueden redistribuirse o ser deshidratados, o reducidos para formar entrecruzamientos estables, como **lisinonorleucina**. Los estudios con β -aminopropionitrilo, que inhibe la lisil oxidasa, han demostrado que la formación de los enlaces cruzados del colágeno representa un determinante principal de las propiedades mecánicas y de la fuerza de los tejidos. La inhibición de la lisil oxidasa puede provocar **latirismo**, una enfermedad causada por la dieta caracterizada por la deformación de la columna vertebral, luxaciones articulares, desmineralización ósea, aneurismas aórticos y hemorragias articulares. El latirismo puede deberse a la ingesta crónica de *Lathyrus odoratus*, unos guisantes de olor cuyas semillas contienen β -aminopropionitrilo, un inhibidor irreversible de la lisil oxidasa.

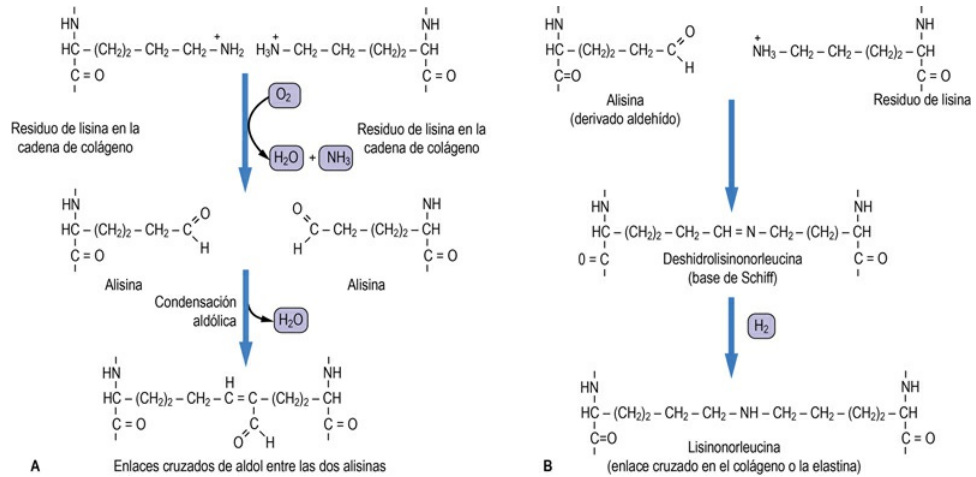


FIG. 19.4 Formación de los entrecruzamientos del colágeno.

La alisina (y la hidroxialisina) son precursores de la formación de entrecruzamientos del colágeno por (A) condensación aldólica y (B) intermediarios de base de Schiff (imina).

Proteínas no colagenosas en la matriz extracelular

Elastina

Las interacciones hidrofóbicas débiles entre los residuos de valina permiten la flexibilidad y extensibilidad de la elastina

A la flexibilidad requerida para la función de los vasos sanguíneos, pulmones, ligamentos y piel contribuye una red de fibras elásticas en la MEC de estos tejidos. La proteína predominante de las fibras elásticas es la elastina. A diferencia de la familia del colágeno multigénico, hay un solo gen para la elastina, que codifica un polipéptido de 750 aminoácidos de longitud. Tiene en común con los colágenos que es rico en residuos de glicina y prolina, pero la elastina es más hidrofóbica; uno de cada siete aminoácidos es una valina. A diferencia de los colágenos, la elastina contiene escasa hidroxiprolina y no tiene hidroxilisina o cadenas de hidratos de carbono, ni una estructura secundaria regular. Su estructura primaria consta de dominios hidrofílicos e hidrofóbicos alternados ricos en lisina y valina. Las lisinas se hallan implicadas en el entrecruzamiento intermolecular, mientras que las débiles interacciones entre los residuos de valina en los dominios hidrofóbicos imparten elasticidad a la molécula.

La forma monomérica soluble de elastina inicialmente sintetizada en el RER recibe el nombre de tropoelastina. Con excepción de alguna hidroxilación de la prolina, la tropoelastina no sufre modificaciones postraduccionales. Durante el proceso de ensamblaje en el espacio extracelular, la lisil oxidasa genera alisina en secuencias específicas: -Lys-Ala-Ala-Lys- y -Lys-Ala-Ala-Ala-Lys- (fig. 19.5). Al igual que con el colágeno, el aldehído reactivo de la alisina se condensa con otras alisinas o con lisinas no modificadas. La alisina y la deshidrolisinonorleucina en diferentes cadenas de tropoelastina se

condensan también para formar entrecruzamientos de piridinio, estructuras heterocíclicas conocidas como **desmosina** o **isodesmosina** (v. fig. 19.5). Debido al modo de entrecruzamiento de los monómeros de elastina en los polímeros, la elastina se puede estirar en dos dimensiones.

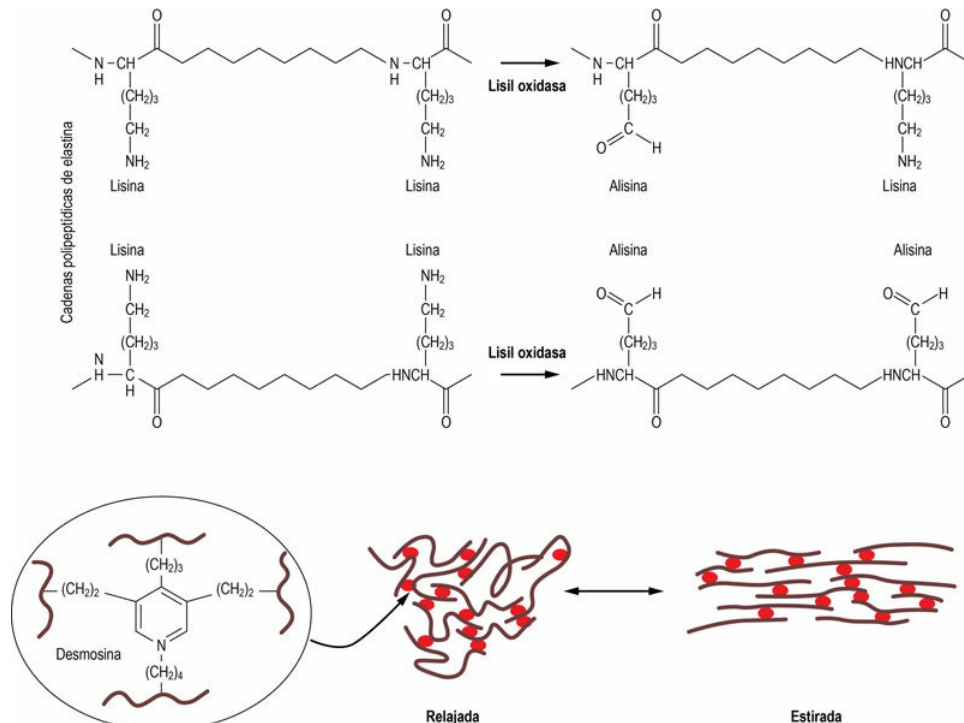


FIG. 19.5 Desmosina (entrecruzamiento multicatenario en la elastina).

La formación de residuos de alisina está mediada por la lisil oxidasa. Los residuos de alisina y de deshidrolisinonorleucina en cadenas de elastina adyacentes reaccionan para formar el polímero elástico tridimensional, con entrecruzamiento por desmosina. Estos enlaces cruzados entre las fibras elásticas les permiten estirarse y recuperar su conformación original al relajarse.



Conceptos clínicos

Síndrome de Marfan: producido por mutaciones del gen de la fibrilina

El estudio ultraestructural de las fibras elásticas muestra que la elastina está formada por un núcleo insoluble, polimérico y amorfo recubierto por una vaina de microfibrillas que contribuyen a la estabilidad de la fibra elástica. El constituyente preponderante de las microfibrillas es la glucoproteína fibrilina. El síndrome de Marfan es una enfermedad genética de los tejidos conjuntivos relativamente infrecuente, ocasionada por mutaciones en el gen de la fibrilina (frecuencia, 1 de cada 10.000 nacimientos). Las personas con esta enfermedad suelen ser altas, tienen brazos y piernas largos y aracnodactilia (dedos largos, «de araña»). La forma leve de la enfermedad ocasiona laxitud articular, deformidad de la columna, prolapsos de la válvula mitral (predispone a regurgitación mitral) y problemas oculares, como la luxación del cristalino. En las personas muy afectadas, la pared aórtica tiende a la rotura debido a los defectos en la formación de fibras elásticas.

Otras proteínas importantes de la MEC

La fibronectina y la laminina tienen múltiples lugares de unión para proteínas y proteoglicanos de la MEC

La fibronectina es una glucoproteína que se encuentra como un componente estructural de la MEC y también en el plasma como proteína soluble. La fibronectina es un dímero de dos subunidades polipeptídicas idénticas, cada una de ellas de 230 kDa, unidas por un par de enlaces disulfuro en sus C-terminales. Cada subunidad está organizada en varios dominios conocidos como dominios I, II y III. Habitualmente se organizan 12 dominios de tipo I, dos dominios de tipo II y 15-17 dominios de tipo III para formar un polipéptido de fibronectina. La funcionalidad de la proteína fibronectina está determinada por la afinidad de las secuencias específicas de sus dominios para unirse a otros componentes de la MEC y a la superficie celular. Los dominios de tipo I interactúan con la fibrina, la heparina (v. más adelante) y el colágeno; los dominios de tipo II se unen al colágeno, y los dominios de tipo III participan en la unión a la

heparina y a la superficie celular. Se han cartografiado las interacciones específicas a tramos cortos de aminoácidos. Por ejemplo, un péptido corto que contiene **Arg-Gly-Asp (RGD)**, presente en el dominio de tipo III de la fibronectina, se une a las integrinas, una familia de proteínas presente en las superficies celulares. Esta secuencia no es exclusiva de la fibronectina, sino que también se ha encontrado en otras proteínas de la MEC. Se han identificado al menos 20 isoformas diferentes específicas de tejido de fibronectina, todas producidas por el empalme alternativo de un único ARNm precursor. El empalme alternativo está regulado no solo de modo específico por tejidos, sino también durante la embriogénesis, la cicatrización de heridas y la oncogénesis.

Las lamininas son una familia de glucoproteínas no colagenosas de las membranas basales y están expresadas en formas variantes en diferentes tejidos. Son grandes moléculas heterotriméricas (850 kDa), compuestas de cadenas α , β y γ . Hasta la fecha se han identificado 5 cadenas α , 4 cadenas β y 3 cadenas γ , que pueden asociarse para producir al menos 15 variantes de laminina. Las tres cadenas asociadas en un heterotrímero se disponen en una molécula cruciforme asimétrica o en forma de cruz y se mantienen unidas por enlaces disulfuro. Las lamininas sufren un proceso de autoensamblaje reversible en presencia de calcio para formar polímeros, contribuyendo a establecer una red en forma de malla en la membrana basal. Al igual que la fibronectina, las lamininas interactúan con las células por medio de múltiples sitios de unión de varios dominios de la molécula. Los polímeros de laminina se conectan también al colágeno de tipo IV por una proteína monocatenaria, **nidógeno/entactina**, que tiene un sitio de unión para el colágeno y, al igual que la fibronectina, presenta también una secuencia RGD para la unión a integrinas. El nidógeno cumple una función fundamental en la formación de entrecruzamientos entre la laminina y el colágeno de tipo IV, generando un andamiaje para el anclaje de las células y de las moléculas de la MEC en las membranas basales.



Conceptos clínicos

Distrofias musculares

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que ocasionan una pérdida progresiva de la fuerza y la estructura muscular. Hasta la fecha se han identificado mutaciones en más de 30 genes que ocasionan distrofias musculares. Muchos de los productos génicos identificados son componentes del complejo MEC-superficie celular-citoesqueleto de las células musculares. En particular, un tipo de distrofia muscular está ocasionada por mutaciones en la cadena $\alpha 2$ de la laminina-2. Estas mutaciones impiden la formación normal del polímero de la laminina-2 y ocasionan una organización anormal de la membrana basal alrededor de las fibras musculares esqueléticas de los pacientes con esta distrofia muscular.

Proteoglucanos

Los proteoglucanos son componentes formadores de gel de la MEC y comprenden lo que clásicamente se denominaba «sustancia basal». Están compuestos por proteínas centrales que contienen azúcares unidos por enlaces covalentes (glucosaminoglucanos [GAG]). Las cadenas peptídicas de los proteoglucanos suelen ser más rígidas y extendidas que la porción proteica de las glucoproteínas, y los proteoglucanos contienen cantidades mucho mayores de hidratos de carbono, generalmente > 95% de hidratos de carbono. Los proteoglucanos presentan una asombrosa diversidad en el número de GAG unidos a sus centros, que pueden ser desde uno (decorina) hasta más de 200 (agrecano).



Conceptos clínicos

Epidermólisis ampollosa

La epidermólisis ampollosa es una enfermedad hereditaria infrecuente caracterizada por la formación intensa de ampollas en la piel y el tejido epitelial. Se conocen tres variantes:

- **Simple:** ampollas en la epidermis, causadas por defectos en los filamentos de queratina.
- **De la unión:** ampollas en la unión dermoepidérmica, causadas por defectos en la laminina.
- **Distrófica:** ampollas en la dermis, causadas por mutaciones en los genes que codifican el colágeno de tipo VII.

La epidermólisis ampollosa ilustra la naturaleza multifactorial de las enfermedades del tejido conjuntivo que tienen características clínicas similares.

Estructura de los proteoglucanos

Los glucosaminoglucanos son los componentes polisacáridos de los proteoglucanos

Los GAG son oligosacáridos lineales y no ramificados mucho más largos que los de las glucoproteínas y que pueden contener más de 100 residuos de azúcar en una cadena lineal. En los GAG se repite una unidad de disacárido, habitualmente formada por un ácido urónico y un aminoazúcar (tabla 19.2), y son polianiónicos debido a las numerosas cargas negativas de los grupos carboxilo de los ácidos urónicos y a los grupos sulfato unidos a algunos de los grupos hidroxilo o amino de los azúcares. La **repetición disacárida** es diferente en cada tipo de GAG, pero suele estar compuesta de una hexosamina y un residuo de ácido urónico, excepto en el caso del queratán sulfato, en el que en lugar de ácido urónico hay una galactosa. El aminoazúcar en los GAG es glucosamina (GlcNH₂) o galactosamina (GalNH₂); ambas se hallan presentes sobre todo en sus formas *N*-acetiladas (GlnNAc y GalNAc); no obstante, en algunos de los GAG (p. ej., heparina, heparán sulfato) el grupo amino está sulfatado en vez de acetilado. El ácido urónico suele ser el ácido D-glucurónico (GlcUA), pero en algunos casos (p. ej., dermatán sulfato, heparina) puede ser **ácido Lidurónico (IdUA)**. Con la excepción del ácido hialurónico y del queratán sulfato, todos los GAG están unidos a la proteína por un núcleo trisacárido, Gal-Gal-Xyl; la xilosa se une a un residuo de serina o de treonina de la proteína central. El queratán sulfato también está unido a la proteína, pero en este caso la unión se establece por medio de un oligosacárido con enlace *N*- (queratán sulfato I) o un oligosacárido con enlace *O*- (queratán sulfato II). El ácido hialurónico, que tiene las cadenas de polisacáridos más largas, es el único GAG que no está unido a una proteína central.

Tabla 19.2

Estructura y distribución de los proteoglucanos

Glucosaminoglucano	Disacárido característico	Sulfatación	Localización
Ácido hialurónico	[4GlcUA β 1-3GlcNAc β 1]	Ninguna	Líquidos articulares y oculares
Condroitín sulfatos	[4GlcUA β 1-3GalNAc β 1]	GalNAc	Cartilago, tendones, hueso y válvulas cardíacas
Dermatán sulfato	[4IdUA α 1-3GalNAc β 1]	IdUA, GalNAc	Piel, válvulas cardíacas y vasos sanguíneos
Heparán sulfato	[4IdUA α 1-4GlcNAc β 1]	GlcNAc	Superficies celulares y membranas basales
Heparina	[4IdUA α 1-4GlcNAc β 1]	GlcNH ₂ , IdUA	Mastocitos y basófilos
Queratán sulfatos	[3Gal β 1-4GlcNAc β 1]	GlcNAc	Cartilago, córnea y hueso

GalNAc, N-acetilgalactosamina; GlcNH₂, glucosamina; GlcUA, ácido D-glucurónico; IdUA, ácido L-idurónico.

Síntesis y degradación de los proteoglucanos

La estructura de los glucosaminoglucanos está determinada por el componente glucosil y de sulfotransferasas de la célula

Los proteoglucanos son sintetizados por una serie de glucosiltransferasas, epimerasas y sulfotransferasas, comenzando con la síntesis del **trisacárido de la región central (Xyl \rightarrow Gal \rightarrow Gal)**, mientras la proteína de la región central se halla aún en el RER. La síntesis del oligosacárido de repetición y otras modificaciones tienen lugar en el aparato de Golgi. Al igual que con la síntesis de glucoproteínas y glucolípidos, distintas enzimas se hallan implicadas en cada etapa. Por ejemplo, hay distintas galactosil transferasas para las dos unidades de galactosa de la región central, GlcUA transferasas distintas para la región central y los disacáridos de repetición, y distintas sulfotransferasas para las posiciones C-4 y C-6 de los residuos de GalNAc de los condroitín sulfatos. El fosfosulfato de fosfoadenosina (PAPS) es el donador de sulfato para las sulfotransferasas. Estas vías se ilustran en la [figura 19.6](#) en relación con el condroitín-6-sulfato.

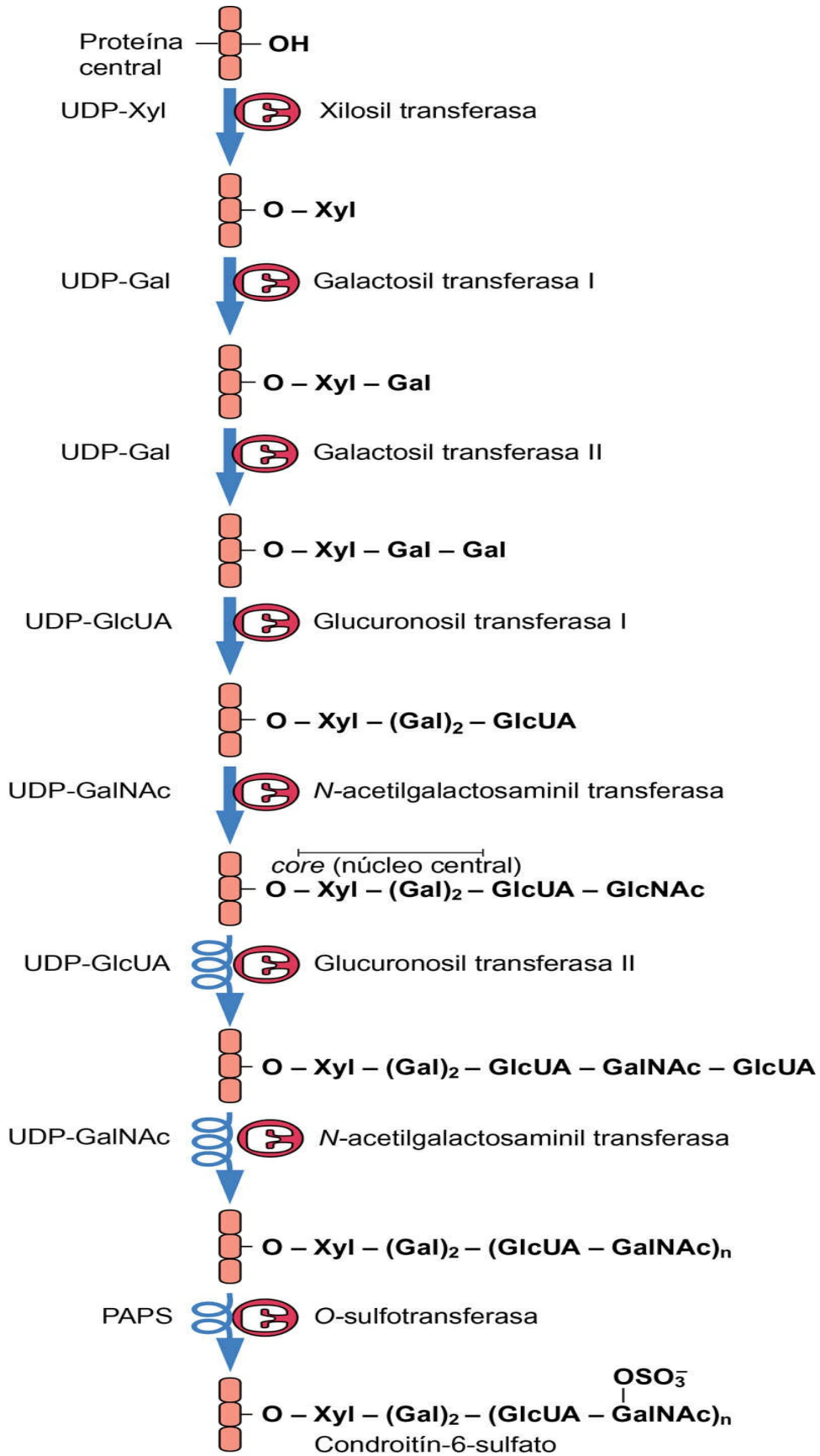
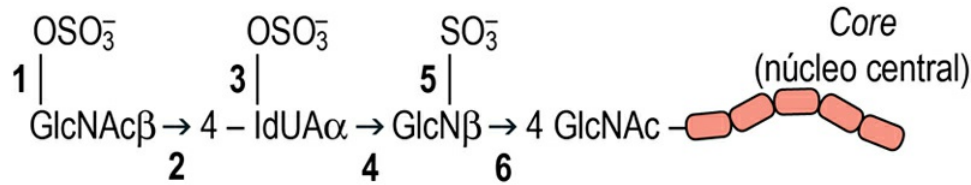


FIG. 19.6 Síntesis del proteoglucano condroitín-6-sulfato.
En esta vía participan varias enzimas. Xyl, xilosa.

Los defectos de la degradación de los proteoglucanos ocasionan mucopolisacaridosis

La degradación de los proteoglucanos tiene lugar en los lisosomas. La porción proteica es degradada por proteasas lisosómicas, y las cadenas GAG son degradadas por la acción secuencial de una serie de hidrolasas ácidas lisosómicas diferentes. La degradación por pasos de los GAG implica la acción de exoglucosidasas y de sulfatasas, comenzando a partir del extremo externo de la cadena del glucano. Esto puede implicar la eliminación del sulfato por una sulfatasa y a continuación la eliminación del azúcar terminal por una glucosidasa específica, y así sucesivamente. La [figura 19.7](#) muestra las etapas en la degradación del dermatán sulfato. Al igual que en la degradación de los glucoesfingolípidos, si falta una de las enzimas que intervienen en la vía por etapas, se detiene el proceso de degradación completo en dicho punto, y las moléculas no degradadas se acumulan en el lisosoma. Las enfermedades por depósito lisosómico como consecuencia de la acumulación de GAG se conocen como **mucopolisacaridosis** ([tabla 19.3](#)) debido a la designación original de los GAG como mucopolisacáridos. Hay más de una docena de dichas mucopolisacaridosis, que son consecuencia de defectos en la degradación de GAG. En general, estas enfermedades pueden ser diagnosticadas por la identificación de cadenas de GAG específicas en la orina, seguida del análisis de hidrolasas específicas en los leucocitos o los fibroblastos.



1. GlcNAc-6-sulfatasa
2. Hexosaminidasa
3. Iduronato sulfatasa
4. Iduronidasa
5. N-sulfatasa
6. Glucosaminidasa

FIG. 19.7 Degradación del heparán sulfato. Sigue una secuencia definida de actividades hidrolasa en el lisosoma.

Tabla 19.3

Defectos enzimáticos característicos de diferentes mucopolisacaridosis

Síndrome	Enzima deficiente	Producto acumulado en lisosomas y segregado en orina
Hunter	Iduronato sulfatasa	Heparán y dermatán sulfato
Hurler	α -iduronidasa	Heparán y dermatán sulfato
Morquio A	Galactosa-6-sulfatasa	Queratán sulfato
Morquio B	β -galactosidasa	Queratán sulfato
Sanfilippo A	Heparán sulfamidasa	Heparán sulfato
Sanfilippo B	N-acetilglucosaminidasa	
Sanfilippo C	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	



Conceptos avanzados

Mecanismo del efecto anticoagulante de la heparina

La heparina es un oligosacárido polianiónico heterogéneo (3.000-30.000 kDa) que activa la antitrombina III (AT). La AT es un inhibidor lento, pero cuantitativamente importante, de la trombina (factor X) y de otros factores (IX, XI, XII) en la cascada de la coagulación

sanguínea (v. cap. 41). Cuando la heparina se une a la AT, convierte esta de inhibidor lento en inhibidor rápido de las enzimas de la coagulación. La heparina interactúa con un residuo de lisina en la AT e induce un cambio conformacional que promueve la unión covalente de la AT a los centros de serina activos de las enzimas de la coagulación, formando un complejo ternario e inhibiendo su actividad procoagulante. A continuación, la heparina se disocia de su complejo y puede ser reciclada para la anticoagulación.

El componente más pequeño y más activo de la heparina es un pentasacárido (GlcN-[N-sulfato-6-O-sulfato]- α 1,4-GlcUA- β 1,4-GlcN-[N-sulfato-3,6-di-O-sulfato]- α 1,4-IdUA-[2-O-sulfato]- α -1,4-GlcN-[N-sulfato-6-O-sulfato]) que tiene una K_d de aproximadamente 10 μ mol/l para la fijación a AT. La heparina tiene una vida media de 30 minutos en la circulación, de modo que se administra habitualmente por infusión. La heparina no tiene actividad fibrinolítica y, por tanto, no lisa los coágulos existentes. Además de su actividad anticoagulante, la heparina libera también varias enzimas desde los sitios de unión del proteoglucano en la pared vascular, incluida la lipoproteína lipasa, que con frecuencia es ensayada como actividad lipásica de lipoproteína plasmática liberable por heparina o lipasa postheparina. La lipoproteína lipasa es inducible por insulina, y una menor actividad de esta enzima retrasa la depuración plasmática de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), contribuyendo a la hipertrigliceridemia en la diabetes.

Funciones de los proteoglucanos

Una de las principales funciones de los proteoglucanos es proporcionar soporte estructural a los tejidos, especialmente al cartílago y al tejido conjuntivo. En el cartílago, grandes agregados, compuestos de condroitín sulfato y cadenas de queratán sulfato unidas a sus proteínas de la región central, se asocian por enlaces no covalentes con el ácido hialurónico por medio de **proteínas de unión**, formando una matriz gelatinosa en la que se hallan incrustadas fibras de colágeno. Esta macromolécula, una **estructura en «escobillón»**

conocida como **agrecano** (fig. 19.8), proporciona rigidez y estabilidad al tejido conjuntivo. Debido a su carga negativa, los GAG unen grandes cantidades de cationes monovalentes y divalentes: una molécula de proteoglucano del cartílago de 2×10^6 Da tendría una carga negativa de agregado de aproximadamente 10.000. El mantenimiento de la neutralidad eléctrica requiere en consecuencia una elevada concentración de iones de signo contrario. Estos iones arrastran agua a la MEC, causando así hinchamiento y rigidez de la matriz, resultado de la tensión entre fuerzas osmóticas e interacciones de unión entre los proteoglucanos y el colágeno. La estructura e hidratación de la MEC permite cierto grado de rigidez, combinado con flexibilidad y compresibilidad, lo que permite al tejido resistir la torsión y el choque. Los agregados de ácido hialurónico-proteoglucano-colágeno en los discos vertebrales y articulares tienen parte de las propiedades viscoelásticas de la «plastilina», capacidad de recuperación o elasticidad, lo que amortigua el impacto entre los huesos. Estos discos se comprimen durante el transcurso del día, se expanden de modo elástico durante la noche y se deforman gradualmente con la edad.

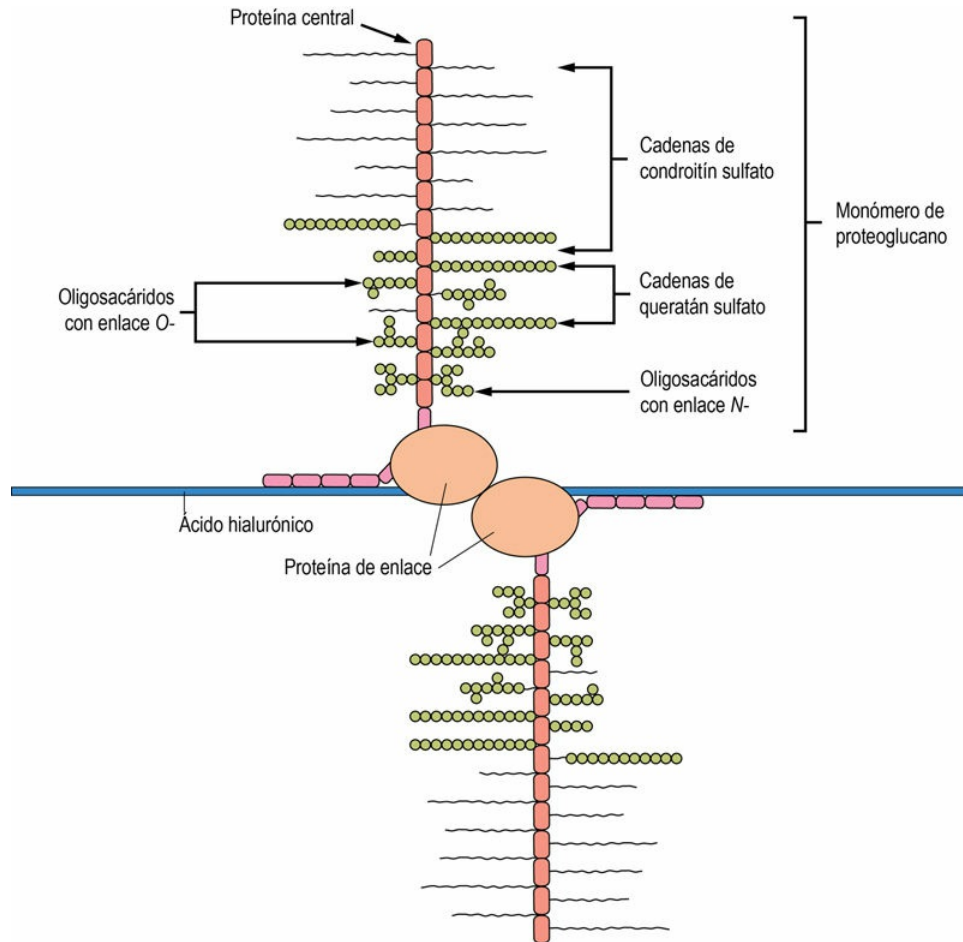


FIG. 19.8 Estructura del agregano.

Las asociaciones entre los proteoglucanos y el ácido hialurónico forman una estructura de agregano en la MEC. La extensión de esta estructura proporciona una disposición tridimensional de proteoglucanos unidos al ácido hialurónico, lo que crea una matriz rígida o estructura en «escobillón» en la que están incrustados el colágeno y otros componentes de la MEC.

Comunicación de las células con la matriz extracelular

Las integrinas son proteínas de la membrana plasmática que se unen a señales mecánicas y las transmiten entre la MEC y las proteínas intracelulares

Se han identificado diversos receptores de la superficie celular que actúan como mediadores de las interacciones entre las células y la MEC, como integrinas, receptores de dominios de discoidina, distroglucanos y otros. De ellos, parece que las **integrinas** son la forma más ubicua de los receptores de la MEC. Las integrinas son heterodímeros de cadenas α y β , agrupadas laxamente en subfamilias en función del componente de la cadena β . Hasta la fecha se han identificado 18 cadenas α y 8 cadenas β en los mamíferos. Mediante varias combinaciones de cadenas α y β se han descrito más de 20 heterodímeros de integrinas funcionales diferentes. La combinación específica de cadenas α y β dicta el ligando específico de la MEC para un heterodímero de integrina concreto. Sin embargo, varios heterodímeros de integrinas pueden unirse a algunos componentes de la MEC. Por ejemplo, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, y $\alpha_v\beta_3$ interaccionan con la fibronectina a través de la secuencia RGD. Para aumentar la complejidad, varios heterodímeros de integrinas se unen a múltiples componentes de la MEC. Por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$, que se describió inicialmente como un receptor para vitronectina, no solo puede interaccionar con la vitronectina, sino también con la fibronectina, el fibrinógeno y la osteopontina.

En una integrina funcional, tanto las cadenas α como las β se expanden a través de la totalidad de la membrana celular (fig. 19.9). Normalmente, cada cadena tiene un dominio extracelular grande, un solo dominio transmembrana y una cola citoplásmica corta. La región extracelular del heterodímero de integrina interacciona con los componentes de la MEC con dependencia de los cationes divalentes.

Las integrinas están en una posición óptima para transmitir señales físicas o mecánicas desde la MEC al interior de la célula. Estas señales físicas pueden distribuirse posteriormente por la célula a través del citoesqueleto que contiene actina, y modular finalmente la expresión génica en el núcleo. Las señales físicas procedentes de la MEC también pueden traducirse en reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula a través de integrinas. A diferencia de otros muchos tipos de receptores, las integrinas no poseen por sí mismas actividad enzimática. Sin embargo, las integrinas se asocian con una serie de proteínas cinasas citoplásmicas, como la cinasa de adhesión focal y el Src. La activación de las integrinas inicia la cascada enzimática a través de estas cinasas asociadas, activando cambios en el comportamiento y la expresión génica de la célula.

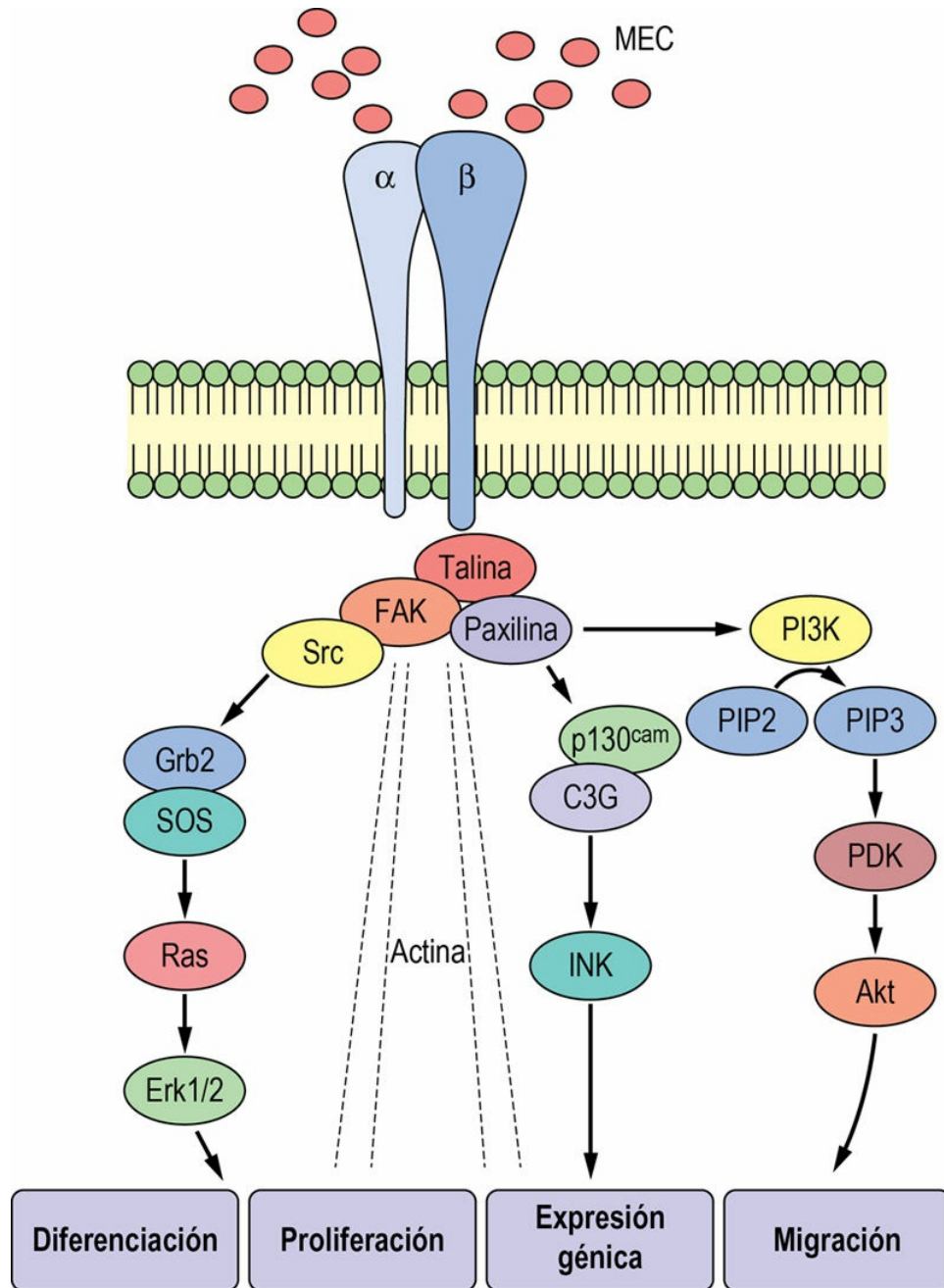


FIG. 19.9 Organización de las integrinas.

Las cadenas α y β se expanden a través de la membrana, interaccionando con la MEC fuera de la célula y con el citoesqueleto y con moléculas de señalización en el interior. De esta forma, las integrinas pueden realizar la transducción de señales desde la MEC hasta reacciones bioquímicas y mecánicas en el citoplasma, que finalmente dan lugar a alteraciones en la morfología y la función celular. Los óvalos contienen abreviaturas de los componentes de la compleja cascada de señalización que transmite información desde la molécula de integrina hasta el núcleo de la célula.



Conceptos avanzados

Remodelación de la matriz

La MEC está en un estado constante de síntesis y degradación, reparación y remodelación: por ejemplo, durante la migración celular, la morfogénesis y la angiogénesis, así como en respuesta a la inflamación y la lesión. El recambio de la MEC está mediado principalmente por una familia de **metaloproteinasas de la matriz (MMP)**, cerca de 30 endoproteinasas de zinc con especificidad por diferentes componentes de la MEC. La familia de MMP comprende colagenasas, estromelisin, matrilisin y elastasas. Estas enzimas, con especificidades de sustrato amplias, catalizan la degradación del colágeno, el agregano y proteínas accesorias de la MEC, como fibronectina y laminina.

Las MMP pueden ser proteínas integrales de la membrana plasmática, pueden estar unidas a la membrana plasmática mediante un anclaje glucano de glucosilfosfatidilinositol (GPI) (v. fig. 18.7), o bien secretarse hacia el espacio extracelular. Existen en forma de zimógenos hasta que se activan localmente mediante escisión proteolítica en respuesta a señales celulares o enzimas extracelulares, como trombina y plasmina, activadas durante la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. Al igual que sucede con la cascada de reacciones de proteasa implicadas en la coagulación de la sangre, también hay inhibidores tisulares de las MMP, conocidos como TIMP, una familia de cuatro proteínas que inactivan las MMP y limitan la extensión del daño. El equilibrio entre la activación y la inhibición de las MMP es crucial para la integridad y la función de la MEC; las alteraciones en la actividad de las MMP se asocian a displasias esqueléticas, arteriopatía coronaria, artritis y metástasis.



Conceptos avanzados

Matriz extracelular e ingeniería hística

A lo largo de la pasada década ha crecido considerablemente el

interés en la producción de tejidos sustitutivos mediante ingeniería hística. El objetivo final es combinar las células apropiadas y ciertos biomateriales para producir equivalentes tisulares que imiten los tejidos y órganos normales y que puedan reemplazar los tejidos lesionados o enfermos. Dado que las características biológicas y mecánicas de los tejidos están, en parte, determinadas por la composición heterogénea y la organización de la MEC, la generación exitosa de equivalentes hísticos requerirá el desarrollo de armazones tridimensionales apropiados de MEC.

Un planteamiento terapéutico atractivo consiste en combinar células madre indiferenciadas con andamiajes apropiados y factores bioquímicos para promover la diferenciación de las células a lo largo de líneas concretas, en función del tejido específico que se quiera sustituir. Las propiedades del andamiaje de la MEC, como la composición de la MEC, el grado de porosidad y las propiedades mecánicas, tienen efectos importantes sobre la diferenciación de las células madre. El cultivo de células madre mesenquimales en andamiajes de una rigidez relativamente alta tiende a favorecer la formación de tejido parecido al hueso y la formación de osteoblastos, mientras que el cultivo de las mismas células madre en andamiajes menos rígidos da lugar a la formación de células del cartílago o condroblastos. Estos y otros estudios ilustran que las pistas físicas y mecánicas procedentes de la MEC ejercen un papel importante en la regulación de la diferenciación de las células madre. Los adelantos en la ingeniería hística y en la producción de tejidos sustitutivos exigirán un conocimiento detallado de la MEC normal y patológica.

Aprendizaje activo

1. Comentar las características y funciones de las principales familias de colágeno.
2. Comparar la estructura de la heparina, su mecanismo de acción, su vía y frecuencia de administración con las de otros anticoagulantes habituales, como el ácido acetilsalicílico y los derivados cumarínicos.

3. Revisar las consecuencias de los defectos genéticos en la sulfatación de los proteoglicanos.
4. Explicar el uso de los materiales biomiméticos de la MEC como instrumentos de investigación y como recursos terapéuticos.

Resumen

- La MEC contiene un conjunto complejo de colágeno fibrilar y reticular, fibras de elastina, una matriz gelatinosa rígida de proteoglucanos y varias glucoproteínas que median en la interacción de estas moléculas entre sí y con la superficie celular.
- La heterogeneidad de los componentes proteicos y de hidratos de carbono de estas moléculas aporta una gran diversidad en la estructura y función de la MEC en diversos tejidos.
- Estas moléculas y sus interacciones proporcionan estructura, estabilidad y elasticidad a la MEC, así como una ruta para la comunicación entre los ambientes intracelulares y extracelulares en los tejidos.

Lecturas recomendadas

- Couchman JR, Pataki CA. An introduction to proteoglycans and their localization. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2012;60:885–897.
- Curry AS, Pensa NW, Barlow AM, et al. Takings cues from the extracellular matrix to design bone-mimetic regenerative scaffolds. *Matrix Biology*. 2016; 52–54: 397–412.
- Gaggar A, Weathington N. Bioactive extracellular matrix fragments in lung health and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126:3176–3184.
- Ghatak S, Maytin EV, Mack JA, et al. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis. *International Journal of Cell Biology*. 2015;2015:834893.
- Ingber DE. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2008;97:163–179.
- Mittal R, Patel AP, Debs LH, et al. Intricate functions of matrix metalloproteinases in physiological and pathological conditions. *Journal of Cell Physiology*. 2016;231:2599–2621.
- Prydz K. Determinants of glycosaminoglycan (GAG) structure. *Biomolecules*. 2015;5:2003–2022.
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;97:4–27.
- Triggs-Raine B, Natowicz MR. Biology of hyaluronan: Insights from genetic disorders of hyaluronan metabolism. *World Journal of Biological Chemistry*. 2015;26:110–120.
- Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and mucopolipidosis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;113:1723–1729.
- Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays in Biochemistry*. 2012;52:113–133.
- Yigit S, Dinjaski N, Kaplan DL. Fibrous proteins: At the crossroads of genetic engineering and biotechnological applications. *Biotechnology*

and Bioengineering. 2016;113:913–929.

Páginas web de interés

La matriz extracelular:

<http://themedicalbiochemistrypage.org/extracellularmatrix.php>

Síndrome de Ehlers-Danlos: <https://rarediseases.org/rare-diseases/ehlers-danlos-syndrome/>

Síndrome de Marfan: <https://rarediseases.org/rare-diseases/marfan-syndrome/>

Mucopolisacaridosis: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/>

https://www.orpha.net/data/patho/Pub/en/Mucopolysaccharidoses_Er

Escorbuto:

http://www.bbc.co.uk/history/british/empire_seapower/captaincook

Abreviaturas

GAG Glucosaminoglucano

IdUA Ácido idurónico

MEC Matriz extracelular

MMP Metaloproteinasa de la matriz

OI Osteogénesis imperfecta

RER Retículo endoplásmico rugoso

RGD Secuencia de reconocimiento Arg-Gly-Asp

TIMP Inhibidor tisular de las MMP

SECCIÓN 4

Bases moleculares de la herencia

Capítulo 20: Ácido desoxirribonucleico

Capítulo 21: Ácido ribonucleico

Capítulo 22: Síntesis y recambio de proteínas

Capítulo 23: Regulación de la expresión génica: mecanismos básicos

Capítulo 24: Genómica, proteómica y metabolómica

CAPÍTULO 20

Ácido desoxirribonucleico

Alejandro Gugliucci

Robert W. Thornburg

Teresita Menini

Resumen

El genoma humano está formado por el ADN, un polímero bicatenario, helicoidal y antiparalelo de desoxirribonucleótidos, estabilizado por enlaces de hidrógeno entre las bases complementarias. El ADN se encuentra empaquetado en el cromosoma por medio de una estructura condensada y muy organizada conocida como cromatina. La información genética se replica mediante un mecanismo semiconservador en el que se separan las hebras progenitoras y ambas sirven de moldes para la molécula de ADN hija. La replicación del ADN es un proceso complejo y regulado. El ADN es el único polímero del cuerpo que resulta reparado, en lugar de degradado, tras su modificación química o biológica. Entre los mecanismos de reparación se incluye la escisión y sustitución de las bases modificadas, utilizando como molde la hebra no modificada. El ADN recombinante o tecnología de genética molecular ha permitido elaborar proteínas humanas que pueden utilizarse para: a) el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades; b) predecir la respuesta de un individuo a un medicamento; c) producir proteínas para vacunas; d) la medicina forense; e) conocer los mecanismos moleculares de muchas enfermedades, y f) la terapia génica.

Palabras clave

ADN

ADN girasa

ADN helicasa

ADN ligasa

ADN mitocondrial

ADN polimerasa

ADN primasa

ADN satélite

Antiparalelo

Autorradiografía

Complementario

Corrección

Cósmido

Cromatina

Doble hélice

Endosimbionte

Epigenética

Espermidina

Espermina

Factor de licencia

Fragmento de Okazaki

Fusión del ADN

Hibridación del ADN

Hibridación molecular

Histona

Horquilla de replicación

N-glucosilasa

Nucleosoma
Nucleótido
Origen de replicación
Plásmido
Polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción
Polimorfismo de un solo nucleótido
Primosoma
Prueba de Ames
Reacción en cadena de la polimerasa
Replicación
Restricción
Sarcoma de Kaposi
Secuencia palindrómica
Semiconservador
Telómeros
Transcriptasa inversa
Transferencia de Southern
Transformación
Tratamiento antirretroviral
Vector
Watson y Crick

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la composición y estructura del ADN según el modelo de Watson y Crick, incluidos los conceptos de direccionalidad y complementariedad en la estructura del ADN.
- Describir el empaquetamiento del ADN en el núcleo.
- Explicar cómo se consigue la replicación del ADN con alta fidelidad.
- Enumerar las enzimas implicadas, las actividades en las horquillas de replicación y las estructuras y los productos intermediarios que participan en el proceso de replicación.
- Esbozar el mecanismo de control de la replicación en las células eucariotas.
- Describir los tipos de lesión que sufre el ADN y los mecanismos que participan en la reparación del ADN.
- Describir el mecanismo de acción de los antirretrovirales para el tratamiento del SIDA.
- Describir los principios de la hibridación y las técnicas de Southern y Northern.
- Describir algunas de las aplicaciones de la clonación de ADN y de la tecnología de ADN

recombinante.

- Definir los RFLP y los SNP y explicar su utilidad.
-

Introducción

Los ácidos nucleicos celulares son de dos tipos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). Aproximadamente el 90% de los ácidos nucleicos intracelulares son ARN; el resto corresponde a ADN, que es el depositario de la información genética. Este capítulo analizará en primer lugar la estructura del ADN, la manera en que se almacena en cromosomas en el núcleo y los mecanismos que participan en su biosíntesis y reparación. A continuación se explicará la tecnología de ADN recombinante, que ha originado la actual avalancha de aplicaciones en investigación, medicina clínica y ciencia forense.

Estructura del ácido desoxirribonucleico

El ADN es un dímero antiparalelo de hebras de ácido nucleico

El ADN está formado por nucleótidos que contienen el azúcar desoxirribosa. La desoxirribosa no presenta grupo hidroxilo en la posición 2' de la ribosa. Las cadenas de ADN están polimerizadas mediante enlaces fosfodiéster entre el grupo hidroxilo 3' de una ribosa y el grupo hidroxilo 5' de la siguiente (fig. 20.1A). Por tanto, el ADN es un polímero lineal doble de desoxirribosa 3',5'-fosfato con bases de purinas y pirimidinas unidas al carbono 1' de la subunidad de desoxirribosa.

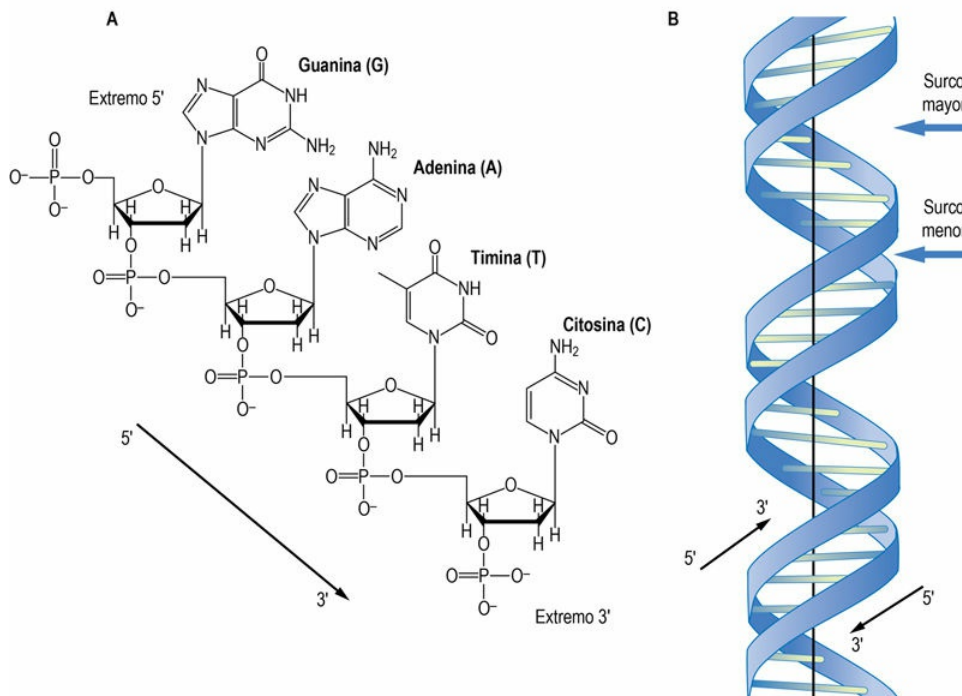


FIG. 20.1 Estructura del ADN.

(A) Secuencia de tetranucleótidos de ADN que muestra cada uno de los nucleótidos presentes normalmente en el ADN. En los azúcares de desoxirribosa falta el grupo 2'-hidroxilo presente en los azúcares de ribosa del ARN. Por convención, el ADN se lee desde el extremo 5' al extremo 3', de modo que la secuencia de este tetranucleótido es 5'-GATC-3'. (B) Representación gráfica de la estructura del B-ADN, la principal forma de ADN de la célula. Los pares de bases de la parte central están alineados casi perpendicularmente respecto al eje helicoidal. Se muestran el surco mayor y el surco menor. Obsérvese que las hebras discurren en sentido antiparalelo.

Utilizando la composición de bases determinada por Chargaff, así como las fotografías de difracción de rayos X del ADN tomadas por Rosalind Franklin, James Watson y Francis Crick propusieron en 1953 un modelo de estructura para el ADN. Según este modelo, el ADN estaba formado por **dos hebras entrelazadas complementarias** y unidas mediante enlaces de hidrógeno (v. [fig. 20.1B](#)). La simplicidad básica de esta estructura era compatible con la observación de Chargaff de que en la totalidad del ADN el contenido molar de A es igual al de T y que el contenido molar de G es igual al de C. Aunque algunos de los detalles del modelo se han modificado, la hipótesis de Watson y Crick fue rápidamente aceptada y sus elementos esenciales no han variado respecto de los propuestos originalmente.

Modelo de ADN de Watson y Crick

Tal como lo presentaron originalmente Watson y Crick, el ADN está formado por dos hebras, enrolladas una con otra formando una estructura helicoidal dextrógira, con los pares de bases en el centro y las cadenas de desoxirribosil fosfato en la parte externa. La orientación de las hebras de ADN es **antiparalela**, es decir, las hebras discurren en sentidos opuestos. Las bases de nucleótidos de una hebra interactúan con las bases de nucleótidos de la otra, formando pares de bases ([fig. 20.2](#)). Los pares de bases son planos y están orientados casi perpendicularmente al eje de la hélice. Cada par de bases se mantiene unido por enlaces de hidrógeno entre una purina y una pirimidina. De acuerdo con este emparejamiento y con las formas tautoméricas predominantes entre las bases nitrogenadas, la guanina forma tres

enlaces de hidrógeno con la citosina, y la adenina forma dos con la timina. A causa de la especificidad de esta interacción entre purinas y pirimidinas en las hebras opuestas del ADN, se dice que estas tienen estructuras complementarias. La alta estabilidad de la doble hélice del ADN se debe a la fuerza combinada de los numerosos enlaces de hidrógeno formados entre las bases de las hebras opuestas y de las interacciones hidrofóbicas y las fuerzas de Van der Waals que actúan entre las bases apiladas. Los enlaces de hidrógeno entre las hebras se ven afectados por la temperatura y la fuerza iónica, y a temperatura ambiente ya pueden formarse unas estructuras complementarias estables con tan solo 6-8 nucleótidos.

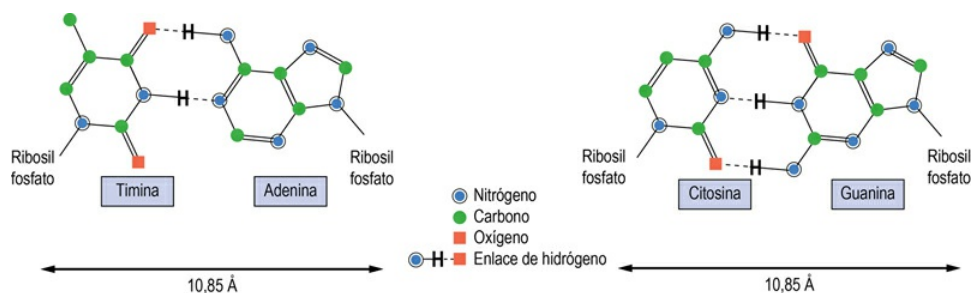


FIG. 20.2 Apareamientos de bases de Watson y Crick de los nucleótidos en el ADN.

Mientras que los pares de bases AT forman dos enlaces de hidrógeno, los pares de bases GC forman tres. Por tanto, las regiones ricas en GC son más estables que las regiones ricas en AT.

ADN tridimensional

La estructura tridimensional de la **doble hélice** del ADN es tal que los esqueletos de desoxirribosil fosfato de las dos hebras están ligeramente desalineados respecto al centro de la hélice. A causa de ello, los surcos formados entre las dos hebras son de distintos tamaños. Estos surcos se conocen como surco mayor y surco menor (v. [fig. 20.1B](#)). El surco mayor es más abierto y expone los pares de bases de los nucleótidos. En cambio, el surco menor es más angosto y está parcialmente bloqueado por los residuos desoxirribosil que enlazan los pares de bases. La fijación de proteínas al ADN con frecuencia

ocurre en el surco mayor y es específica de la secuencia de nucleótidos del ADN. Esta unión es muy específica y constituye la interacción clave que regula la función del ADN; determina los genes que se expresarán, ya que las proteínas implicadas son factores de transcripción.

Formas alternativas de ADN pueden ayudar a regular la expresión génica

Aunque la mayor parte de las moléculas de ADN celular existen en la forma B descrita, también existen otras formas alternativas de ADN (al menos seis). Cuando la humedad relativa del ADN de forma B es inferior al 75%, esta forma experimenta una transición reversible a la forma A. En la forma A, los pares de bases de los nucleótidos están inclinados 20° en relación con el eje helicoidal, por lo que el diámetro de la hélice es mayor que el de la forma B ([fig. 20.3](#)). *In vivo*, la forma A se observa cuando las hebras de ADN están formadas por residuos de polipurinas (y de polipirimidinas complementarias). Estas regiones no fijan de modo eficiente las histonas y son incapaces de formar nucleosomas (v. más adelante); por tanto, aparecen regiones de ADN sin nucleosomas (es decir, expuestas).

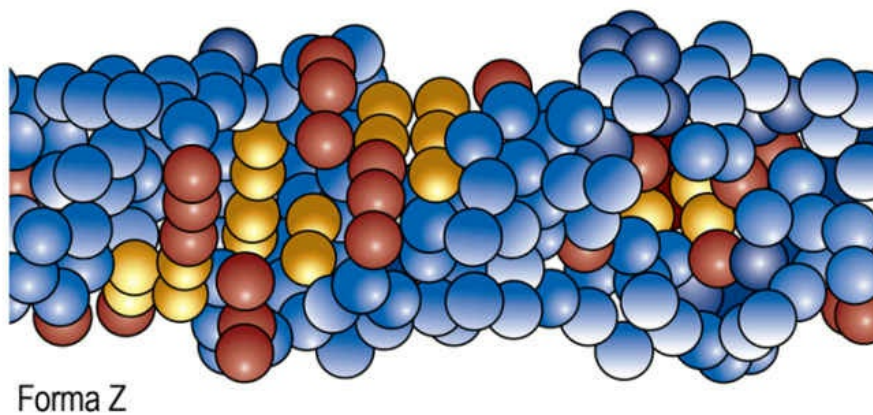
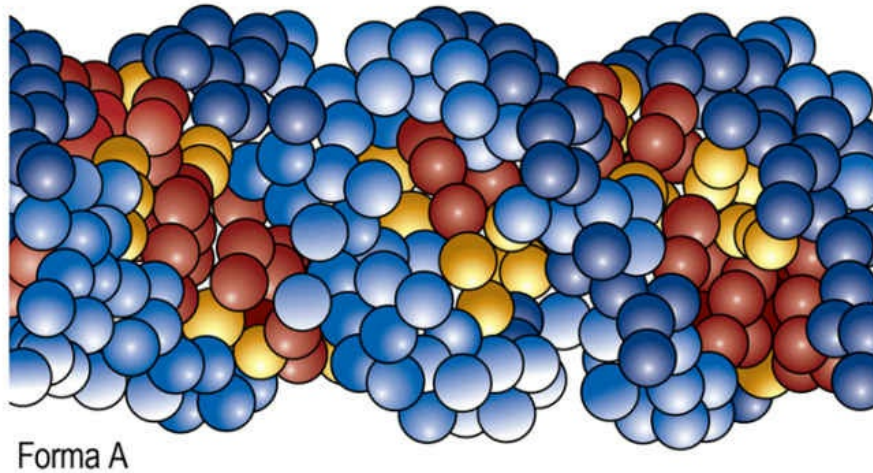
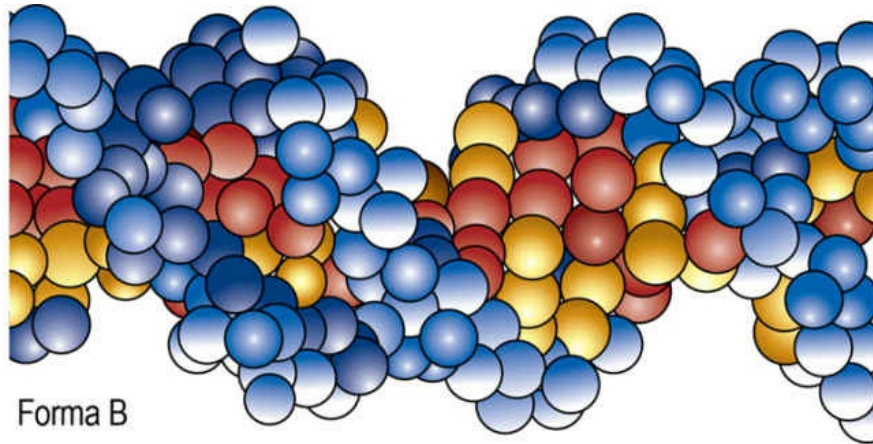


FIG. 20.3 Estructuras de las diferentes formas de ADN: B, A y Z.
El esqueleto de azúcar-fosfato de la hebra de ADN es de color azul. Las bases de nucleótidos que forman los pares de bases internos son de color amarillo para las pirimidinas (timina y citosina) y de color rojo para las purinas (adenina y guanina).

En el ADN Z, que se forma cuando la secuencia de ADN consiste en regiones alternantes de purinas y pirimidinas, los pares de bases están desplazados 180° respecto al enlace azúcar-nucleótido. Esto provoca la aparición de una nueva conformación de los pares de bases en relación con el eje del esqueleto de azúcar-fosfato, con lo que a lo largo de dicho eje surge una forma de ADN en zigzag (de ahí el término ADN Z). Sorprendentemente, este cambio de conformación origina la formación de una hélice de ADN levógira (de orientación izquierda). La forma de ADN Z aparece con mayor frecuencia a concentraciones iónicas elevadas *in vitro*, pero también se induce a concentraciones iónicas normales por metilación de residuos de citosina, una forma de **modificación epigenética** del ADN (v. [cap. 23](#)). Las interacciones por la unión de proteínas con esas formas alternativas de ADN, que son muy abundantes en el genoma, están implicadas en la regulación de la expresión génica.

El código lineal digital (emparejamiento de bases) en la doble hélice del ADN tiene un componente significativo que actúa alterando a lo largo de su longitud la forma y la rigidez de la molécula. De esta manera, una región del ADN está diferenciada estructuralmente de la otra, lo que proporciona otro nivel de información codificada en el espacio tridimensional. Estas variaciones de la forma y la rigidez locales permiten la existencia de estructuras superhelicoidales e interacciones espaciales tridimensionales en el ADN. Podría decirse que la densidad superhelicoidal es un modo regulador análogo, en oposición al contenido de información puramente digital aceptado con más frecuencia.

Las hebras de ADN separadas pueden reasociarse y formar un ADN doble

Las hebras complementarias de ADN se hibridan espontáneamente para formar estructuras helicoidales

Dado que las hebras de ADN son complementarias y se mantienen unidas solamente gracias a fuerzas no covalentes, es posible

separarlas en hebras individuales. Esta separación de las hebras, también conocida como desnaturalización o fusión del ADN, a menudo se induce calentando la disolución. La disociación es reversible y, al enfriarse la disolución, las interacciones entre las secuencias de nucleótidos complementarios vuelven a hibridarse para reconstruir de nuevo los pares de bases originales. Dado que la adenina y la timina interactúan a través de dos enlaces de hidrógeno y la guanina y la citosina a través de tres (v. [fig. 20.2](#)), las regiones del ADN ricas en AT se desnaturalizan a temperaturas más bajas que las regiones ricas en GC. La desnaturalización del ADN también puede ser inducida localmente por enzimas o por proteínas de fijación al ADN. La región promotora del ADN contiene una secuencia TATA (caja TATA), una zona del ADN fácilmente desnaturalizable que facilita su desenrollamiento durante los primeros estadios de la expresión génica (v. [cap. 23](#)).

El genoma humano

El genoma humano contiene entre 20.000 y 25.000 genes distintos que codifican proteínas distribuidos en 23 pares de cromosomas.

Los genes son secuencias de ADN exclusivas que codifican proteínas y que existen en copias únicas o, a lo sumo, a razón de unas pocas copias por genoma. En el genoma también existen varios tipos de secuencias repetidas de ADN. Estas se dividen en dos clases principales: secuencias medianamente repetitivas (<10 copias por genoma) y secuencias altamente repetitivas (>10 copias por genoma).

Algunas secuencias de ADN medianamente repetitivas están formadas por genes que especifican ARN de transferencia y ácidos ribonucleicos ribosómicos, que intervienen en la síntesis proteica (v. [cap. 22](#)), y proteínas histonas que forman parte del nucleosoma (v. explicación más adelante). Otras secuencias medianamente repetitivas no poseen ninguna función conocida útil, aunque es posible que participen en la asociación de hebras de ADN y en las reorganizaciones cromosómicas durante la meiosis. En el ser humano, la secuencia repetitiva mejor descrita es la secuencia Alu. En el genoma humano se encuentran entre 300.000 y 500.000 repeticiones

Alu I de aproximadamente 300 pares de bases, lo que representa el 3-6% del ADN total. Las repeticiones individuales de la secuencia Alu pueden variar de identidad en un 10-20%. En otros mamíferos se pueden encontrar secuencias similares, y también en células eucariotas inferiores.

ADN satélite

En un principio, el ADN satélite se identificó como una subfracción del ADN, con una densidad de flotación algo inferior que la del ADN genómico debido a su contenido algo mayor de pares de bases de AT. Consta de acúmulos de cortas secuencias de ADN, casi idénticas, específicas de especie, y repetidas una tras otra (en tándem) cientos de miles de veces. Estos acúmulos no contienen genes codificadores de proteínas y se encuentran principalmente cerca de los centrómeros de los cromosomas, lo que sugiere que pueden actuar alineando los cromosomas durante la división celular para facilitar la recombinación. Puesto que estas secuencias repetitivas cubren largos tramos de cromosomas (cientos-miles de pares de kilobases), la determinación de la secuencia del ADN satélite y de la región del centrómero del ADN representan importantes retos para completar la secuencia no codificante de los genomas eucariotas.

ADN mitocondrial

El núcleo de las células eucariotas contiene la mayor parte del ADN celular, el ADN genómico. Sin embargo, también se encuentra ADN en las mitocondrias y en los cloroplastos de las plantas, lo que es compatible con las **teorías endosimbióticas** sobre los orígenes de estos orgánulos celulares, según las cuales son parásitos que se adaptaron a la vida intracelular en simbiosis.

El genoma mitocondrial es de pequeño tamaño, tiene forma circular y codifica relativamente pocas proteínas

En el ser humano, el genoma mitocondrial codifica 22 ARN de transferencia (ARNt), dos ARN ribosómicos (ARNr) y 13 proteínas

mitocondriales que participan en el aparato respiratorio, como las subunidades de la NADH deshidrogenasa, el citocromo *b*, la citocromo oxidasa y la ATPasa.

El resto de las proteínas que se encuentran en las mitocondrias (aproximadamente 1.000) son producidas a partir de genes nucleares, sintetizadas en el citoplasma sobre ribosomas «libres» (v. [cap. 22](#)) e importadas luego hacia la mitocondria. Este proceso de importación requiere la presencia de una **secuencia de importación mitocondrial** N-terminal, compuesta por unos 25 aminoácidos de largo y que forma una hélice anfipática que interacciona con las proteínas transportadoras y chaperonas en el interior y el exterior de la membrana y la matriz mitocondriales. Las escasas proteínas que están codificadas por el genoma mitocondrial se sintetizan en la mitocondria utilizando una maquinaria similar a la utilizada en el citoplasma para la síntesis de las proteínas no mitocondriales.

El ADN se halla compactado en los cromosomas

Los cromosomas son formas de ADN compactadas y sumamente organizadas

En los eucariotas, el ADN nuclear está organizado en unas superestructuras denominadas cromosomas. Cada cromosoma contiene entre 48 y 240 millones de pares de bases. La forma B del ADN tiene una longitud de 3,4 Å por par de bases. Por tanto, los cromosomas poseen una longitud de 1,6-8,2 cm, es decir, son mucho más largos que una célula. Para caber dentro del núcleo, el ADN se encuentra compactado casi 10.000 veces en una estructura organizada. Las interacciones del ADN con cationes como Na^+ y Mg^{2+} , y con poliaminas como la **espermina** y la **espermidina**, son importantes para las propiedades físicas y la función biológica del ADN. Incluso en las disoluciones diluidas, aproximadamente tres de cada cuatro cargas del ADN se encuentran neutralizadas por un catión que, en cierto sentido, está «ligado». Esta neutralización facilita la

compactación del ADN en la cromatina densamente empaquetada de las células y la deformación del ADN por proteínas.

La cromatina contiene ADN, ARN y proteínas, además de contraiones orgánicos e inorgánicos

En el cromosoma nativo, el ADN forma un complejo con el ARN y una masa de proteína de dimensiones aproximadamente iguales. Estos complejos ADN-ARN-proteína se denominan cromatina. La mayoría de las proteínas de la cromatina son histonas. Las histonas son una familia sumamente conservada de proteínas que participan en el empaquetado y el plegado del ADN en el núcleo. Existen cinco clases de histonas, denominadas H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las histonas son ricas (>20%) en aminoácidos básicos y con carga positiva (lisina y arginina). Estas cargas positivas interactúan con los grupos fosfato ácidos cargados negativamente de las hebras de ADN para disminuir así la repulsión electrostática y permitir un empaquetado más apretado del ADN.

Los nucleosomas son los bloques que forman la cromatina

Las proteínas histonas se asocian y forman un complejo llamado nucleosoma ([fig. 20.4](#)). Cada uno de estos complejos contiene dos moléculas de H2A, H2B, H3 y H4, junto con una molécula de H1. El complejo proteico de nucleosomas está rodeado por unos 200 pares de bases de ADN que forman 2 espirales alrededor de la porción central o núcleo del nucleosoma. La proteína H1 se asocia con la parte exterior del núcleo del nucleosoma para estabilizar así el complejo. Formando nucleosomas, la densidad de empaquetado del ADN aumenta aproximadamente siete veces.

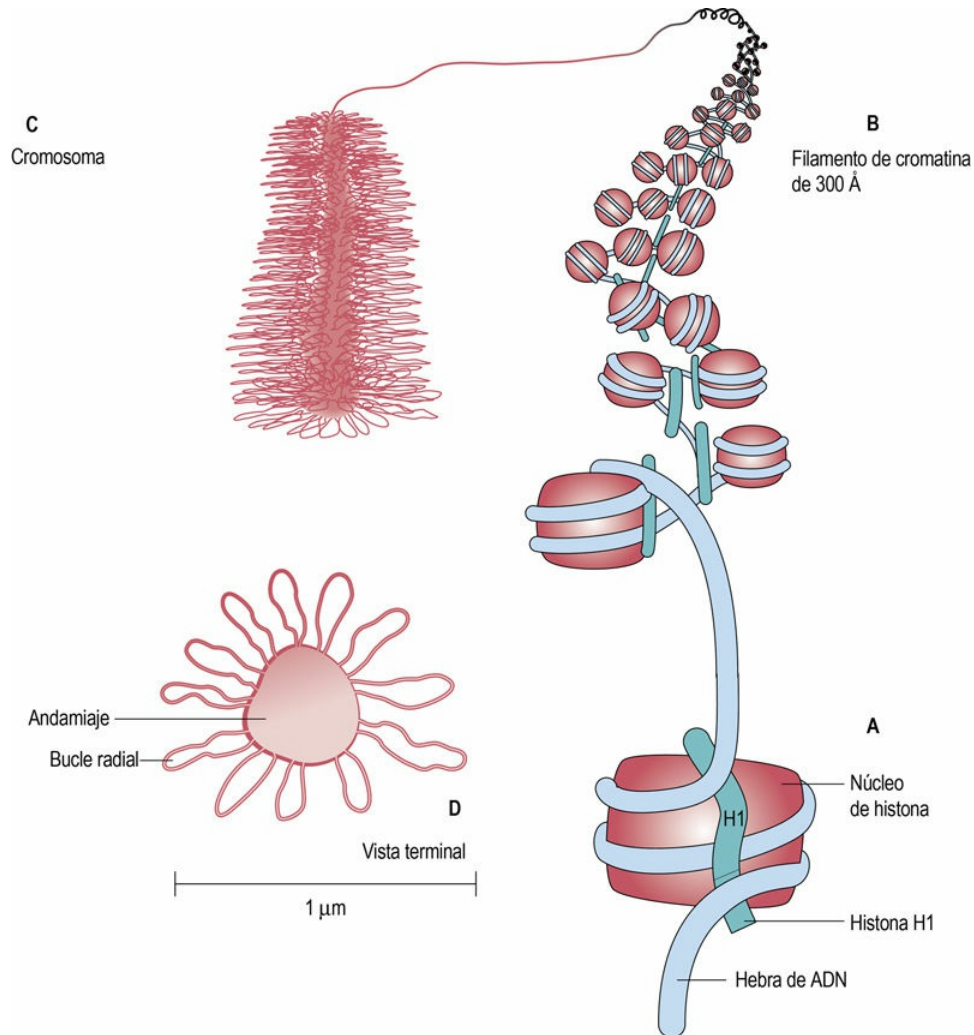


FIG. 20.4 Estructuras implicadas en el empaquetado del cromosoma.

(A) La parte central o núcleo del nucleosoma está formada por dos subunidades de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. La parte central está envuelta 2 veces por el ADN; asimismo, el complejo está fijado por la histona H1. (B) El filamento de cromatina de 300 Å se forma enrollando los nucleosomas en un solenoide con forma de muelle. (C) El cromosoma está formado por los filamentos de 300 Å, que se fijan a un andamiaje nuclear, formando grandes bucles de cromatina. (D) La vista terminal de un cromosoma muestra el andamiaje nuclear central rodeado por los bucles radiales de cromatina. El diámetro de un cromosoma es de aproximadamente 1 μm .

Los **nucleosomas** también están organizados formando parte de otras estructuras más densas, los filamentos de cromatina de 300 Å. Estos filamentos se construyen enrollando las partículas de nucleosoma en una estructura solenoide con forma de muelle que

tiene unos seis nucleosomas por vuelta (v. [fig. 20.4](#)). Este solenoide es estabilizado por las asociaciones cabeza-cola de las histonas H1. Finalmente, los filamentos de cromatina se compactan en el cromosoma maduro, usando un andamiaje nuclear. El andamiaje tiene unos 400 nm de diámetro y forma la parte central del cromosoma. Los filamentos se disponen alrededor del andamiaje para formar bucles radiales de aproximadamente 300 nm de largo. El diámetro final de un cromosoma es de aproximadamente 1 μm , en comparación con la longitud del ADN, correspondiente a 1,6-8,4 cm.

Telómeros

Los telómeros son complejos nucleoproteicos que «encapuchan» los extremos 3' de los cromosomas eucariotas. Son esenciales para la viabilidad celular. Estas estructuras consisten en repeticiones en tándem de oligonucleótidos cortos, ricos en guanina y específicos de especie. En el ser humano, la secuencia repetida es TTAGGG. Los telómeros pueden contener hasta 1.000 copias de esta secuencia. Durante la síntesis de los telómeros, la **telomerasa**, un complejo ribonucleoproteico, añade al extremo 3' del cromosoma repeticiones de hexanucleótidos preformados, usando el ARN telomérico como molde; no se necesita un molde de ADN. En las células somáticas de los seres humanos, el ADN telomérico se acorta en cada división celular hasta que ya no puede ejercer sus funciones protectoras de los extremos (p. ej., evitar el reconocimiento de las puntas del cromosoma como roturas de la doble hebra). El acortamiento de los telómeros después de muchas replicaciones celulares se ha relacionado con el desarrollo de la senescencia celular. Si los telómeros pierden su funcionalidad como consecuencia de un acortamiento desproporcionado o de defectos en sus proteínas intrínsecas, disparan vías que restringen la proliferación celular. La inestabilidad de los cromosomas basada en los telómeros ha sido propuesta como una de las fuerzas impulsoras de la oncogénesis.

Ciclo celular en las células eucariotas

En la [figura 20.5](#) se muestran las diversas fases de crecimiento y división de las células eucariotas, conocidas como ciclo celular. La fase G_1 (*growth*, crecimiento) es un período de crecimiento celular que tiene lugar antes de la replicación del ADN. La fase S (síntesis) es aquella en la que se sintetiza o replica el ADN. Una segunda fase, denominada G_2 (*gap*, espacio), ocurre después de la replicación del ADN y antes de la división celular. La mitosis, o fase M, es el período de división celular. Después de la mitosis, las células hijas vuelven a entrar en la fase G_1 o bien pasan a una fase quiescente denominada G_0 , momento en el que cesan el crecimiento y la replicación. El paso de las células a través del ciclo celular está estrechamente controlado por diversas proteínas denominadas cinasas dependientes de ciclina (v. [cap. 28](#)).

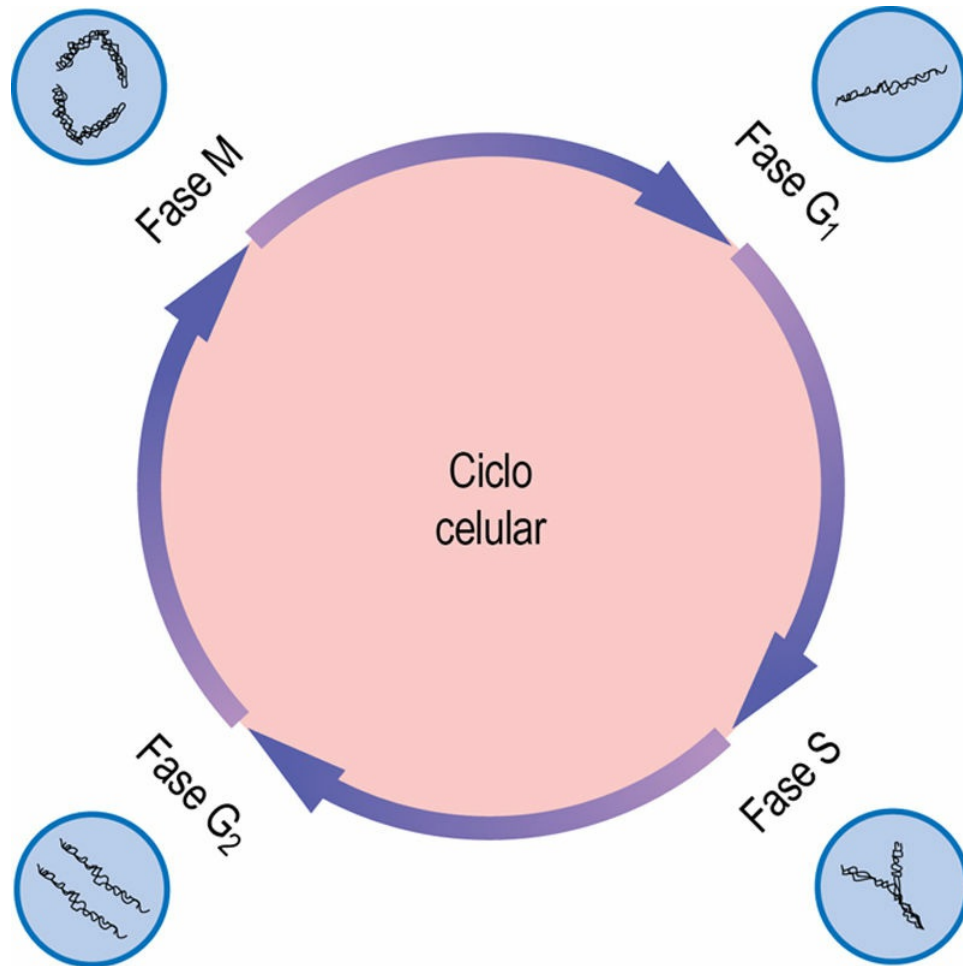


FIG. 20.5 Estadios del ciclo celular.

G₁ y G₂ son fases de crecimiento que tienen lugar antes y después de la síntesis del ADN, respectivamente. La replicación del ADN tiene lugar durante la fase S. La mitosis ocurre durante la fase M, produciendo nuevas células hijas que pueden volver a entrar en la fase G₁ (compárese con la fig. 29.1).



Conceptos avanzados

Diferencias entre el ADN de virus, bacterias y células eucariotas

Aunque los componentes del ADN son los mismos en todos los reinos de la naturaleza, existen diferencias importantes en la forma en que se organiza, almacena y localiza entre los virus, las bacterias y las células eucariotas. El ADN de los virus (existen virus ARN y ADN)

suele ser bicatenario, aunque también puede ser monocatenario. Habitualmente se encuentra protegido y rodeado por lípidos y proteínas que no tienen ningún cometido regulador, sino que su finalidad es básicamente su transferencia a un huésped bacteriano o eucariótico. El ADN bacteriano no está separado del resto de la célula, como sucede en las eucariotas. Muchas bacterias cuentan con proteínas fijadoras similares a las histonas, que participan en la arquitectura del ADN aunque no forman nucleosomas. Las bacterias también tienen moléculas de ADN circular, llamadas plásmidos, que pueden replicarse en el exterior del genoma del huésped. La transferencia de plásmidos es uno de los mecanismos que utilizan las bacterias para desarrollar resistencias a los antibióticos; los plásmidos también son unas herramientas fundamentales de la biología molecular (como se explica más adelante en este capítulo). El ADN eucariótico se encuentra en su mayor parte confinado al núcleo de las células, donde constituye el 10% de la masa nuclear en forma de nucleosomas y cromosomas.

Replicación del ADN

El ADN se replica separando y copiando las hebras

Para que las células se dividan, su ADN debe duplicarse durante la fase S del ciclo celular. La estructura de la doble hélice de ADN, así como su carácter complementario, sugerían el mecanismo de replicación: la separación de las hebras seguida de su copia. Las hebras progenitoras separadas sirven como moldes o plantillas para la síntesis de las nuevas hebras hijas. Este método de replicación del ADN se ha descrito como **semiconservador**: cada molécula de ADN hija contiene una hebra progenitora y otra hebra obtenida por nueva síntesis.

Replicación del ADN

El lugar donde se inicia la replicación del ADN se denomina **origen de replicación**.

En los procariotas, una proteína de fijación al ADN conocida como DnaA se fija a secuencias de nucleótidos repetidas y localizadas en dicho origen. La fijación de 20-30 moléculas de DnaA en el origen de replicación induce el desenrollamiento, que separa las hebras en una región rica en AT y localizada junto a los lugares de fijación del DnaA. A continuación, la proteína hexamérica DnaB se fija a las hebras de ADN ya separadas. La DnaB tiene actividad **helicasa** y cataliza el desenrollamiento de la hélice de ADN mediado por ATP. La ADN **girasa** también participa en la separación de las hebras. A medida que este complejo va desenrollando las hebras de ADN en ambos sentidos a partir del origen de replicación, las hebras separadas son revestidas por proteínas de fijación al ADN de una sola hebra para impedir así su reasociación.

Una vez que las hebras están suficientemente separadas, se añade otra proteína, denominada ADN **primasa**, lo que origina la formación de un **complejo de primosoma** en la horquilla de replicación. El primosoma sintetiza oligonucleótidos de ARN cortos ($n \leq 10$)

complementarios a cada hebra de ADN progenitora. Estos oligonucleótidos actúan como cebadores de la síntesis de ADN. Una vez sintetizado cada cebador de ARN, se ensamblan dos complejos de **ADN polimerasa III**, uno en cada una de las localizaciones donde ha actuado el cebador. Además de su actividad polimerasa, una de las subunidades de la ADN polimerasa III tiene actividad exonucleasa **correctora**, que corrige los errores y asegura la fidelidad en la replicación del ADN.

La síntesis de ADN tiene lugar en sentidos opuestos a lo largo de las hebras conductora y rezagada de la plantilla de ADN

A causa de la actividad sintética unidireccional de 5' a 3' de la polimerasa y del carácter antiparalelo de las dos hebras, la síntesis de ADN en ambas hebras es distinta ([fig. 20.6](#)). Las dos hebras hijas que se están sintetizando se denominan hebra conductora y hebra rezagada. En la hebra conductora, la síntesis de ADN tiene lugar en dirección 5'-3', obteniéndose una única hebra continua y larga. Sin embargo, dado que la síntesis de ADN añade nuevos nucleótidos tan solo en el extremo 3' de la hebra de ADN que se está alargando, la ADN polimerasa III no puede sintetizar la hebra rezagada formando una pieza continua larga, lo que sí hace en la hebra conductora. Por el contrario, la hebra rezagada es sintetizada en unos fragmentos pequeños, de 1.000-5.000 pares de bases de largo, denominados **fragmentos de Okazaki** (v. [fig. 20.6](#)). El primosoma permanece asociado con la hebra rezagada y continúa sintetizando periódicamente cebadores de ARN complementarios de la hebra separada. Dado que la ADN polimerasa III se desplaza a lo largo de la hebra de ADN progenitor, inicia la síntesis de los fragmentos de Okazaki en los cebadores de ARN, alargando así diferentes fragmentos a partir de cada cebador.

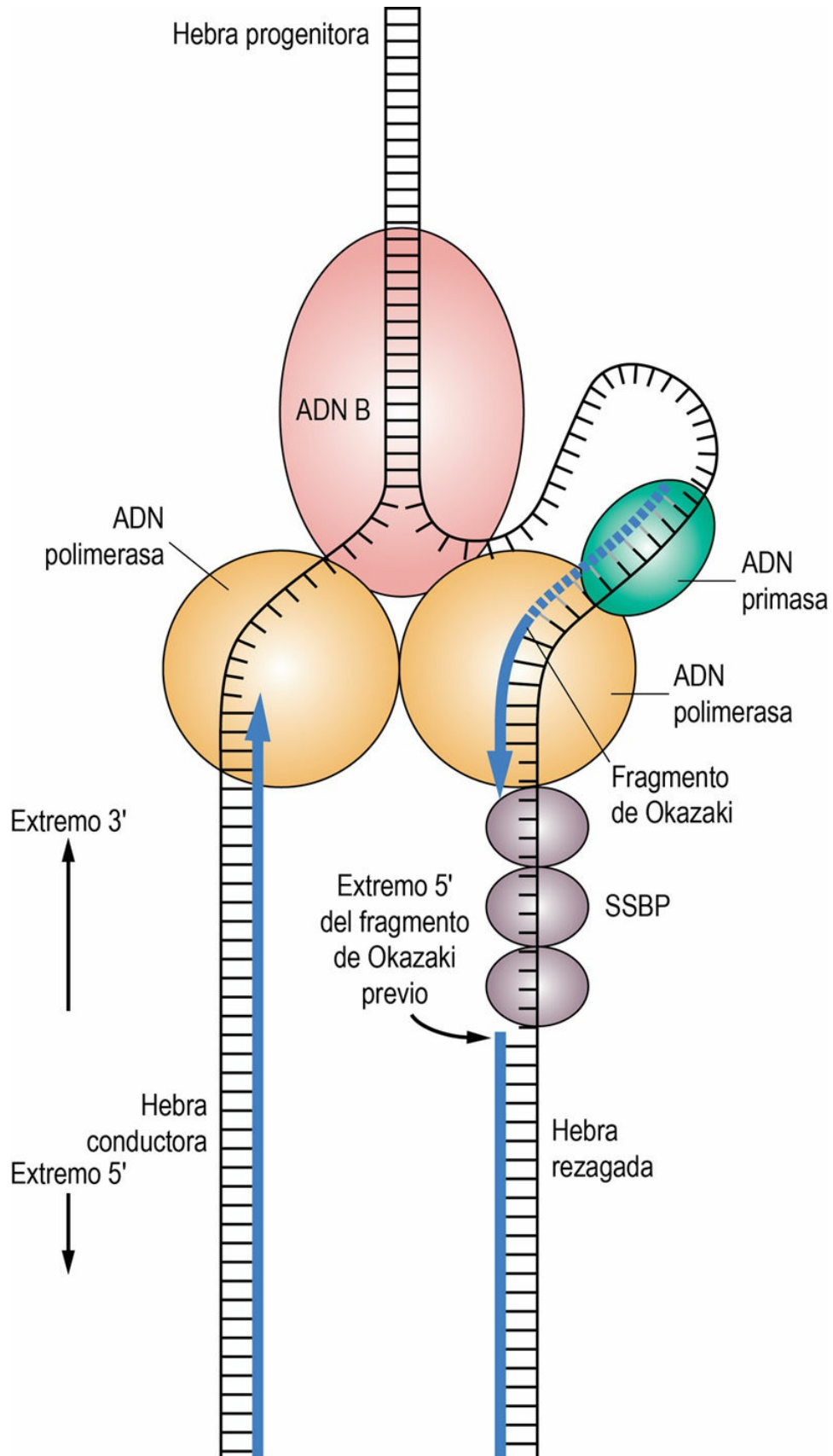


FIG. 20.6 Síntesis del ADN.

La síntesis del ADN ocurre en una horquilla de replicación y produce nuevas hebras: la hebra conductora y la hebra rezagada. Las «vías de ferrocarril» representan el ADN de doble hebra. Se muestran algunas de las enzimas que participan en la síntesis del ADN: ADN B (helicasa), ADN primasa, ADN polimerasa y proteína de fijación a ADN monohebra (SSBP). La hebra conductora se replica de forma continua. Sin embargo, en la hebra rezagada los cebadores de ARN son añadidos periódicamente por la ADN primasa a lo largo de la hebra. La ADN polimerasa III prolonga estos cebadores de ARN y forma fragmentos de Okazaki. Cuando el fragmento de Okazaki está completo, la ADN polimerasa III de la hebra rezagada pasa al siguiente cebador de ARN para iniciar otro fragmento de Okazaki. La actividad exonucleasa de la ADN polimerasa I retira los cebadores de ARN y los sustituye por ADN. La ADN ligasa sella los huecos presentes en las hebras de ADN y completa así la síntesis de la hebra rezagada.

Cuando el extremo 3' del fragmento de Okazaki que se está alargando alcanza el extremo 5' del fragmento sintetizado previamente, la ADN polimerasa III libera el molde y localiza en la hebra rezagada otro cebador de ARN, tras lo que sintetiza otro fragmento de Okazaki. Finalmente, los fragmentos de Okazaki son unidos por la **ADN polimerasa I**. Esta enzima, que también participa en la reparación del ADN, presenta una actividad exonucleasa que permite retirar y sustituir un tramo de nucleótidos al avanzar a lo largo del molde de ADN. Durante la replicación del ADN, la ADN polimerasa I retira el cebador de ARN y lo sustituye por ADN. Finalmente, la **ADN ligasa** une los fragmentos de ADN de la hebra rezagada para formar una hebra continua.

Los eucariotas regulan rigurosamente la replicación del ADN

La síntesis del ADN de los eucariotas es muy similar a la síntesis del ADN de los procariotas. Sin embargo, los eucariotas tienen muchos más orígenes de replicación. Estos orígenes se activan simultáneamente durante la fase S del ciclo celular y permiten así una rápida replicación de todo el cromosoma. Para asegurar que no se acumulan cantidades excesivas de ADN incompleto, las células utilizan una proteína, el denominado **factor de licencia**, presente en el núcleo antes de la replicación. Después de cada ciclo de replicación, este factor es inactivado o destruido, con lo que se impide una

posterior replicación hasta que se haya sintetizado más factor de licencia en fases posteriores del ciclo celular.

Reparación del ADN

Cada célula sufre normalmente más de 10.000 modificaciones del ADN al día

Puesto que el ADN es el reservorio intracelular de la información génica, es muy importante mantener su integridad. Por ello, la célula ha desarrollado unos mecanismos muy eficientes para reparar el ADN modificado o lesionado.

El ADN puede ser dañado por numerosos tipos de sustancias endógenas y exógenas que causan modificaciones de nucleótidos, deleciones, inserciones, inversiones de secuencia y transposiciones. Algunas de estas lesiones son secundarias a modificaciones químicas del ADN por agentes alquilantes (como numerosos carcinógenos), especies reactivas de oxígeno (v. [cap. 42](#)) y radiaciones ionizantes (ultravioleta o radiactivas). Tanto el azúcar como las bases del ADN pueden sufrir modificaciones, por lo que puede haber 10.000-100.000 modificaciones de ADN por célula y día. La naturaleza de estas lesiones es muy variable: modificación de bases aisladas, roturas de una o dos hebras y formación de enlaces transversales entre las bases o entre las bases y las proteínas. Probablemente, el tipo más frecuente de lesión del ADN es la lesión por oxidación; las lesiones por oxidación aumentan en la inflamación, con el tabaquismo y en el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas (v. [cap. 29](#)). Si no se reparan, las lesiones acumuladas dan lugar a cambios permanentes en la estructura del ADN y favorecen la pérdida de la función celular, la muerte celular o el cáncer.

Numerosas vías enzimáticas reparan una amplia gama de modificaciones químicas del ADN

La modificación química de los nucleótidos de la hebra de ADN da lugar a apareamientos incorrectos durante la síntesis del ADN. Después de la replicación cromosómica, la hebra hija resultante

contiene una secuencia de ADN distinta (mutación) a la de la hebra progenitora. Las células utilizan la reparación por escisión para extraer nucleótidos alquilados y otros análogos de bases inhabituales; de esta forma se protege la secuencia del ADN frente a la aparición de mutaciones. La hebra no modificada actúa como molde del proceso de reparación.



Conceptos clínicos

Tratamiento antirretroviral para la infección por VIH

La infección por VIH origina un importante debilitamiento del sistema inmunitario que vuelve al paciente sensible ante una gran diversidad de sobreinfecciones bacterianas, micóticas, protozoarias y víricas. También puede desarrollarse el **sarcoma de Kaposi**, una enfermedad de tipo canceroso de los vasos sanguíneos causada por la infección por el virus del herpes humano-8 (HHV-8). Los tratamientos eficaces para la infección por VIH se basan en el conocimiento detallado del ciclo vital del virus. El genoma del virus del SIDA está constituido por ARN. En la célula infectada, este ARN es copiado a ADN por una enzima vírica denominada **transcriptasa inversa**. La transcriptasa inversa es una enzima que tiende a generar numerosos errores, ya que no posee la capacidad de corrección de la lectura de la ADN polimerasa III. Se han desarrollado seis clases de fármacos para el tratamiento del VIH y actualmente hay más de 25 medicamentos comercializados. Se utilizan combinados con el fin de atacar varias fases del ciclo del virus; este protocolo se conoce como tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y consiste en combinar al menos dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, con un inhibidor de la proteasa o con un fármaco perteneciente a las otras clases. Una de las estrategias clave para tratar el SIDA saca partido de la carencia de especificidad enzimática en la elección de sustratos complementarios. Por ello, varios de los fármacos antivirales más importantes son los análogos de nucleótidos que inhiben la transcriptasa inversa (INTI), como el AZT (azido-2',3'-

didesoxitimidina) (fig. 20.7). Por ejemplo, el AZT se metaboliza para formar el análogo azido-TTP del timina trifosfato (TTP). La transcriptasa inversa del VIH incorpora erróneamente azido-TTP en el genoma vírico que está transcribiendo inversamente, bloqueando el alargamiento ulterior de la cadena porque el grupo 3'-azido no puede formar un enlace fosfodiéster con los nucleósidos trifosfato siguientes. La incapacidad de sintetizar ADN a partir del molde de ARN vírico inhibe la replicación del virus. El ciclo vital del VIH tiene una duración de 1,5 días desde su entrada en la célula, la replicación, el acoplamiento y la liberación de nuevas partículas víricas para infectar otras células. El VIH carece de enzimas *correctoras* para corregir los errores que se producen durante la conversión de su ARN en ADN a través de la transcriptasa inversa. Su ciclo vital corto y su elevada tasa de errores hacen que el virus mute muy rápidamente, generando una elevada variabilidad genética del VIH. La mayoría de las mutaciones no son patógenas, pero algunas logran una ventaja en la selección natural respecto a sus progenitoras, lo que les permite evadir el sistema inmunitario humano y el efecto de los antirretrovirales. Cuanto más activamente se replique el virus, mayores probabilidades habrá de que aparezca una cepa resistente a los antirretrovirales. Si se utiliza incorrectamente el tratamiento antirretroviral, estas cepas multirresistentes pueden convertirse en los genotipos predominantes en poco tiempo. La administración seriada inadecuada de inhibidores de la transcriptasa inversa, como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina y lamivudina, puede dar lugar a mutaciones resistentes a múltiples fármacos.

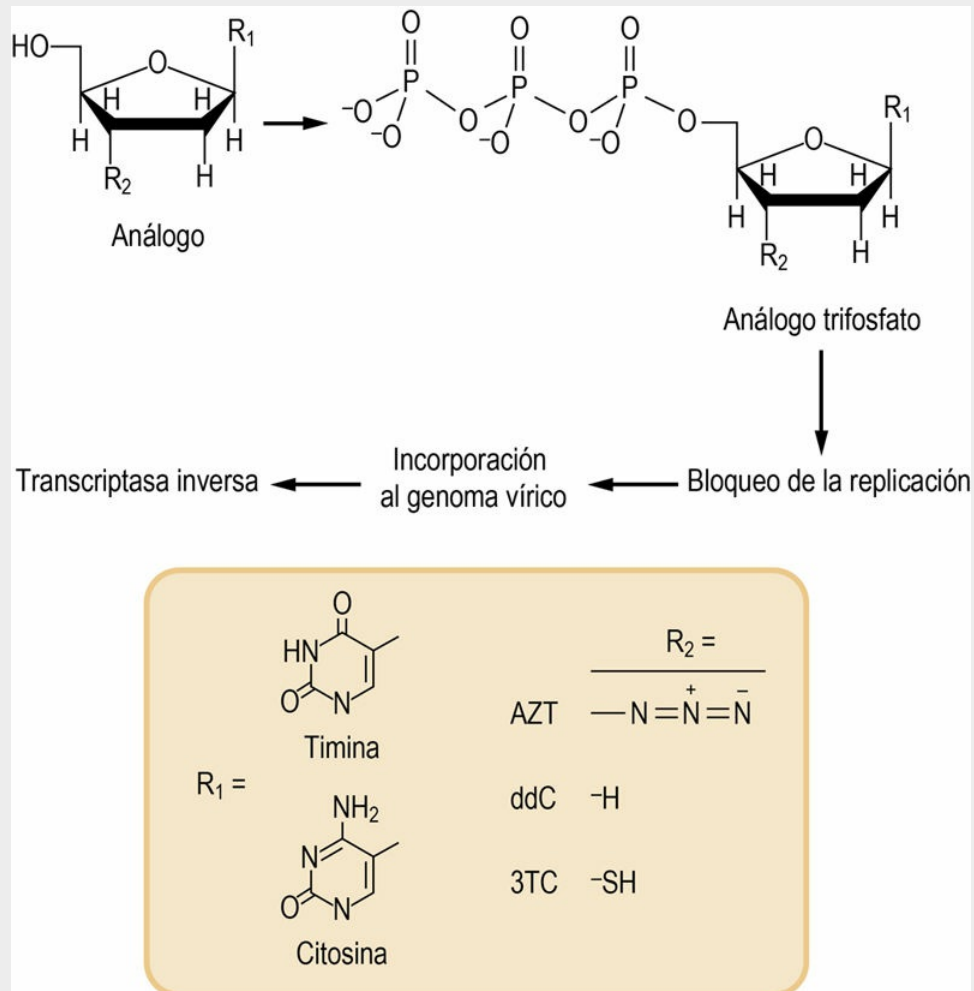


FIG. 20.7 Mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos antirretrovirales.

Esta clase de inhibidores incluye diversos compuestos con estructuras químicas ligeramente distintas en las bases nucleotídicas y con sustituciones en el carbono 3' del anillo del azúcar. Se muestran las estructuras de algunos de los fármacos más utilizados. Estos compuestos son metabolizados a la forma trifosfato por el metabolismo celular normal. Los análogos trifosfato son incorporados luego en el genoma vírico por la transcriptasa inversa. De este modo se bloquea la síntesis del ADN vírico, puesto que el extremo R₂ modificado en la posición 3' de la molécula de ADN vírico no es ya sustrato para otros ciclos adicionales de síntesis. AZT, azido-2',3'-didesoxitimidina; ddC, 2',3'-didesoxicitidina; 3TC, 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina.

La luz ultravioleta produce dímeros de timina: reparación por escisión de nucleótidos

Cuando la luz ultravioleta (UV) de longitud de onda corta interactúa

con el ADN, las bases de timina adyacentes experimentan un proceso de dimerización inhabitual, con lo que en la hebra de ADN aparece un dímero de ciclobutiltimina (fig. 20.8). El mecanismo primario de reparación de estos dímeros de timina intracatenarios es la reparación por escisión. Una endonucleasa específica para este tipo de modificación escinde cerca del dímero de timina la hebra que lo contiene y se extrae una pequeña porción de la hebra. A continuación, la ADN polimerasa I, la misma enzima que participa en la biosíntesis del ADN, reconoce y rellena el hueco resultante. Finalmente, la ADN ligasa finaliza la reparación y vuelve a juntar las hebras de ADN.

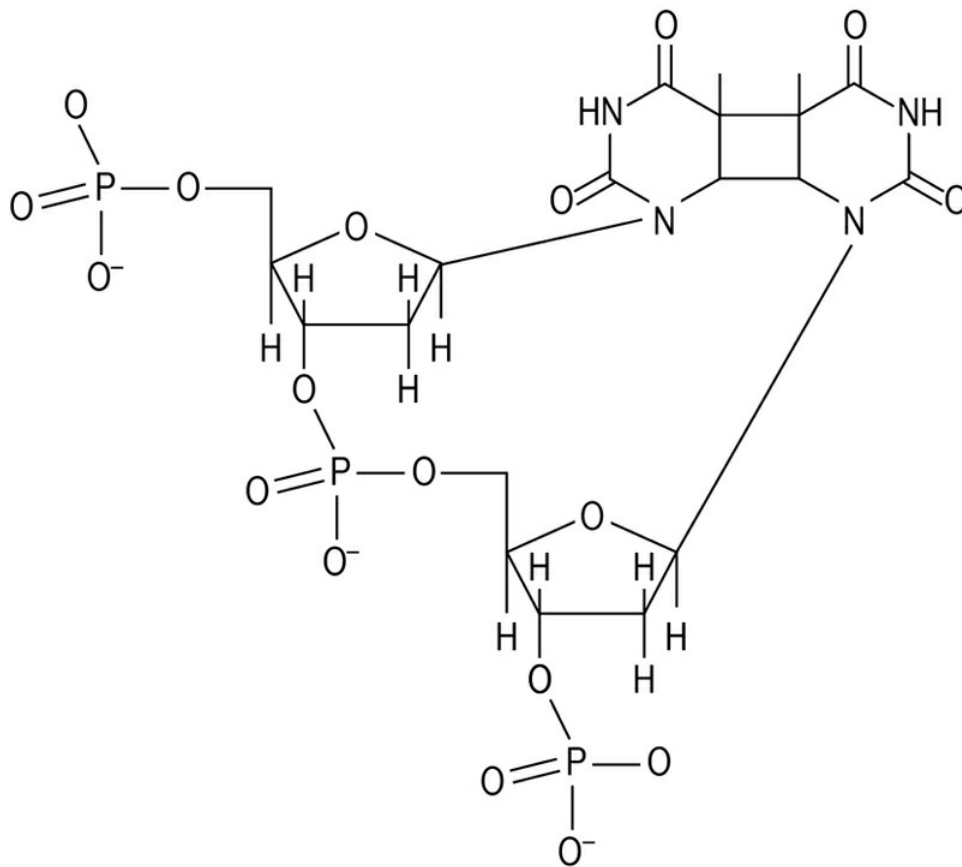


FIG. 20.8 Dímero de timina.

Un dímero de timina está formado por un anillo de ciclobutano que une un par de nucleótidos de timina adyacentes.

Desaminación: reparación por escisión

Los nucleótidos citosina y adenosina pueden desaminarse espontáneamente y formar uracilo o hipoxantina, respectivamente. Cuando estas bases se encuentran en el ADN, las eliminan unas **N-glucosilasas** específicas. De este modo, aparecen unos huecos de pares de bases que son reconocidos por unas endonucleasas apurínicas o apirimidínicas específicas que escinden el ADN cerca del defecto. A continuación, una exonucleasa elimina el tramo de la hebra de ADN que contiene el defecto. Una ADN polimerasa repara y sustituye el ADN, y, finalmente, la ADN ligasa vuelve a juntar la hebra de ADN. Este mecanismo de reparación también se conoce como reparación por escisión.

Despurinación

Entre las alteraciones de un solo par de bases figura la despurinación. Los enlaces purina-N-glucosídicos son especialmente inestables, de modo que del ADN se eliminan entre tres y siete purinas por minuto y célula. Existen enzimas específicas que reconocen estos *loci* sin purinas y que sustituyen la base sin interrumpir el esqueleto fosfodiéster.

Roturas de hebras

Las roturas de una sola hebra con frecuencia se deben a las radiaciones ionizantes. Estas roturas se reparan por los mecanismos de ligación directa o de reparación por escisión. Las roturas de doble hebra están causadas por las radiaciones ionizantes y algunos quimioterápicos. Por otra parte, los extremos de doble hebra de ADN son excepcionales *in vivo*; se encuentran al final de los cromosomas y en algunos complejos especializados que participan en el reordenamiento génico. Aunque existe un sistema enzimático especializado en reconocer y unir estos extremos, si se separan mucho uno de otro no es fácil reparar la lesión.

Reparación de apareamientos incorrectos

En el ADN recién sintetizado, los errores que escapan a la actividad de

corrección de lectura de la ADN polimerasa III aparecen en forma de apareamientos incorrectos de nucleótidos. Aunque en estos casos la reparación es sencilla, el aspecto fundamental es la identificación de la hebra que hay que reparar: ¿qué hebra de nucleótido es la hebra hija que contiene el error? En los sistemas bacterianos, la reparación de apareamientos incorrectos se consigue mediante la metilación del ADN en residuos de adenina localizados en secuencias específicas espaciadas a lo largo del genoma; la metilación no afecta al apareamiento de las bases. Las hebras de ADN recién sintetizadas no poseen residuos de adenina metilados, por lo que las enzimas del sistema de reparación de apareamientos incorrectos exploran el ADN, identifican el lugar anormal y finalmente reparan la hebra no metilada mediante una reparación por escisión. Se utiliza un método similar para corregir los apareamientos incorrectos que tienen lugar durante la síntesis del ADN en los mamíferos. Los defectos de la reparación de apareamientos incorrectos se asocian al cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, una enfermedad humana de herencia autosómica dominante.



Conceptos clínicos

Xeroderma pigmentoso

El xeroderma pigmentoso (XP) es un grupo de trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes y potencialmente mortales (con una incidencia de 1/250.000) que se caracterizan por su extremada sensibilidad a la luz del sol. Tras la exposición a la radiación ultravioleta (UV) o solar, la piel de los pacientes con XP desarrolla una erupción con manchas pigmentadas, a modo de pecas. En los primeros años de vida aparecen varios carcinomas y melanomas exacerbados por la exposición al sol, y la mayoría de los pacientes mueren de cáncer antes de llegar a la edad adulta.

El XP es resultado de un defecto de la reparación de los dímeros de timina del ADN inducidos por la radiación UV. Hay al menos ocho polipéptidos (genes) involucrados en el reconocimiento, desenrollado y reparación por escisión de los dímeros de timina

inducidos por la radiación UV. Los pacientes con XP deben evitar la luz solar directa, la luz fluorescente, la luz halógena o cualquier otra fuente de luz UV. Una forma experimental de terapia con proteínas, que en estos momentos es objeto de evaluación clínica, consiste en aplicar en la piel una loción que contiene la proteína o enzima perdida. Idealmente, esta proteína entrará en las células de la piel y estimulará la reparación del ADN dañado por la luz UV. Sin embargo, la protección se consigue solo en la zona en que se puede aplicar la loción. Por ejemplo, este tratamiento no resuelve los problemas neurológicos que afectan al 20% de los pacientes afectados.

8-oxo-2'-desoxiguanosina

Se han descrito unas 20 modificaciones oxidativas distintas del ADN; la más estudiada es la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxoG) (fig. 20.9). Durante el proceso de replicación del ADN, los apareamientos incorrectos entre el nucleósido 8-oxoG modificado de la hebra molde y los nucleótidos trifosfato entrantes provocan la aparición de transversiones de G a T, con lo que aparecen mutaciones en la hebra de ADN. Aunque los mecanismos de reparación por escisión son efectivos, al igual que otras bases modificadas, también 8-oxoG puede reincorporarse al ADN después de la escisión.

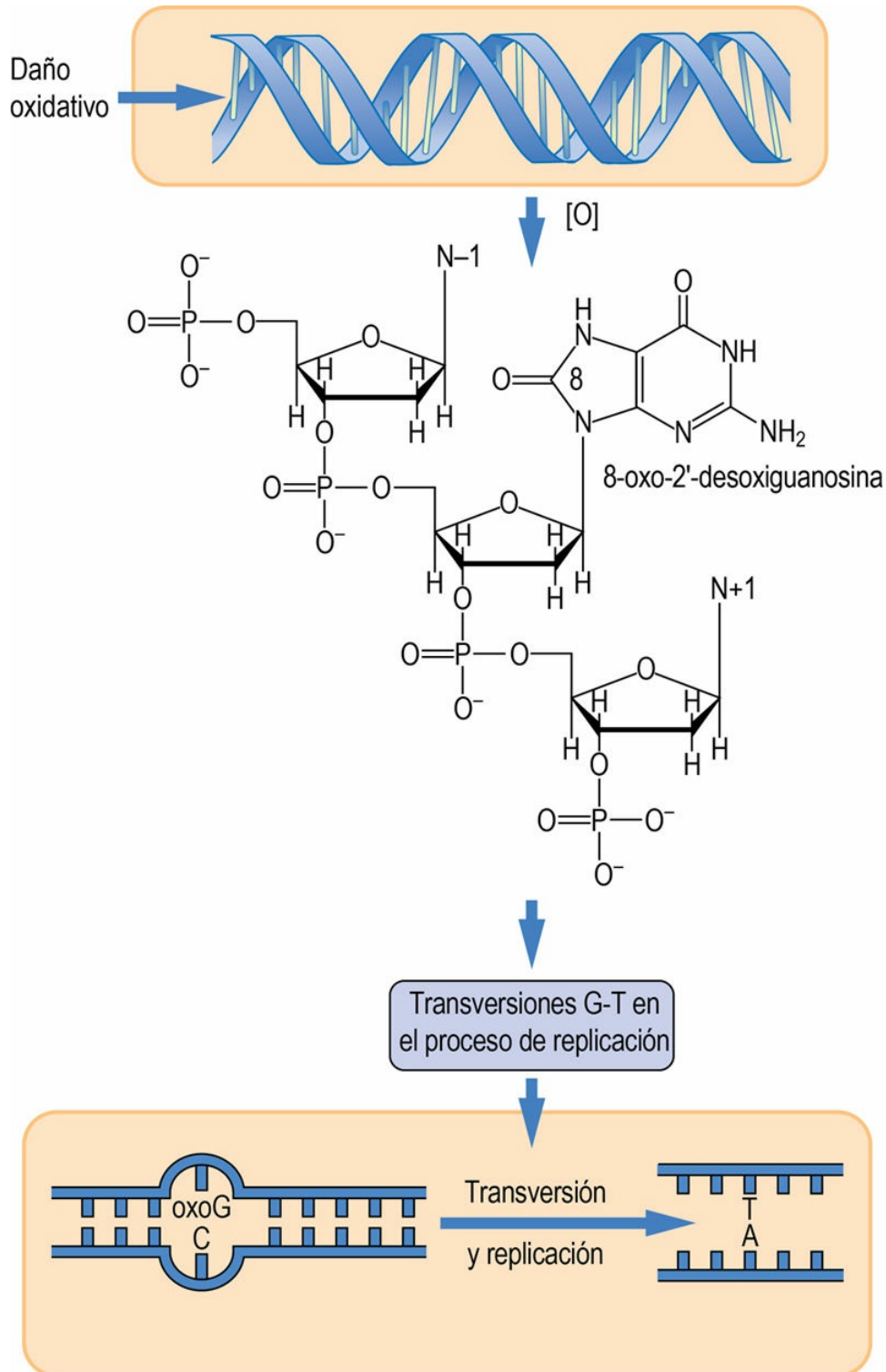


FIG. 20.9 Daño oxidativo del ADN.

La 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxoG) es una modificación oxidativa del ADN que provoca mutaciones durante su replicación. La replicación de la cadena que contiene 8-oxoG da lugar a una pirimidina A en la cadena complementaria, que, al replicarse a su vez, da lugar a un par de bases AT en lugar de al par de bases GC original.

Recientemente se ha descrito una proteína en los mamíferos (MTH1) que degrada específicamente 8-oxo-dGTP, impidiendo así la incorporación errónea de este nucleótido alterado en el ADN. Se utilizaron técnicas de modificación génica para desarrollar una cepa de ratones sin MTH1 (*MTH1-knockout*). En comparación con el ratón salvaje o normal, en el ratón tratado o *knockout* apareció un mayor número de tumores en el pulmón, el hígado y el estómago, lo que demuestra la importancia de este y otros mecanismos de protección posreparación.

En las células del pulmón, la inhalación de algunas partículas origina un aumento de las concentraciones de 8-oxoG. Asimismo, es posible que la inflamación intervenga en la formación de tumores pulmonares causada por amianto. El tabaco también provoca lesiones oxidativas y aumenta las concentraciones de productos de oxidación del ADN en los pulmones, la sangre y la orina. La 8-oxo-2'-desoxiguanosina se elimina mediante filtración renal. Por tanto, su concentración urinaria sirve de biomarcador sensible del estrés oxidativo en numerosos estudios clínicos (v. [cap. 42](#)).

Tecnología de ADN recombinante

La secuenciación, hibridación y clonación del ADN son técnicas fundamentales de la ingeniería genética

La capacidad actual de analizar y manipular los genomas comenzó con la publicación en la década de 1970 de métodos para escindir el ADN en puntos específicos, para insertar nuevos fragmentos de ADN en plásmidos bacterianos y para secuenciar regiones de ADN que midiesen más de unos pocos nucleótidos. Esto ha permitido un gran auge de los conocimientos, los logros técnicos y las aplicaciones biológicas y médicas de la tecnología de ADN recombinante. En la actualidad existe un amplio uso de esta tecnología en las aplicaciones siguientes: a) producción de proteínas humanas a una escala suficiente para su uso en el tratamiento de enfermedades; b) diagnóstico de enfermedades o predicción de la predisposición a padecer una enfermedad; c) predicción de la respuesta individual a los medicamentos (farmacogenómica); d) producción de proteínas para vacunas; e) medicina forense; f) estudios antropológicos y de la evolución humana; g) comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad, y h) terapia génica. Antes de que se produjesen estos avances, los genes del ser humano se conocían casi exclusivamente por sus efectos, es decir, por los fenotipos y las enfermedades; los genes eran más un concepto que una estructura. De forma paulatina se ha ido haciendo posible saber cómo es exactamente un gen y qué determina si los genes son normales o si han mutado. Una fase importante de este proceso consistió en reconocer que las hebras simples de ácidos nucleicos formarán parejas bicatenarias (bc) entre sí únicamente si existe un alto grado de complementariedad entre las secuencias. Al igual que los anticuerpos son capaces de detectar proteínas individuales en medio de otros miles de proteínas, las secuencias de ácidos nucleicos solo se unirán a su complementaria en presencia de millones de secuencias incompatibles. Otro avance importante fue el descubrimiento de las enzimas de restricción, que

convierten ADN cromosómico en fragmentos aislados de una longitud conveniente. Después de separarlos por tamaños, estos fragmentos más pequeños pueden ser detectados por sondas de ácidos nucleicos para su posterior secuenciación. A pesar de que muchos de los procedimientos empleados en el análisis del ADN en el siglo XX tienen un interés actual de carácter casi histórico, es necesario tener ciertos conocimientos al respecto para comprender la tecnología moderna de ADN recombinante. La capacidad de empalmar y recombinar fragmentos de ADN en el interior de virus, plásmidos bacterianos e incluso cromosomas ha revolucionado la producción de muchas proteínas humanas y vacunas con una gran relevancia clínica.



Aplicaciones clínicas

Prueba de mutagenicidad de Ames

Los mutágenos son compuestos químicos que inducen cambios en la secuencia del ADN. El número de sustancias mutagénicas de origen natural y artificial es enorme. Para evaluar el potencial de mutar el ADN, el bioquímico Bruce Ames desarrolló una sencilla prueba utilizando cepas especiales de *Salmonella typhimurium* que no pueden crecer en ausencia de histidina (fenotipo His⁻). Estas cepas auxotropas de histidina contienen sustituciones o deleciones de nucleótidos que impiden el funcionamiento de enzimas biosintéticas de histidina.

Para verificar el potencial mutagénico, se siembra la bacteria mutante en un medio de cultivo que carece de histidina y se añade el producto mutágeno sospechoso. La acción del mutágeno revierte en ocasiones la mutación de histidina, con lo que se consigue una cepa revertida que ahora sí puede sintetizar histidina y que crecerá en su ausencia. La mutagenicidad del compuesto se puntúa contando el número de colonias que han crecido (es decir, que han revertido al fenotipo His⁺). La correlación entre los resultados de la prueba de mutagenicidad de Ames y las pruebas directas de actividad carcinogénica en animales es buena.

Algunos productos químicos (**procarcinógenos**) no son mutagénicos en sí mismos, pero se pueden activar a compuestos mutagénicos durante procesos metabólicos (p. ej., durante la eliminación de un fármaco en el hígado o el riñón). En este sentido, el benzopireno no es mutágeno, pero durante su eliminación hepática se convierte en diol epóxidos, que son mutágenos y carcinógenos potentes. Para aumentar la sensibilidad de la detección de procarcinógenos, el medio de cultivo de la prueba de Ames se suplementa con un extracto de microsomas hepáticos, una subfracción de tejido rica en retículo endoplásmico liso que contiene las enzimas que degradan los fármacos.



Conceptos clínicos

Nuevas terapias oncológicas: dos proteínas nuevas dirigidas a contrarrestar la «recidiva» y la «resistencia farmacológica»

Los tratamientos oncológicos actuales, como la radioterapia ionizante y la quimioterapia, tienen como diana el ADN. Los principios en los que se basan son claros: estos tratamientos alteran la estructura del genoma alterando el equilibrio, de manera que impiden que las células cancerosas se dividan y proliferen, a la vez que no dañan de manera irreversible las células sanas, que se dividen a menor velocidad. No obstante, las células cancerosas disponen de numerosos mecanismos para reparar el ADN con el fin de limitar la lesión. Por este motivo, los sistemas de reparación del ADN son dianas para el tratamiento complementario con el fin de potenciar la sensibilidad de las células cancerosas a las sustancias cuya diana es el ADN. Los mecanismos fundamentales de reparación del ADN son la reparación mediante escisión de bases y la reparación mediante escisión de nucleótidos. Existen dos proteínas diana asociadas a los fenómenos de recidiva y de resistencia farmacológica observados durante la quimioterapia: el grupo 1 de reparación complementaria cruzada de escisión (ERCC1, *excision repair cross-complementation group*

1) y la ADN polimerasa beta. El primero es un actor fundamental en la reparación mediante escisión de nucleótidos; el segundo es una polimerasa propensa a errores de la reparación mediante escisión de bases. Solo se han descubierto unos pocos inhibidores del ERCC1, pero se han identificado más de 60 de la ADN polimerasa beta. El descubrimiento de inhibidores potentes y con especificidad tumoral de estas enzimas debería mejorar las terapias actuales en los casos en los que se desarrolle resistencia, como bleomicina, alquilantes y cisplatino.

A continuación se presenta una idea de conjunto de algunas de las técnicas generales para formar el llamado ADN recombinante y para clonar este ADN.

Principios de hibridación molecular

La hibridación se basa en las propiedades asociativas del ADN

La hibridación es un proceso por el cual un fragmento de ADN o ARN con una secuencia de nucleótidos conocida, con un tamaño variable entre tan solo 15 pares de bases (pb) hasta varios cientos de kilobases, se utiliza para identificar una región o fragmento de ADN que contenga secuencias complementarias. El primer fragmento de ADN o ARN recibe el nombre de sonda. La sonda de ADN formará un par de bases complementario con otra hebra de ADN, normalmente llamada diana, si las dos hebras son complementarias y siempre que se forme un número suficiente de enlaces de hidrógeno.

Para la hibridación molecular es fundamental que la sonda y la diana sean inicialmente monocatenarias

Las sondas pueden ser variables en cuanto a su tamaño y a su naturaleza (ADN, ARN u oligonucleótidos). Sin embargo, una característica esencial de toda reacción de hibridación es que tanto la sonda como la diana deben encontrarse en estado libre de establecer un emparejamiento de bases entre sí. Para que la hibridación del ADN tenga lugar, el primer paso es separar las dos hebras de ADN por medio de un tratamiento térmico o químico; este proceso se denomina **desnaturalización** o **fusión**. Cuando el ADN de la sonda y el diana son monocatenarios, la mezcla de ambos en condiciones favorables a la formación de una hélice bicatenaria permitirá que las bases complementarias se recombinen. Este proceso se denomina **hibridación** o **reasociación**, y el complejo resultante de la reacción entre la hebra de la sonda y la hebra diana recibe el nombre de **heterodúplex**.

La formación de heterodúplex sonda-diana es

fundamental para la utilidad de la hibridación molecular

Las condiciones en las que se produce la hibridación de ADN y la fiabilidad y especificidad (restricción) de la hibridación dependen de varios factores:

- **Composición de bases:** los pares GC tienen tres enlaces de hidrógeno, mientras que el par AT tiene solo dos. Por tanto, el ADN bicatenario con un contenido elevado de GC es más estable y tiene una temperatura de fusión (T_f) más elevada.
- **Longitud de la hebra:** cuanto más larga sea una hebra de ADN, mayor es el número de enlaces de hidrógeno existentes entre las dos hebras. Las hebras más largas precisan una mayor temperatura o un tratamiento alcalino más potente para desnaturalizarse; su estabilidad varía de forma notable con la longitud en el caso de sondas muy cortas, pero a partir de unos cientos de pares de bases, la estabilidad es relativamente insensible a la longitud y depende principalmente de su composición de bases.
- **Condiciones de la reacción:** una concentración elevada de cationes (habitualmente Na^+) favorece la formación de ADN bicatenario, ya que las cargas negativas de la cadena principal de azúcar-fosfato se protegen entre sí. Unas elevadas concentraciones de urea o de formamida favorecen la formación de ADN monocatenario, ya que estos reactivos reducen el apilamiento de bases y compiten por la formación de enlaces de hidrógeno. Se dice que las hibridaciones se llevan a cabo con una **restricción baja** cuando la situación es claramente favorable a la formación de heterodúplex, mientras que se dice que existe una **restricción alta** cuando solo se forman dúplex complementarios y coincidentes.

De este modo, si se seleccionan las condiciones idóneas (restricción alta), una sonda pequeña de 30 a 50 pb precisa una coincidencia perfecta para poder formar un híbrido estable con su diana. A la

inversa, en condiciones de baja restricción, una sonda más larga (p. ej., de 500 pb) podría reaccionar con dianas que contengan numerosas discrepancias de nucleótidos o mutaciones (fig. 20.10).

A Características de la hibridación cuando se utiliza una sonda grande convencional (>200 bases)			
Coincidencia	Perfecta	Discrepancia de una sola base	Múltiples discrepancias
Restricción	Alta	Intermedia	Baja
Ejemplo	Diana humana + sonda humana 	Diana humana + sonda humana con mutación 	Diana humana + sonda de ratón 
Estabilidad	Estable	Estable	Estable

B Características de la hibridación cuando se utiliza una sonda pequeña compuesta por un oligonucleótido			
Coincidencia	Perfecta	Discrepancia de una sola base	
Restricción	Alta	Alta	
Ejemplo			
Estabilidad	Estable	Inestable	

FIG. 20.10 Hibridación sonda-molde.

(A) Las sondas de gran tamaño (p. ej., 200 bases o más) pueden formar heterodúplex estables con el ADN diana, aunque exista un número importante de bases no complementarias en condiciones de baja restricción. (B) Por el contrario, las sondas de oligonucleótidos son capaces de discriminar entre dianas que difieren en una única base en condiciones de alta restricción.

La estabilidad de un dúplex de ácidos nucleicos se puede evaluar determinando su temperatura de fusión (T_f)

La temperatura de fusión (T_f) es la temperatura a la cual el 50% de un dúplex bicatenario se ha dissociado en dos cadenas sencillas. Para las sondas de ADN relativamente largas, la T_f se determina principalmente por su composición de bases, de forma que el ADN rico en AT se fusiona a una temperatura menor que el ADN rico en

GC. En los seres humanos y otros mamíferos, el contenido medio de GC es aproximadamente del 40% y la temperatura de fusión en presencia de una concentración moderada de sodio se encuentra alrededor de los 87 °C. En el caso de los oligonucleótidos cortos, como las sondas utilizadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hay que tener en cuenta el efecto de la longitud, la composición e incluso las distintas secuencias de oligonucleótidos. Esto es debido a que el ADN bicatenario se estabiliza en función del grado de superposición de nucleótidos sucesivos por parte de las bases apiladas, y esto varía en función de los nucleótidos específicos que rodean a una base concreta. Existen programas informáticos de fácil acceso que predicen los valores de la T_f .

Las sondas deben contar con un marcador que permita identificarlas

Es inherente al uso de sondas para identificar fragmentos de ADN complementario la idea de que, si se produce la hibridación, debe ser posible identificar el heterodúplex específicamente. Por este motivo, la sonda está marcada de forma que pueda identificarse el dúplex sonda-diana. En general, los marcadores pueden pertenecer a dos categorías: isotópicos (es decir, contienen átomos radiactivos) y no isotópicos (p. ej., sondas que identifican los extremos con marcadores fluorescentes o pequeñas moléculas que actúan como ligandos). El uso de marcadores fluorescentes y de la detección por láser se ha extendido considerablemente en los últimos años. A pesar de ello, algunas técnicas de hibridación con sondas y los estudios de unión de proteínas al ADN utilizan radioisótopos como ^{32}P , ^{35}S o ^3H , por lo que necesitan un método para detectar y localizar la radiactividad. El método más habitual es la **autorradiografía**. La autorradiografía permite detectar la información procedente de una fase sólida (p. ej., un gel o una muestra de tejido fijado) y guardarla en un formato bidimensional, como una imagen fotográfica impresa.

La transferencia de Southern es el prototipo de los métodos que utilizan sondas de hibridación específicas

para identificar secuencias de ADN o ARN

Uno de los pasos fundamentales de la evolución de la biología molecular fue el descubrimiento de que el ADN se podía transferir desde un gel semisólido (p. ej., de agarosa o poliacrilamida) a una membrana de nitrocelulosa de manera que la membrana actuaría como registro de la información del ADN presente en el gel, pudiendo utilizarse para experimentos con múltiples sondas. El proceso mediante el cual el ADN se transfiere a la membrana fue descrito por primera vez por Edward Southern. Las técnicas de hibridación que aparecieron posteriormente se denominaron según la jerga de laboratorio para referirse a la transferencia de ARN (método de Northern) y de proteínas (método de Western); esta jerga ha acabado por convertirse en la nomenclatura de uso común.

Enzimas de restricción y su uso para analizar el ADN genómico

Las enzimas de restricción escinden el ADN en secuencias de nucleótidos específicas

Las endonucleasas de restricción escinden el ADN bicatenario. Estas enzimas presentan especificidad de secuencia y cada enzima actúa en un número limitado de sitios del ADN, llamados sitios de reconocimiento o de corte. Las endonucleasas de restricción forman parte del «sistema inmunitario» bacteriano. Las bacterias metilan su propio ADN en puntos específicos para los que producen una enzima de restricción, protegiéndolo de sus propias enzimas de restricción, pero estas enzimas sí pueden escindir en puntos específicos el ADN no metilado de ADN procedente de virus infecciosos para las bacterias o bacteriófagos, inactivando así el virus y limitando la infección vírica.

Si el ADN es digerido por una enzima de restricción, será reducido a fragmentos de tamaño variable, en función de cuántos sitios de corte presente el ADN para esa enzima de restricción. Es frecuente que los sitios de corte correspondan a **secuencias palindrómicas**, en los que la

secuencia de bases leída de 5' a 3' en una hebra es idéntica a la secuencia leída de 3' a 5' en la hebra complementaria de una doble hélice. Es importante tener en cuenta que cada enzima cortará el ADN formando un conjunto único de fragmentos (fig. 20.11). Muchas enzimas de restricción reconocen sitios que característicamente tienen una longitud de cuatro (p. ej., *HaeIII*), seis (p. ej., *EcoRI*) u ocho (p. ej., *NotI*) nucleótidos (tabla 20.1). La variación en un solo nucleótido de la secuencia de reconocimiento hace que esa secuencia sea completamente resistente a una enzima particular.

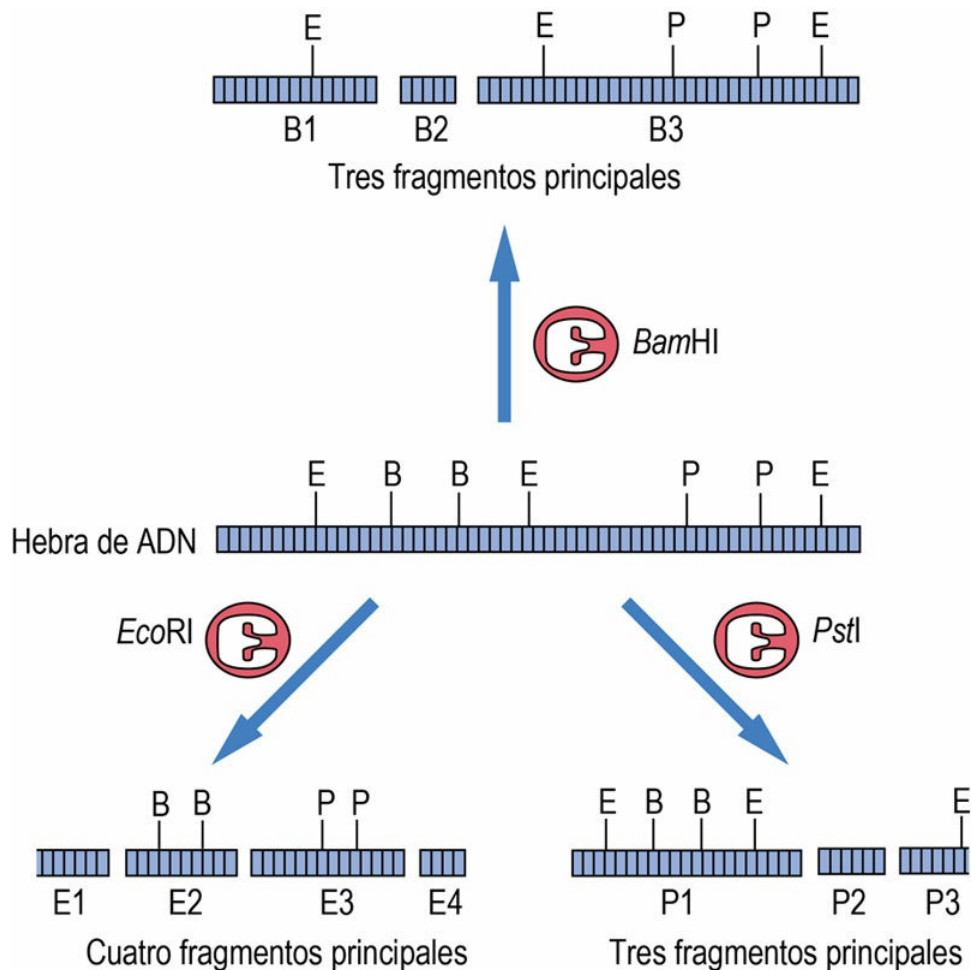


FIG. 20.11 Hidrólisis de ADN mediante enzimas de restricción. La hidrólisis de una molécula de ADN mediante varias enzimas de restricción distintas puede dar lugar a muchos fragmentos diferentes, aunque aparentemente todos los fragmentos tengan un tamaño parecido. Por ejemplo, los fragmentos E1 y P3 tienen un tamaño

semejante, pero corresponden claramente a porciones distintas de ADN. E, sitio *EcoRI*; B, sitio *BamHI*; P, sitio *PstI*.

Tabla 20.1

Endonucleasas de restricción de uso común

Endonucleasa	Sitio de restricción	Extremos
HaeIII	GG*CC CC*GG	Romos
MspI	C*CGG GGC*C	Cohesivos
<i>EcoRV</i>	GAT*ATC CTA*TAG	Romos
<i>EcoRI</i>	G*AATTC CTTAA*G	Cohesivos
NotI	GC*GGCCGC CGCCGG*CG	Cohesivos

Las enzimas pueden escindir el ADN para producir «extremos romos» en los que el ADN se corta en sentido «vertical», dejando dos extremos sin nucleótidos sueltos. En cambio, si el ADN se escinde en sentido «oblicuo», presentará unas cortas porciones monocatenarias sobrantes. Estos extremos se denominan «cohesivos», ya que se volverán a unir (a hibridarse) de forma selectiva con las porciones sobrantes complementarias. Los sitios de escisión del ADN en los que actúan las enzimas de restricción suelen describirse como palindrómicos, debido a su simetría repetitiva invertida, es decir, presentan secuencias idénticas en direcciones opuestas en las hebras complementarias.

La frecuencia de los sitios de corte para las distintas enzimas varía con la longitud del sitio de reconocimiento. Los sitios de corte para una enzima con un sitio de reconocimiento de cuatro bases como HaeIII, aparecerían por efecto del azar por cada secuencia de 256 pb. Los sitios de corte para una enzima con un sitio de reconocimiento de ocho bases, como NotI, solo aparecería una vez por cada 656.000 pares de bases. De este modo, los sitios de corte frecuentes suelen generar muchos fragmentos pequeños, mientras que los sitios de corte poco frecuentes generan menos fragmentos y de mayor tamaño. Estas diferencias pueden aprovecharse en el análisis de la estructura de los genes y de su localización en los cromosomas.

Los fragmentos de ADN transferidos a una fase de gel sólido, se utilizan como molde al que se expone una

serie de sondas moleculares

Si el ADN es digerido por una enzima de restricción, los productos resultantes se pueden separar por tamaños mediante electroforesis en gel. La electroforesis en gel de agarosa se suele utilizar para separar fragmentos cuyo tamaño varía entre 100 bases y aproximadamente 20 kb (por encima de las 40 kb la resolución es mínima). Después de la electroforesis, los geles se sumergen en una solución alcalina potente para desnaturalizar el ADN. A continuación se pueden transferir los fragmentos monocatenarios a una membrana de nitrocelulosa o de nailon, a la que se fijarán de inmediato y, si se mantienen las condiciones de conservación adecuadas, de forma permanente. El proceso de transferencia conlleva el paso del soluto a través del gel, arrastrando pasivamente el ADN y produciendo una imagen del gel en la membrana (fig. 20.12). Después se puede sondar la membrana con un oligonucleótido o un fragmento de ADN (transferencia de Southern) para utilizarla en pruebas de genotipado, pruebas de paternidad o para identificar las células portadoras de un gen durante experimentos de clonación, como se describe más adelante en este capítulo.

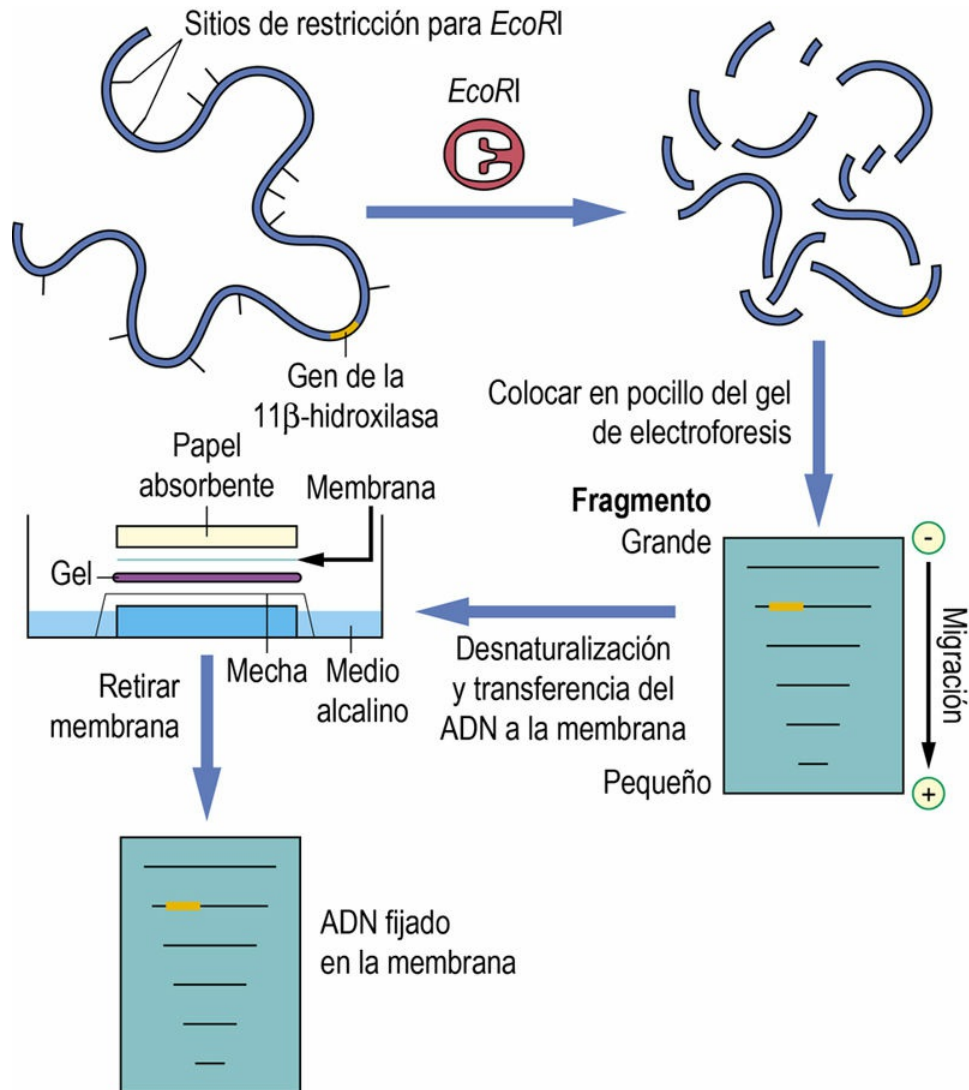


FIG. 20.12 Método de Southern para la transferencia de ADN.

El ADN hidrolizado por medio de una enzima de restricción se fracciona por tamaños mediante electroforesis en gel de agarosa. A continuación se coloca el gel de agarosa en un medio alcalino para desnaturalizar el ADN. El ADN, ahora en estado monocatenario, puede pasar del gel a la membrana (normalmente de nailon o de nitrocelulosa) a medida que la disolución amortiguadora fluye hacia arriba por capilaridad, formando un registro permanente del ADN hidrolizado.

Polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

El análisis de la longitud del fragmento de restricción se puede utilizar para detectar una mutación o un polimorfismo en un gen

Si una modificación de la secuencia del ADN crea o destruye un lugar de reconocimiento que da lugar a un fragmento detectado por una sonda, la prueba de transferencia de Southern permitirá detectar la longitud alterada de ese fragmento. **Si el cambio solo afecta a un nucleótido, se denomina polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).** En caso de crearse un sitio de escisión, el fragmento se volverá más pequeño; si el sitio de escisión resulta eliminado, el fragmento será más grande. Los diferentes patrones generados a consecuencia de una mutación o de una variante genética se conocen como polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) (fig. 20.13). Estos RFLP se pueden utilizar para identificar mutaciones causantes de enfermedades, que aparecen debido a una mutación en un solo punto que crea o elimina un sitio de restricción, o para analizar la variabilidad del ADN no codificante en estudios de ligamiento genético. A modo de ejemplo, hace algunos años se dio a conocer la secuencia de ADN de James Watson. Se descubrió que tenía más de 3 millones de SNP en comparación con el genoma humano «normal» hecho público en 2003. Se han construido mapas de RFLP y SNP del genoma humano que sirven como punto de apoyo para el estudio de enfermedades poligénicas y asociadas a genes únicos.

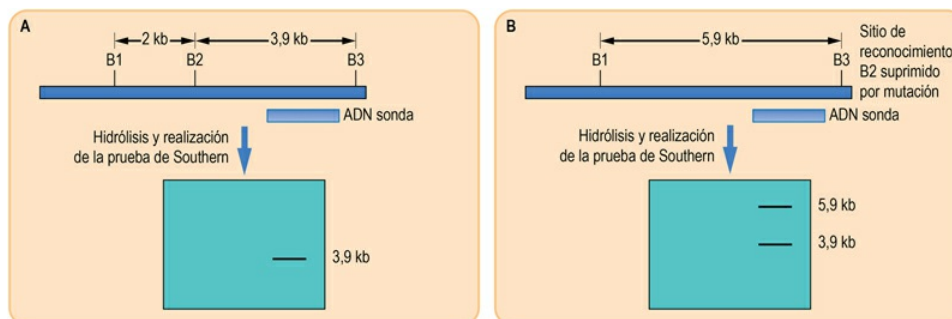


FIG. 20.13 Polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

La variabilidad de la secuencia de nucleótidos del ADN, ya sea debida a variaciones naturales en las personas o a una mutación del ADN,

puede suprimir los sitios de reconocimiento para las enzimas de restricción. Esto significa que cuando el ADN es hidrolizado por la enzima cuyo sitio se encuentra suprimido, el tamaño de los fragmentos resultantes se verá alterado. Se puede usar el método de Southern y la hibridación con sondas para detectar esta modificación. Se muestran los resultados para un gen representativo de individuos (A) homocigóticos normales y (B) heterocigóticos mutantes. B, sitio de restricción de *Bam*HI. El ADN de la sonda se visualiza por radiactividad o fluorescencia.

El análisis de los RFLP también permite detectar cambios patológicos de mayor tamaño en la secuencia de ADN, ya se trate de deleciones o de duplicaciones. Las grandes deleciones de un gen podrían suprimir los sitios de restricción; en sujetos homocigóticos, esto provocaría la desaparición de un fragmento en la transferencia de Southern. Por otra parte, si se produce una duplicación de ADN, podría formarse un nuevo gen, con un patrón distinto de sitios de restricción que permitiría detectar el nuevo gen. Este tipo de hibridación se lleva a cabo por medio de sondas de mayor tamaño (0,5-5,0 kb) y se realiza en condiciones de restricción moderada; es decir, es lo bastante estricta para permitir la hibridación de la sonda con su diana, pero también tolera diferencias de poca envergadura, por ejemplo, en el ADN no codificante.

La realización de una transferencia de Southern de baja restricción para hibridar una zona con ADN digerido permitiría identificar genes afines al gen inicial, pero no idénticos. Existen muchos genes que forman familias o que presentan copias no funcionales casi idénticas en otras partes del genoma (seudogenes), por lo que la hibridación de una sonda podría identificar uno o varios fragmentos de restricción correspondientes a genes afines. Del mismo modo, es posible identificar genes afines en especies diferentes mediante el uso de una única sonda que se hibride con secuencias complementarias de ADN de ratones, ratas u otras especies en pruebas de transferencia de baja restricción.



Conceptos clínicos

Uso de los RFLP para detectar el gen de la drepanocitosis

Una embarazada afrocaribeña de 24 años acude al médico para recibir asesoramiento prenatal. Su hermano pequeño padece anemia de células falciformes y se sabe que su cónyuge es portador de una mutación en el gen de la drepanocitosis (rasgo drepanocítico), por lo que quiere saber si su hijo padecerá anemia de células falciformes.

Dado que la paciente podría ser portadora, optó por someterse a la obtención de una muestra de vellosidades coriónicas (MVC) para confirmar o descartar la mutación del gen de la drepanocitosis en su hijo. El análisis de su propio ADN reveló que era portadora, y la MVC demostró que el niño también era portador y que no padecería anemia de células falciformes.

Comentario

En ocasiones, una mutación suprime o crea directamente un sitio de restricción, lo cual permite el uso de un método basado en la restricción para demostrar la presencia o la ausencia del alelo mutante. Una mutación ampliamente estudiada es la sustitución A > T en el codón 6 de la secuencia del gen de la β -globina, responsable de la drepanocitosis (v. cap. 5). Esto da lugar a una mutación glutamina-valina (Glu-Val) en la secuencia de aminoácidos de la β -globina y también suprime un sitio de reconocimiento de MstII (CCTN[A > T]GG) en el gen de la β -globina. Si se hidroliza ADN humano normal con MstII y se analiza mediante la transferencia de Southern con una sonda específica del promotor del gen de la β -globina, se obtendrá una única banda de 1,2 kb, ya que el sitio más cercano para la MstII se encuentra a 1,2 kb en dirección al extremo 5' del gen. La supresión del sitio de restricción del codón 6 significa que el tamaño del fragmento observado cuando la MstII de la sonda hidrolizó el ADN corresponde ahora a 1,4 kb, ya que el siguiente sitio para la MstII está situado a 200 bases en dirección 3', en el intrón siguiente al exón 1. De este modo, los pacientes con anemia de células falciformes solo mostrarán una banda de 1,4 kb, los portadores mostrarán dos bandas, una de 1,4 kb y otra de 1,2 kb, y los sujetos no afectados mostrarán una sola banda de 1,2 kb.

Clonación de ADN

Clonación en células

Los plásmidos bacterianos son sometidos a bioingeniería para optimizar su uso como vectores

La clonación en células se basa en la capacidad de las células en proceso de replicación (p. ej., bacterias) de permitir que en su interior se replique el denominado ADN recombinante. Se llama ADN recombinante a cualquier molécula de ADN elaborada por medios artificiales a partir de dos fragmentos de ADN que habitualmente no se encuentran juntos. Una porción de ADN será el ADN diana que debe amplificarse, mientras que la otra será el **vector** de replicación o replicón, una molécula capaz de iniciar la replicación del ADN en una célula huésped adecuada.

En la actualidad, la mayoría de las clonaciones en células se realizan en células bacterianas. Además del cromosoma bacteriano, las bacterias podrían contener ADN bicatenario extracromosómico que puede replicarse. Un ejemplo de ello es el plásmido bacteriano. Los **plásmidos** son moléculas circulares de ADN bicatenario que se transmiten verticalmente de la célula progenitora a la célula hija. No obstante, a diferencia del cromosoma bacteriano, los plásmidos empleados en estas técnicas se copian muchas veces durante cada división celular. Por esta razón, los plásmidos son portadores ideales para la amplificación del ADN diana y, por tanto, de la proteína codificada; también están diseñados para contener genes de resistencia frente a antibióticos, lo que permite seleccionar las células infectadas del huésped. El ADN diana se introduce en un plásmido por medio de enzimas de restricción, que cortan el ADN diana y el del plásmido, de forma que el ADN diana y el ADN alineado del vector tendrán unos extremos cohesivos complementarios ([fig. 20.14](#)). A continuación, la ADN ligasa crea enlaces covalentes entre la diana y los extremos del vector, formando un plásmido recombinante circular

cerrado. Una vez el ADN diana se ha incorporado al vector del plásmido, el siguiente paso es introducir el plásmido en una célula huésped para que tenga lugar la replicación. La membrana celular de las bacterias muestra una permeabilidad selectiva e impide la entrada y la salida de grandes moléculas, como el ADN. Sin embargo, la permeabilidad celular se puede alterar de forma transitoria por medio de factores como corrientes eléctricas (electroporación) o concentraciones elevadas de solutos (estrés osmótico), de forma que la membrana se vuelve temporalmente permeable y permite el paso del ADN al interior de la célula. Este proceso otorga una competencia a las células; son capaces de captar un ADN extraño presente en el líquido extracelular, un proceso conocido como **transformación**. Sin embargo, este proceso es en general poco eficiente, de modo que solo una pequeña proporción de las células captan el ADN del plásmido, y es frecuente que durante la transformación solo se logre la introducción de un plásmido por bacteria. A pesar de ello, este proceso de captación celular del ADN del plásmido constituye un paso esencial de la clonación en células. Los ADN recombinantes individuales se pueden diferenciar fácilmente unos de otros, ya que son captados por células concretas que pueden aislarse simplemente extendiéndolas sobre una superficie de agar.

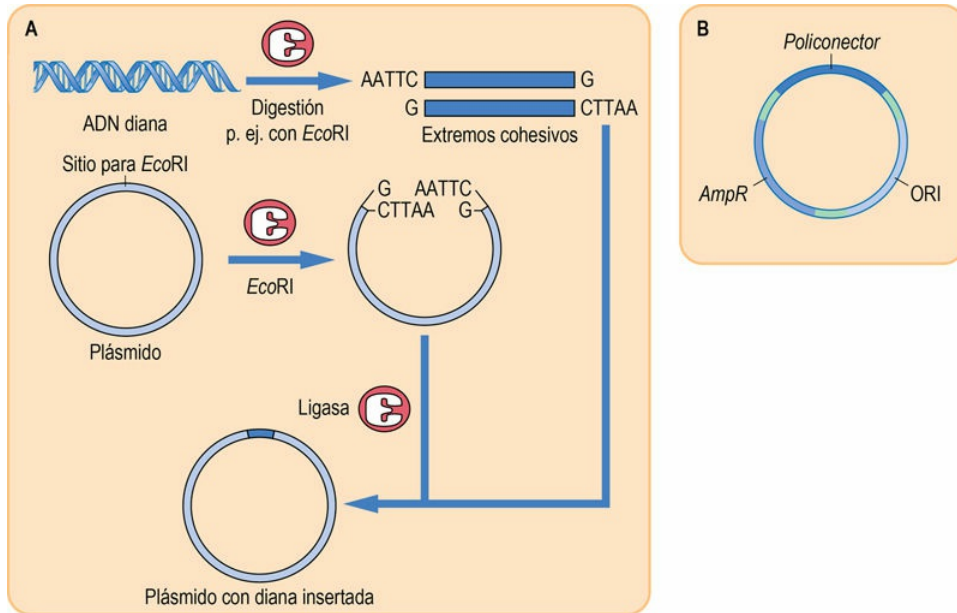


FIG. 20.14 Formación de un plásmido que contiene un gen diana para clonar.

(A) El ADN que contiene el gen diana se hidroliza mediante una enzima de restricción que dé lugar a «extremos cohesivos», por ejemplo, *EcoRI*. El plásmido también contiene un sitio de restricción para *EcoRI*, por lo que, al ser hidrolizado con *EcoRI*, se convierte en una hebra de ADN lineal con «extremos cohesivos» complementaria a la diana. Tras unirse, la diana y el vector forman una molécula recombinante. (B) Estructura característica de un plásmido. El plásmido contiene un gen que le confiere resistencia al antibiótico ampicilina (*AmpR*) y un policonector que contiene aproximadamente 10 sitios de reconocimiento para enzimas de restricción diferentes, en los que se inserta el ADN diana. El plásmido también contiene ORI, el sitio de origen para la replicación de ADN.

Después de la transformación se deja que las células se repliquen, habitualmente en una placa de agar convencional que contenga un antibiótico apropiado (v. [fig. 20.14B](#)) para destruir las células que no alberguen el plásmido que contiene el gen de resistencia a los antibióticos. Este proceso de selección o de cribado basado en la resistencia a los antibióticos es un paso muy importante, debido a la escasa eficiencia de la captación del ADN del plásmido por parte de las bacterias. A continuación se «recolectan» colonias (clones de células supervivientes únicas) que se transfieren a tubos donde crecerán en un medio líquido y experimentarán una segunda fase de aumento exponencial del número de células. Esta labor se realiza automáticamente en sistemas de microplacas, de forma que a partir de

una sola célula y de una sola molécula de ADN se pueden generar plásmidos recombinantes idénticos en un plazo de tiempo relativamente breve ([fig. 20.15](#)). La recuperación del ADN del plásmido es sencilla, ya que se trata de un pequeño círculo intacto unido por enlaces covalentes, que puede separarse fácilmente del ADN cromosómico bacteriano mediante una serie de técnicas, como la electroforesis en gel o la ultracentrifugación.

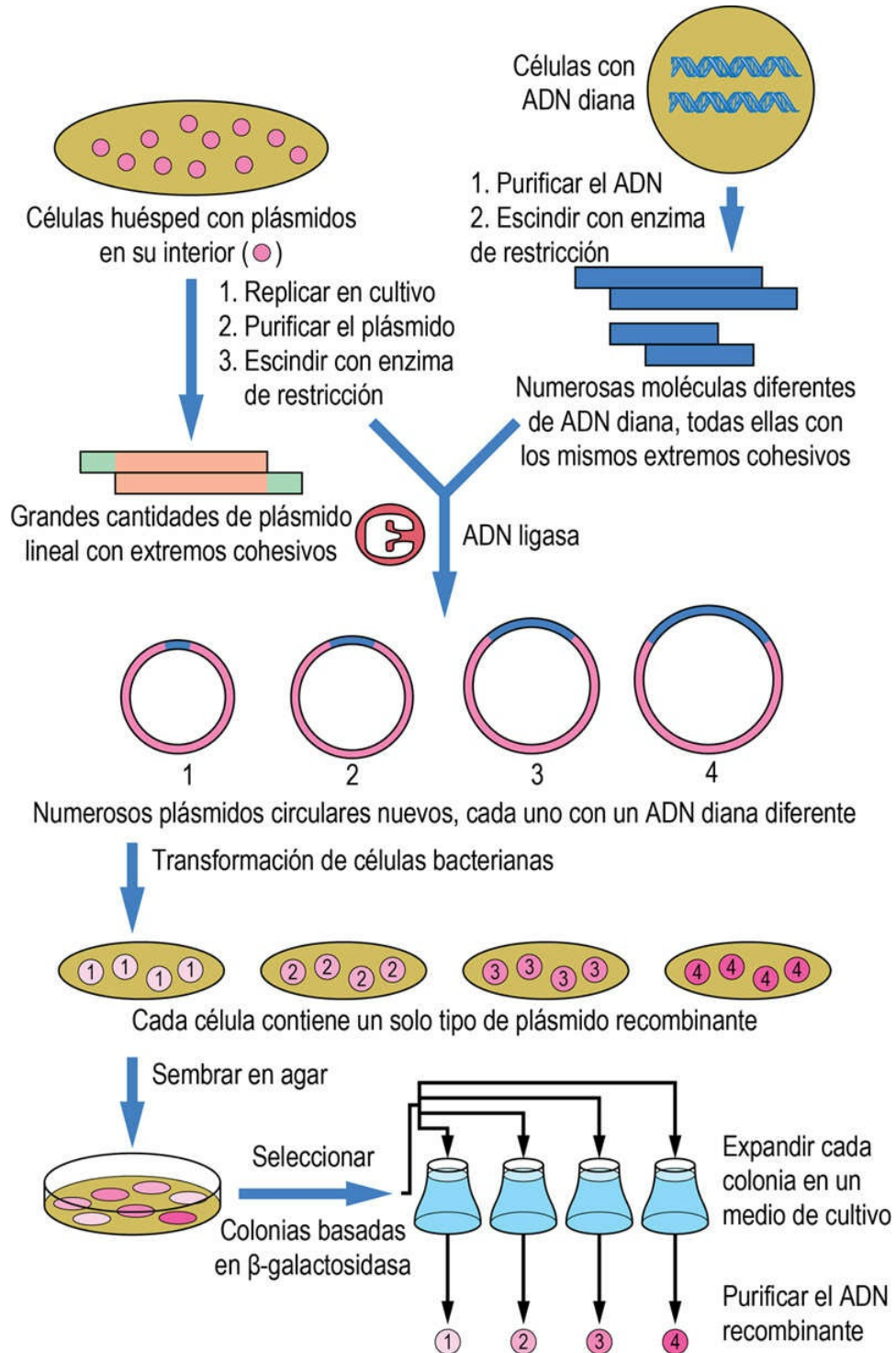


FIG. 20.15 Clonación de ADN en células.

Ejemplo de clonación de ADN genómico mediante células bacterianas. En general, cada bacteria transformada captará una sola molécula de plásmido. Por tanto, cada colonia de bacterias contendrá muchas copias idénticas de un solo ADN recombinante específico.

El siguiente paso es el crecimiento de la célula bacteriana en un medio de cultivo; la proteína diana se recupera tras la lisis de las células. Otra alternativa es que el plásmido codifique una proteína con una secuencia señal para que sea secretada al medio; la secuencia señal se eliminaría posteriormente.

Esta tecnología para producir proteínas terapéuticas conlleva un complicado proceso de numerosas etapas que en muchas ocasiones se encuentra protegido por el secreto industrial. Por ejemplo, para la síntesis de insulina recombinante en bacterias (v. cuadro de Conceptos clínicos) no se utiliza ningún gen ni ARNm para la secuencia de la insulina, sino que se sintetiza como proinsulina, que después se procesa en las células β del páncreas para obtener la hormona segregada (v. [cap. 31](#)). La síntesis de insulina humana en un sistema bacteriano podría conllevar la incorporación del gen de la proinsulina en un plásmido, su transformación en un huésped bacteriano, la síntesis de proinsulina, la formación espontánea de enlaces disulfuro cruzados, el procesamiento por las endopeptidasas para eliminar el péptido C, y por último el plegamiento para obtener la molécula activa de insulina. El procesamiento proteolítico podría tener lugar en la célula o después de aislar la proinsulina; el procesamiento intracelular precisaría la codificación de la proteasa en el plásmido bacteriano. Pueden idearse otras estrategias, como la síntesis de las cadenas A y B en huéspedes bacterianos distintos, tras lo cual tendría lugar su asociación extracelular para obtener la hormona activa. También se podría diseñar una proteína que fuese segregada por la célula bacteriana para después procesarla *ex vivo* con el fin de eliminar la secuencia secretora y el péptido C.

Tendencias futuras

La clonación de ADN es un área de la investigación biomédica y de la medicina moderna que experimenta una rápida evolución. Se trata de la metodología básica para la producción de organismos modificados genéticamente (OMG), como productos agrícolas y animales transgénicos y con genes inactivados. Los sistemas de expresión eucariotas más sofisticados, como células tumorales humanas, huevos

de gallina y células vegetales, se utilizan en la actualidad de forma habitual para producir proteínas terapéuticas. En algunos casos, estas células están diseñadas mediante ingeniería para contener enzimas de procesamiento específicas (p. ej., glucosiltransferasas) para la modificación postraduccional de la proteína. La β -glucosidasa empleada en el tratamiento enzimático sustitutivo de la enfermedad de Gaucher (v. [cap. 18](#)) se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) obtenidas por bioingeniería. La enzima segregada por estas células contiene una manosa-6-fosfato que actúa como señal, de forma que es captada por los lisosomas tras su inyección intravenosa. También se pueden sintetizar proteínas *humanizadas* en células murinas, que posteriormente son procesadas por glucosidasas y/o glucosiltransferasas para obtener una proteína con las modificaciones postraduccionales adecuadas para su uso en plasma o células humanas. En un futuro no muy lejano, tal vez sea posible sortear todos estos pasos gracias a la terapia génica, es decir, incorporando el gen de interés directamente en las células humanas pertinentes mediante vectores víricos.

Es preciso señalar que parte del excesivo optimismo provocado por el Proyecto Genoma Humano y la proclamación de que este importante logro, completado en 2003, aclararía rápidamente los mecanismos patogénicos (y, por tanto, posibles objetivos terapéuticos) de la enfermedad se están retrasando después de casi 15 años. Se hizo demasiado hincapié en la biología molecular sin tener en cuenta que la expresión de proteínas, las interacciones, los flujos y el metabolismo van más allá de una secuencia de codificación lineal. Por eso ahora el interés se centra en el proteoma, el lipidoma, el metaboloma, etc., así como en el uso de la biología de sistemas para interpretar el torrente de datos obtenidos de estos experimentos.



Conceptos clínicos

Producción de proteínas recombinantes: insulina

Una niña de 13 años fue hospitalizada por deshidratación, vómitos y pérdida de peso. Presentaba un valor de glucemia de 19,1 mmol/l

(344 mg/dl) y cetonuria. Se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Se inició el tratamiento con insulina humana recombinante y rehidratación, y experimentó una rápida mejoría.

Comentario

Antes de la aparición de la tecnología de ADN recombinante, el tratamiento con insulina precisaba utilizar insulinas de origen animal, casi siempre porcino o bovino, con una estructura química parecida a la insulina humana, aunque no idéntica. A consecuencia de estas diferencias, las insulinas animales provocaban la formación de anticuerpos que reducían su eficacia y que podían dar lugar a fracasos terapéuticos.

La insulina fue la primera molécula humana de importancia clínica que se produjo mediante tecnología de ADN recombinante. Después de clonar el gen de la insulina humana, se pudo producir insulina humana pura a gran escala mediante la inserción del gen clonado en un sistema de amplificación celular. Se producen grandes cantidades de copias del gen de la insulina que posteriormente se expresan en bacterias o levaduras; la insulina purificada resultante se comercializa para el tratamiento de pacientes diabéticos. De esta forma, la insulina humana recombinante ha sustituido en gran medida a la insulina de origen animal en el tratamiento de la diabetes. Otros péptidos humanos recombinantes importantes que se utilizan en la práctica clínica son la hormona del crecimiento, la eritropoyetina y la hormona paratiroidea.



Conceptos avanzados

Sistemas de vectores para clonar grandes fragmentos de ADN

Un aspecto esencial de la tecnología de ADN recombinante es el tamaño del ADN diana. Los plásmidos bacterianos convencionales, aunque permiten trabajar de una forma cómoda, se encuentran limitados por el tamaño del inserto que pueden aceptar, que por lo general es de 1 a 2 kb (unos 600 aminoácidos, correspondientes a una

proteína de 75.000 kDa), con un límite superior de 5-10 kb. Algunos vectores plásmidos modificados, llamados **cósmidos**, aceptan fragmentos mayores, de hasta de 20 kb. Otro vector de uso frecuente capaz de aceptar fragmentos de ADN de mayor tamaño es el **bacteriófago lambda** (fago λ). Esta partícula vírica contiene un genoma de ADN bicatenario empaquetado con una cubierta proteica. El fago λ es capaz de infectar células de *Escherichia coli* con una elevada eficiencia, introduciendo su ADN en la bacteria. La infección conduce a la replicación del ADN del virus y a la síntesis de nuevas partículas víricas, que posteriormente lisan la célula huésped e infectan las células próximas, donde se repite el proceso. Posteriormente se vuelve a aislar el ADN vírico para obtener el ADN recombinante.

También se pueden clonar insertos mayores mediante el uso de cromosomas modificados de bacterias (**cromosomas artificiales bacterianos [BAC]**) o levaduras (**cromosomas artificiales de levaduras [YAC]**). Estos vectores admiten fragmentos de ADN de hasta 1-2 Mb. Los BAC han desempeñado un papel especialmente importante en la elaboración de la secuencia del genoma humano.

Aprendizaje activo

1. Varias organizaciones ofrecen realizar análisis de ADN para investigaciones genealógicas. ¿Qué tipos de análisis se realizan? ¿En qué se diferencia el análisis del ADN masculino del femenino? ¿Por qué?
2. Comentar los usos de los RFLP y los SNP en el asesoramiento genético y en medicina forense.
3. Repasar la gama de monoterapias y politerapias actualmente utilizadas en el tratamiento del VIH/SIDA.

Resumen

- El genoma humano está formado por ADN, un polímero helicoidal de desoxirribonucleótidos dispuestos en doble hebra y en sentido antiparalelo, estabilizado por enlaces de hidrógeno entre bases complementarias.
- El ADN está empaquetado en el cromosoma formando una estructura condensada y muy organizada conocida como cromatina.
- La replicación del ADN es un proceso complejo y sometido a una rigurosa regulación. La información genética se replica mediante un mecanismo semiconservador en el que ambas hebras progenitoras se separan y actúan como moldes para el ADN hijo.
- El ADN es fundamentalmente el único polímero del organismo que tras una modificación química o biológica no es degradado, sino reparado. Por regla general, los mecanismos de reparación implican la escisión de las bases modificadas y su posterior sustitución utilizando como molde la hebra de ADN no modificada.
- La tecnología de ADN recombinante emplea técnicas de escisión, hibridación y clonación del ADN que tienen utilidad para el diagnóstico de enfermedades genéticas y para producir proteínas humanas con las que tratar diversas enfermedades.

Lecturas recomendadas

- Baeshen NA, Baeshen MN, Sheikh A, et al. Cell factories for insulin production. *Microbial Cell Factories*. 2014;13:141.
- Brázda V, Coufal J. Recognition of local DNA structures by p53 protein. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:375.
- Mukherjee S. *The gene: An intimate history*. New York, NY: Simon & Schuster; 2016.
- Nieto Moreno N, Giono LE, Cambindo Botto AE, et al. Chromatin, DNA structure and alternative splicing. *FEBS Letters*. 2015;589:3370–3378.
- Sanchez-Garcia L, Martín L, Mangues R, et al. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: A 2015 update. *Microbial Cell Factories*. 2016;15:33.
- Stryjewska A, Kiepusa K, Librowski T, et al. Biotechnology and genetic engineering in new drug development. Part I. DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacological Reports*. 2013;65:1075–1085.
- Travers A, Muskhelishvili G. DNA structure and function. *The FEBS Journal*. 2015;282:2279–2295.
- Travers AA, Muskhelishvili G, Thompson JM. DNA information: From digital code to analogue structure. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*. 2012;370:2960–2986.
- Venter JC. Genome sequencing anniversary: The human genome at 10 – successes and challenges. *Science*. 2011;331:546–547.
- Watson JD. *The double helix: A personal account of the discovery of the structure of DNA*. New York, NY: W. W. Norton; 1980.

Páginas web de interés

Estructura del ADN:

<http://www.chemguide.co.uk/organicprops/aminoacids/dna1.html>

El descubrimiento de Watson y Crick, Nature:

<http://www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397>

Codificación de la información biológica, Nature:

<http://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-is-a-structure-that-encodes-biological-6493050>

Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano:

<https://www.genome.gov/11006943/human-genome-project-completion-frequently-asked-questions/>

Sondas de hibridación:

<http://www.biogene.com/ApplicationNotes/Analysis/Application/H>

Clonación del ADN:

<https://www.khanacademy.org/science/biology/biotech-dna-technology/dna-cloning-tutorial/a/overview-dna-cloning>

Centro de aprendizaje sobre el ADN:

<https://www.dnalc.org/resources/animations/cloning101.html>

Abreviaturas

8-oxoG 8-oxo-2'-desoxiguanosina

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

RFLP Polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción

SNP Polimorfismo de un solo nucleótido

XP Xeroderma pigmentoso

CAPÍTULO 21

Ácido ribonucleico

Robert W. Thornburg

Resumen

Los ARN son esenciales para la producción de proteínas a partir del genoma. Los ARNm son copias de trabajo del genoma, los ARNr actúan como el núcleo estructural y biosintético del ribosoma, y los ARNt proporcionan un mecanismo para convertir la secuencia de nucleótidos del genoma en la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Todos los tipos de ARN deben ser procesados tras su síntesis. Este procesamiento tiene lugar por medio de complejos moleculares que contienen ARN guía, que dirige a las enzimas procesadoras para completar la maduración del ARN. Además, recientemente ha aparecido un nuevo campo de regulación génica por medio de pequeños fragmentos de ARN (miARN y ARNsi), que ha dado lugar a un rápido aumento de los conocimientos sobre los sutiles matices de la regulación génica. El uso de estos pequeños ARN con fines terapéuticos ofrece nuevas oportunidades para regular la expresión génica de las enfermedades.

Palabras clave

Ácido ribonucleico

ADN complementario

α -amanitina

Argonauta

ARN complementario

ARN de transferencia

ARN mensajero

ARN pequeño de interferencia

ARN policistrónico

ARN polimerasa

ARN ribosómico

Brazo aceptor

Bucle anticodón

Bucle en horquilla

Cadena antisentido (molde)

Caja TATA

Caperuza 5'

Cola de poli(A)

Complejo de silenciamiento inducido por ARN

Editosoma

Empalme alternativo

Espliceosoma

Estructura en hoja de trébol

Estructura en lazo

Exón

Interferencia por ARN

Intrón

Marco abierto de lectura
7-metilguanidina
Micro-ARN
Mutación de desfase de lectura
Potenciador
Procesoma
Promotor
Ribozima
Secuencia de activación proximal
snoARN
snoRNP
Topoisomerasa

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Identificar los principales tipos de ARN celular y su función.
- Describir los principales pasos del proceso de transcripción de una molécula de ARN.
- Explicar la función de los diferentes tipos de ARN polimerasas.

- Describir las principales diferencias entre el ARNm de las células procariotas y eucariotas.
 - Describir los distintos sucesos de procesamiento y de corte y empalme que tienen lugar durante la síntesis de los ARNm de los organismos eucariotas.
 - Explicar cómo los ARN pequeños regulan la expresión del ARNm.
-

Introducción

La transcripción se define como la síntesis de una molécula de ácido ribonucleico (ARN) utilizando como molde el ácido desoxirribonucleico (ADN)

La transcripción es la serie de procesos enzimáticos que originan la transferencia de la información genética almacenada en el ADN de doble hebra en una molécula de ARN monohebra. Hay tres clases principales de moléculas de ARN que participan en la conversión de la secuencia de nucleótidos del genoma en la secuencia de aminoácidos de las proteínas: ARN ribosómico (ARNr), ARN de transferencia (ARNt) y ARN mensajero (ARNm). Además, recientemente se ha descrito una clase de ARN pequeños que actúan en los complejos proteína-ARN dedicados a unir, escindir o editar otros ARNm con el fin de alterar la expresión génica en el interior de las células. Cada una de las clases principales de ARN tiene un tamaño y una función característicos ([tabla 21.1](#)), descritos por su velocidad de sedimentación en una ultracentrifugación (S, unidades Svedberg) o por su número de bases (nt, nucleótidos, o kb, kilobases). Los procariotas poseen las mismas clases principales de ARN que los eucariotas, pero sus tamaños y características estructurales son diferentes:

- Mientras que el ARN ribosómico (ARNr) de los procariotas está formado por tres tamaños diferentes de ARN, el ARNr de los eucariotas puede tener hasta cuatro tamaños. Estos ARN interactúan entre sí, así como con las proteínas, para formar un **ribosoma** (la maquinaria básica en la que ocurre la síntesis de proteínas).
- Los ARN de transferencia (ARNt) miden 65-110 nt de largo; funcionan como transportadores de aminoácidos y como moléculas de reconocimiento que identifican la secuencia de nucleótidos del ARNm y traducen esa secuencia en la

secuencia de aminoácidos.

- Los ARN mensajeros (ARNm) representan la clase más heterogénea de los ARN que se encuentran en las células. El tamaño del ARNm varía de 500 nt hasta aproximadamente 6 kb (algunos ARNm poco frecuentes, pero muy importantes, tienen un tamaño mayor de 100 kb). Los ARNm son portadores de información genética, definen la secuencia de las proteínas de la célula. Son la «copia de trabajo» del genoma.

Tabla 21.1

Clases generales de ARN

ARN	Tamaño y longitud	Porcentaje del ARN celular total	Función
ARNr	28 S, 18 S, 5,8 S, 5 S (23 S, 16 S, 5 S)*	80	Interacción para formar ribosomas
ARNt	65-110 nt	15	Adaptador
ARNm	0,5-6 + kb	5	Dirige las síntesis de proteínas celulares

kb, kilobases; nt, nucleótidos; S, unidades Svedberg.

* Tamaño del ARNr en las células procariontas.

Para explicar la compleja serie de sucesos que lleva a la producción de estas tres clases principales de ARN este capítulo se ha dividido en cinco secciones. La primera sección trata de la estructura de las principales clases de ARN y de los pasos relacionados con su formación. La segunda sección describe las principales enzimas relacionadas con la transcripción. En la tercera sección se describen los tres pasos (inicio, elongación y terminación) requeridos para producir un ARNm activo. En la cuarta sección se describen las modificaciones que se hacen en los productos primarios de la transcripción (procesado postranscripcional). En la última sección se describe el área de reciente aparición de los micro-ARN, cuya función consiste en regular la expresión génica en el ARN.

Anatomía molecular de las moléculas de ácido ribonucleico

A diferencia del ADN, los ARN tienen una sola hebra y contienen uracilo en lugar de timina

Los ARN producidos por las células tanto procariotas como eucariotas son moléculas de una sola hebra formadas por los nucleótidos adenina, guanina, citosina y uracilo, enlazados entre sí mediante enlaces fosfodiéster. El comienzo de una molécula de ARN se conoce como su extremo 5', y el final es el extremo 3'. Aun cuando los ARN tienen una sola hebra, se pliegan sobre sí mismos para formar estructuras secundarias en doble hélice que son importantes para su función. Estas estructuras secundarias, conocidas como **estructuras en horquilla** (fig. 21.1), se forman por el apareamiento intramolecular de bases que se da entre nucleótidos complementarios de una molécula de ARN.

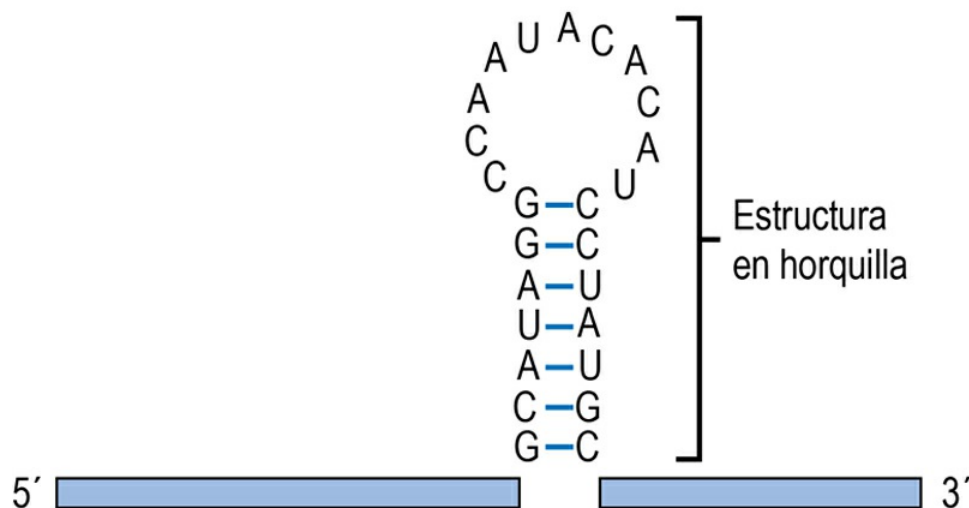


FIG. 21.1 Estructura en horquilla del ARN.

El ARN (y el ADN) puede formar unas estructuras secundarias denominadas «horquillas». Estas estructuras aparecen cuando las bases complementarias de un ARN monohebra establecen enlaces de hidrógeno y forman pares de bases. Las horquillas son importantes en

la regulación de la transcripción tanto en las células procariotas como en las eucariotas.

ARNr: el ARN ribosómico

Los ARNr de los eucariotas se sintetizan en forma de un solo transcrito de ARN con un tamaño de unas 13 kb (45 S). Este transcrito primario de gran tamaño es procesado en unos ARN de 28 S, 18 S, 5,8 S y 5 S (aproximadamente 3 kb, 1,5 kb, 160 nt y 120 nt, respectivamente) (v. [tabla 21.1](#)). Los ARN de 28 S, 5,8 S y 5 S se asocian con las proteínas ribosómicas y forman la subunidad ribosómica grande. En cambio, el ARN de 18 S se asocia con un conjunto de proteínas ribosómicas diferentes para formar la subunidad ribosómica pequeña ([tabla 21.2](#)). La subunidad ribosómica grande, con su ARN y sus proteínas, tiene un tamaño característico de 60 S; la subunidad ribosómica pequeña tiene un tamaño de 40 S. Estas dos subunidades interactúan y forman un ribosoma funcional de 80 S (v. [cap. 22](#)). Los ARN de los procariotas interactúan de un modo parecido para formar subunidades ribosómicas de un tamaño ligeramente inferior, lo que refleja la diferencia en el tamaño de los transcritos de ARNr procariotas y eucariotas (v. [tabla 21.2](#)).

Tabla 21.2

ARNr y ribosomas

Tipo celular	ARNr	Subunidad	Tamaño	Ribosoma intacto
Procariota	23 S, 5 S*	Grande	50 S	70 S
	16 S	Pequeña	30 S	
Eucariota	28 S, 5,8 S, 5 S	Grande	60 S	80 S
	18 S	Pequeña	40 S	

S, unidades Svedberg.

* Tamaño del ARNr en células.

ARNt: el trébol molecular

Los ARNt de los procariotas y de los eucariotas son similares tanto en tamaño como en estructura. Muestran una extensa estructura secundaria y contienen varios **ribonucleótidos modificados** que derivan de los 4 ribonucleótidos normales. Todos los ARNt presentan un plegamiento similar, con 4 bucles distintos que se han descrito como **estructura en hoja de trébol** (fig. 21.2A); sin embargo, la radiocristalografía de los ARNt demuestra que la verdadera estructura del trébol plegado corresponde a una molécula en forma de L (v. fig. 21.2B). El bucle D contiene varias bases modificadas, incluidas citosina metilada y dihidrouridina (de esta base procede el nombre del lazo D). El **bucle anticodón** es la estructura responsable del reconocimiento del codón complementario de una molécula de ARNm: la interacción específica de un anticodón del ARNt con el codón apropiado en el ARNm se debe a un apareamiento de bases entre estas dos secuencias de trinucleótidos complementarios. Aunque en la mayor parte de los ARNt existe asimismo un bucle variable de 3-21 nt de largo, no se conoce su función. Finalmente, existe también un bucle T ψ C, que contiene una base modificada, la pseudouridina (ψ). Otra estructura importante que se encuentra en todas las moléculas de ARNt es el **brazo aceptor**. Esta estructura está formada por el apareamiento de bases entre los nucleótidos en cada extremo del ARNt. Las últimas tres bases del extremo 3' quedan sin aparear y presentan siempre la misma secuencia: 5'-CCA-3'. El aminoácido que se incorpora a la proteína se une al extremo 3' del brazo aceptor mediante un enlace éster entre el grupo 3'-hidroxilo de la adenosina terminal del ARNt y el grupo carboxilo del aminoácido (v. cap. 22).

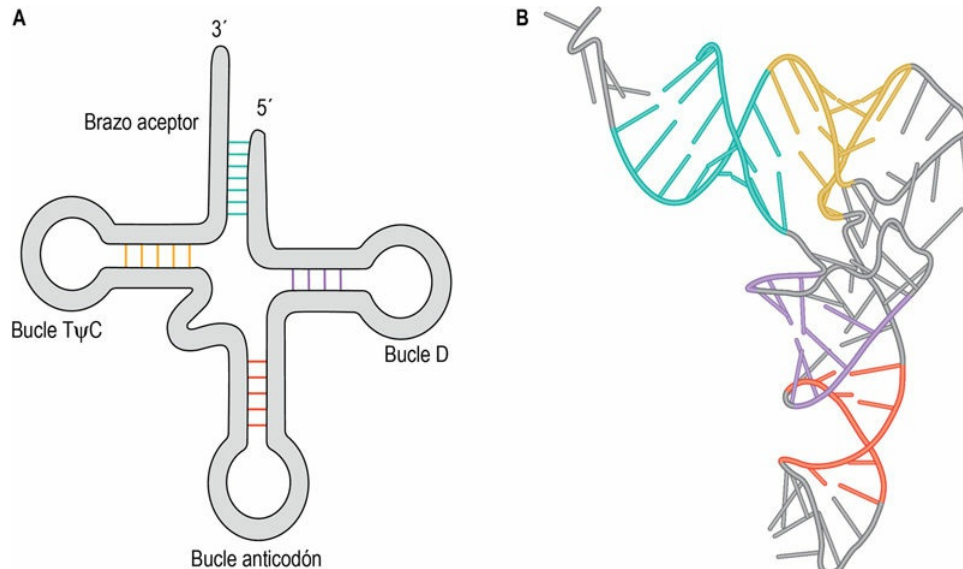


FIG. 21.2 Estructura de una molécula de ARNt.

(A) La molécula prototípica de ARNt consta de tres estructuras en horquilla, indicadas como bucle T ψ C, bucle anticodón y bucle D. La estructura tridimensional de la molécula se genera por el apareamiento de bases complementarias entre los nucleótidos en un único ARN.

Todos los ARNt tienen esta estructura básica. (B) Análisis radiocristalográfico de un ARNt, en el que se aprecia la estructura plegada en forma de L de la molécula, incluido el apareamiento de bases que mantiene la estructura unida. Los colores de los bucles que aparecen en la imagen A se han mantenido en la estructura plegada de la imagen B.

ARNm: los ARNm de las células eucariotas y procariotas presentan diferencias considerables en su estructura y procesamiento

Las células procariotas y eucariotas tienen unos ciclos vitales muy diferentes. En consecuencia, no resulta sorprendente que existan diferencias en las estructuras de sus genes, en sus mecanismos de transcripción y en las estructuras de sus ARNm. De hecho, podemos explotar esas diferencias utilizando nuevos antibióticos inhibidores que se dirigen específicamente a algunas partes del ciclo vital procariota que le son exclusivas. Dado que existen varias diferencias importantes entre los ARNm de las células procariotas y eucariotas, se comentarán en las secciones siguientes. Brevemente, estas diferencias son:

- Las unidades transcripcionales poseen estructuras diferentes: el ARNm procariota es policistrónico y el ARNm eucariota es monocistrónico (fig. 21.3).
- Compartimentalización de la transcripción y traducción: las células procariotas sintetizan el ARN y las proteínas en un solo compartimento, el citoplasma; las células eucariotas separan ambos procesos en el núcleo y el citoplasma.
- Protección en sus extremos 5' y 3': los extremos del ARNm procariota están desnudos; el ARNm eucariota está protegido por una caperuza 5' y una cola de poli(A) 3'.
- Procesamiento del ARNm: el ARNm de las células procariotas no se procesa, mientras que el ARNm eucariota contiene intrones que son eliminados.

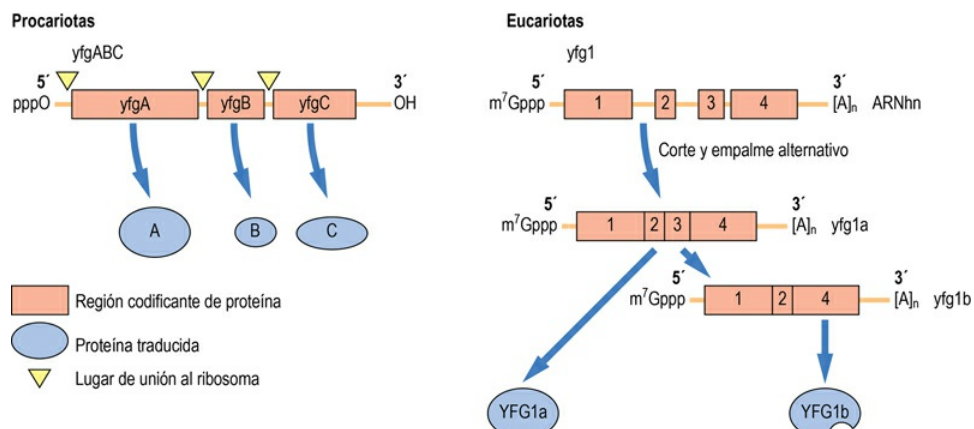


FIG. 21.3 Estructuras prototípicas de los ARNm de los procariotas (policistrónicos) y de los eucariotas.

Los ARNm procariotas presentan extremos desnudos (trifosfato en el extremo 5' e hidroxilo en el extremo 3'). Los rectángulos indican las porciones del ARNm que codifican una proteína. Los triángulos invertidos indican la localización de los lugares de unión al ribosoma. Los tres genes del cistron procariota se traducen en tres proteínas diferentes. Otros cistrones procariotas pueden codificar hasta 10 proteínas distintas en un solo ARNm. Los transcritos nacientes de ARNm eucariotas (**ARN heterogéneo nuclear, ARNhn**) contienen tanto exones (*cuadros*) como intrones (*líneas*). Los ARNm eucariotas están protegidos por una caperuza formada por el nucleótido 7-metilguanina (m⁷Gppp) en el extremo 5' y una cola de poli(A) ([A]_n) en el extremo 3' del ARNm. Después del corte y empalme, el ARNm maduro consta solo de exones más las UTR 5' y 3'. Los ARNm

generados mediante cortes y empalmes alternativos se traducen en isoformas proteicas diferentes. *yfg*, su gen favorito; UTR, regiones no traducidas.

Una diferencia fundamental entre los ARNm procariota y eucariota está relacionada con la estructura de la unidad de transcripción. Las unidades transcripcionales de las células procariotas son por lo general policistrónicas y contienen regiones codificantes de varias proteínas (v. [fig. 21.3](#)), mientras que en las eucariotas generalmente cada unidad transcripcional codifica para una única proteína. El **ARNm policistrónico** de las células procariotas posee codones individuales de inicio y parada al comienzo y al final de cada **marco abierto de lectura**, es decir, de la secuencia del ARNm que especifica la secuencia de la cadena polipeptídica. Inmediatamente después de cada codón de parada hay otro lugar de unión al ribosoma y un lugar de inicio de la traducción que corresponde al siguiente marco abierto de lectura. En algunos casos se pueden sintetizar varias proteínas a partir de un solo transcrito de un gen eucariota mediante un **desfase de lectura**, en el que unos sitios de inicio alternativos producen distintos marcos abiertos de lectura y diferentes proteínas.

Una segunda diferencia importante entre los ARNm procariota y eucariota es la compartimentalización de la transcripción y la traducción. Como las células procariotas carecen de núcleo, la transcripción y la traducción están estrechamente acopladas en el citoplasma; de hecho, la traducción por el extremo 5' del ARNm se inicia normalmente antes de que la transcripción por el extremo 3' haya finalizado. Al acoplar ambos procesos, las células procariotas consiguen una mayor velocidad de expresión de las proteínas. Esto concuerda con sus ciclos vitales relativamente breves. Por el contrario, las células eucariotas separan la transcripción en el núcleo de la traducción en el citoplasma. Aunque esta organización aumenta el tiempo de respuesta de la producción de proteínas, permite un control más sutil de la expresión proteica.

El procesamiento postranscripcional del ARNm también es significativamente diferente entre las células procariotas y eucariotas. Por su importancia, esas diferencias se describen con más detalle en la

sección que trata sobre el procesamiento postranscripcional del ARN. En pocas palabras, las células eucariotas protegen los extremos 5' y 3' del ARNm añadiendo unas estructuras moleculares específicas (**caperuza 5'** y cola de **poli[A]**), con lo que se incrementa la vida media del ARNm. Los genes eucariotas también contienen intrones, secuencias que interrumpen los transcritos nacientes y que deben eliminarse para producir el ARNm maduro.

Polimerasas del ácido ribonucleico

Las ARN polimerasas transcriben segmentos definidos de ADN en ARN con un alto grado de selectividad y especificidad

Las enzimas responsables de la síntesis del ARN se denominan ARN polimerasas (ARNPol). Al contrario que las ADN polimerasas (v. [cap. 20](#)), las ARN polimerasas no necesitan un cebador para iniciar la síntesis del ARN. Las ARN polimerasas están formadas por dos subunidades de alto peso molecular y por muchas subunidades más pequeñas; todas ellas son necesarias para que tenga lugar una transcripción precisa. Las células procariotas contienen una única ARN polimerasa que sintetiza todos los ARN. Sin embargo, las células eucariotas contienen tres ARN polimerasas diferentes, denominadas I, II y III.

Cada polimerasa eucariota se especializa en la transcripción de una clase de ARN

- La ARNPol I transcribe el ARN ribosómico. Todos los ARNr se producen a partir de una única unidad transcripcional, que posteriormente es procesada para producir los ARNr de 28 S, 18 S, 5,8 S y 5 S.
- La ARNPol II transcribe la mayoría de los genes en la célula eucariota, incluidos todos los genes que generan ARNm y que dan lugar a proteínas. La ARNPol II es extraordinariamente sensible a la α -amanitina, un inhibidor de la transcripción potente y tóxico que se encuentra en algunas setas venenosas. La ARNPol también transcribe los ARN no codificantes que originan los micro-ARN (como se comenta más adelante en este mismo capítulo).
- La ARNPol III transcribe la mayoría de los ARN pequeños, incluidos los ARNt.

Ácido ribonucleico mensajero: transcripción

La transcripción es un proceso dinámico que implica la interacción de enzimas y ADN para producir una molécula de ARN

Es conveniente dividir la transcripción en 3 etapas: inicio, elongación y terminación. Se puede aprender mucho sobre la etapa de inicio a partir de la estructura de la ARNPol de levaduras. Esta enzima consta de un núcleo de 12 subunidades, y su estructura constituye un excelente modelo de la enzima en el ser humano. Alterna dos conformaciones distintas, la primera de las cuales es una forma abierta con una forma semejante a una mano cóncava, con una hendidura que une la molécula de ADN y sus factores de transcripción asociados cerca del punto de inicio de la transcripción. Después de la fusión y disociación del dúplex de ADN unido, el complejo experimenta un profundo cambio conformacional que cierra la hendidura, formando una pinza alrededor de la **cadena antisentido** o **molde de la hebra** de ADN. La hebra de sentido (no el molde) no se une. A continuación, una proteína específica (*rbp4/7*) se une a la base de la pinza, bloqueándola en su estado cerrado, capacitándola así para efectuar la elongación del transcrito. Durante la elongación, la enzima ARNPol II avanza siguiendo la cadena antisentido o molde, produciendo un **ARN complementario** que es idéntico a la cadena sentido de ADN (fig. 21.4), excepto por la sustitución de uracilo en el ARN en lugar de la timina del ADN. La ARNPol II de levaduras también es un buen modelo para explicar la función de las enzimas ARNPol I y III, ya que las subunidades del núcleo son comunes entre las distintas enzimas.

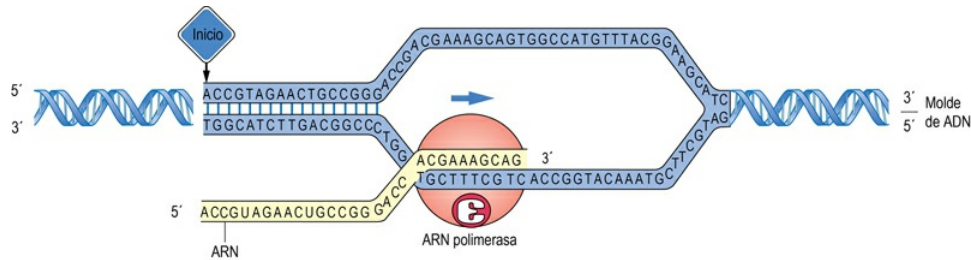


FIG. 21.4 Transcripción.

La transcripción consiste en la síntesis de un ARN por una ARN polimerasa utilizando ADN como molde. La holoenzima ARN polimerasa utiliza la cadena antisentido de ADN para dirigir la síntesis de una molécula de ARN complementaria a dicha cadena.

La ARNPol bacteriana es similar al complejo enzimático de las células eucariotas, excepto en que la enzima bacteriana contiene menos subunidades y, a diferencia de la enzima eucariota, solo necesita un único factor de transcripción general (factor α) para reconocer el promotor y reclutar la ARN polimerasa para iniciar la transcripción.



Conceptos clínicos

Envenenamiento por amanitina: recolectar la seta equivocada

Una mujer, por lo demás sana, acude al servicio de urgencias a primera hora de la mañana con náuseas intensas, dolor cólico abdominal y diarrea abundante. Sus constantes vitales indican taquicardia y la piel ha perdido turgencia por la deshidratación. Mientras se obtiene la anamnesis, explica que sus síntomas comenzaron bruscamente, unas 6 horas después de cenar. Ante la sospecha de intoxicación alimentaria, se pidió a la paciente que recordara todo lo que había comido en las últimas 24 horas. Dijo que había cenado setas que había recogido durante un paseo que había dado por el bosque. Se inicia una administración intensiva de líquidos y electrolitos para reponer las pérdidas y se administra carbón activado para absorber las toxinas residuales o circulantes del tubo digestivo. La paciente parece estabilizarse en las siguientes

24 horas y está alerta, pero letárgica, y su piel comienza a adquirir un color amarillento. La analítica muestra descenso de la glucemia, elevación de aminotransferasas séricas y prolongación del tiempo de protrombina, todo ello indicativo de lesión hepática. Las concentraciones de amilasa y lipasa son normales, lo que indica la ausencia de afección pancreática, y el análisis de orina no indica afección renal. El médico consulta con un gastroenterólogo, que aconseja aumentar la vigilancia de la función hepatorenal y continuar con la reposición intensiva de líquidos y electrolitos. Después de 5 días, la paciente se recupera. ¿Cuál es el fundamento bioquímico de la enfermedad de esta paciente?

Comentario

El 95% de los casos mortales por consumo de setas en Estados Unidos se asocia a la ingesta de setas del género *Amanita*. Estas especies producen una toxina, α -amanitina, que se une a la ARNPol II e inhibe su función. Las primeras células que se enfrentan a la toxina son las que recubren el tubo digestivo. Incapaces de sintetizar nuevo ARNm, mueren y ocasionan los problemas gastrointestinales agudos. La insuficiencia hepática es una complicación grave de la ingesta de α -amanitina debido a la inducción de apoptosis en los hepatocitos. La ictericia y las pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, concentraciones de aminotransferasas y tiempo de protrombina) indican el grado de afección hepática (v. cap. 34). La mayoría de las exposiciones accidentales a setas ocurren en niños menores de 6 años de edad, que, debido a su tamaño, absorben una dosis de toxina mayor por kilo de peso corporal. En cambio, incluso en los adultos, la ingesta de una sola seta *A. phalloides* puede ser mortal. La mortalidad varía entre el 10% y el 20% de todos los pacientes. No existe ningún antídoto específico para la amatoxina, aunque dosis altas de penicilina G desplazan a la amanitina de las proteínas plasmáticas circulantes, favoreciendo de este modo su excreción.

Inicio

El inicio de la transcripción comienza con la interacción de la ARN polimerasa con el ADN en una localización específica

Como la mayor parte del ADN genómico no codifica proteínas, es fundamental identificar los lugares de inicio de la transcripción para obtener los ARNm deseados. Unas secuencias en concreto, las denominadas secuencias promotoras, reclutan la ARN polimerasa hacia el lugar de inicio de la transcripción (fig. 21.5). Los promotores están generalmente localizados delante (secuencia ascendente) del gen que ha de transcribirse (v. cap. 23). No obstante, los promotores de la ARN polimerasa III se localizan dentro del propio gen.

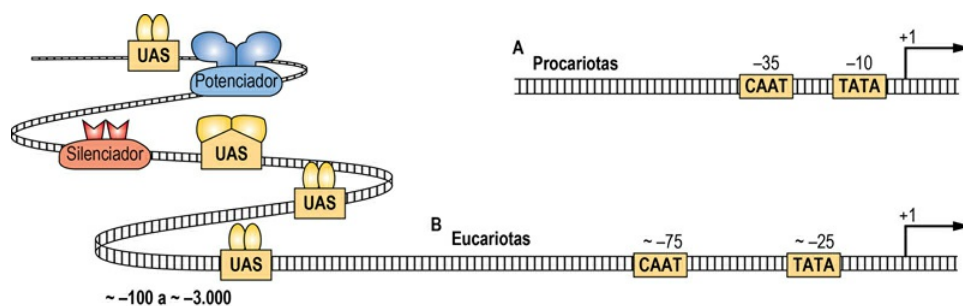


FIG. 21.5 Promotores procariotas y eucariotas.

(A) Los promotores procariotas contienen una caja TATA a unos 10 nt del punto de inicio de la transcripción (+1) y una caja CAAT a unos 35 nt en dirección 5' a partir del sitio +1. (B) Los promotores eucariotas también cuentan con cajas TATA y CAAT (ligeramente distintas de las cajas de los procariotas); sin embargo, estas cajas se encuentran desplazadas en dirección 5' con respecto a las posiciones de las cajas en los procariotas. Más lejos en dirección proximal con respecto al promotor principal se encuentra una serie de elementos reguladores. Estos elementos pueden variar de un promotor a otro y pueden contener secuencias de activación proximal (UAS) que son reconocidas por uno o varios factores de transcripción. Además, los potenciadores y los silenciadores de la transcripción reconocen elementos específicos que pueden existir en los promotores eucariotas (v. cap. 23).

Los genes procariotas contienen promotores sencillos, que son ricos en adenina (A) y timina (T). La presencia de esos nucleótidos facilita la separación de las dos cadenas de ADN, ya que los puentes de

hidrógeno entre los pares de bases A-T son más débiles que entre los pares G-C. Las comparaciones entre un gran número de promotores procariotas han permitido identificar dos regiones comunes conservadas, que se sitúan aproximadamente entre 10 nt y 35 nt en la cadena ascendente desde el lugar de inicio de la transcripción (v. [fig. 21.5](#)). La secuencia -10 se conoce como **caja TATA**. Esta secuencia se une al factor de transcripción procariota general (factor σ), que interacciona con la ARN polimerasa y la recluta hacia el promotor. Los promotores más fuertes tienden a mostrar una secuencia que concuerda con una secuencia consenso, mientras que las secuencias de los promotores más débiles difieren de la secuencia consenso y la unión entre la ARN polimerasa y el factor σ es más débil, por lo que muestran un menor grado de transcripción.

En los promotores de la ARNPol II de las células eucariotas, los **elementos reguladores** (secuencias pequeñas y específicas de ADN), denominados **secuencias de activación proximales (UAS)**, potenciadoras, represoras y cajas CAATT y TATA, están dispersos a lo largo de varios cientos o miles de nucleótidos. Cada factor de transcripción (activador o represor) reconoce esas UAS y se une a ellas. El control del inicio y la regulación de la expresión génica se exponen con más detalle en el [capítulo 22](#).

Elongación

La elongación es el proceso por el cual se añaden nucleótidos individuales a la cadena de ARN en crecimiento

En los procariotas, la elongación es un proceso relativamente simple. Los nucleótidos se unen a un sitio de entrada de la ARN polimerasa. Si el nucleótido entrante se corresponde con la siguiente base en el molde de ADN (es decir, forma un apareamiento de bases de Watson y Crick compatible), el ribonucleótido se transfiere al lugar activo de la polimerasa y se forma un nuevo enlace fosfodiéster. Si no hay correspondencia, el ribonucleótido se libera y el proceso vuelve a

repetirse hasta que se encuentra el ribonucleótido correcto. Después de la formación del enlace fosfodiéster, la ARN polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena molde de ADN. Se cree que la ARN polimerasa logra esta translocación haciendo oscilar una pequeña región helicoidal de la molécula, de forma que su estructura alterna entre dos conformaciones (recta y doblada), lo que permite un desplazamiento de unos 3 Å (~ 1 nucleótido) a lo largo de la cadena antisentido. Después de la translocación, se añade otro nuevo nucleótido.

En los eucariotas, una vez que la ARN polimerasa II inicia la transcripción, un par de factores de regulación de la elongación negativos (NELF y DSIF) atrapa a la ARN polimerasa en la posición de inicio. Un complejo ARN-proteína, denominado P-TEFb, es una cinasa que fosforila estas dos moléculas inhibitoras, liberando de este modo la ARN polimerasa para continuar la síntesis de ARN.

El virus de la estomatitis vesicular y el VIH producen proteínas víricas que estabilizan el complejo de la ARN polimerasa, ya sea directamente o reclutando factores del huésped. La proteína del VIH, TAT (una proteína reguladora activadora de la transcripción), es una de las proteínas de estabilización mejor conocidas. Después de interactuar con la ARN polimerasa, la proteína TAT recluta rápidamente al complejo P-TEFb, con lo que aumenta la transcripción de la totalidad de la longitud del ARN viral, a expensas de los ARN celulares.

La elongación puede ser un proceso muy rápido y ocurrir a una velocidad de hasta 40 nt por segundo. Para que ocurra la elongación, el ADN de doble hebra ha de estar completamente desenrollado, de modo que la hebra que actúa como molde sea accesible a la ARN polimerasa. Las ADN **topoisomerasas** I y II, unas enzimas asociadas con el complejo de transcripción, se desplazan por el molde con la ARN polimerasa, separando las hebras de ADN de modo que sean accesibles para la síntesis del ARN.

Terminación

La terminación de la transcripción está catalizada por múltiples mecanismos tanto en los procariotas como en los eucariotas

En el extremo 3' de una unidad de transcripción, las ARN polimerasas terminan la síntesis del ARN en sitios definidos. Los mecanismos de terminación transcripcional se conocen mucho mejor en las células procariotas que en las eucariotas. En las primeras, la terminación tiene lugar a través de dos mecanismos perfectamente definidos que requieren la formación de estructuras en horquilla en la estructura secundaria del ARN. En la terminación *rho*-dependiente, el transcrito de ARN codifica un sitio de unión para una helicasa dependiente de ATP, llamada *rho*, que desenrolla el transcrito de ARN del ADN. «Persigue» a la ARN polimerasa, pero es más lenta que esta. Un sitio de terminación de *rho* cerca del extremo de la unidad de transcripción detiene a la ARN polimerasa, permitiendo que la proteína *rho* la alcance y desenrolle el complejo ARN:ADN, desplazando a la ARN polimerasa del molde, deteniendo de este modo la transcripción. En la terminación *rho*-independiente, la estructura en horquilla se forma en la zona inmediatamente anterior de una secuencia de 6-8 residuos de uridina (U) cerca del extremo 3' del transcrito. La formación de esta estructura en horquilla desaloja a la ARN polimerasa del molde de ADN, dando lugar a la terminación de la síntesis de ARN.

En las células eucariotas, las tres ARN polimerasas utilizan mecanismos diferentes para terminar la transcripción. La ARNPol I usa una proteína específica, el factor de terminación-1 (TTF1), que se une a un sitio de terminación de 18 nt situado aproximadamente a 1.000 nt más allá (en sentido 3') de la secuencia del ARNr. Cuando la ARNPol I se encuentra el TTF1 unido al ADN, un factor de liberación hace que la polimerasa se libere del gen del ARNr. La ARNPol III usa un mecanismo similar a la terminación bacteriana *rho*-independiente, pero la secuencia de poliuridina es más corta y no requiere la formación de una estructura secundaria de ARN para desprender la ARNPol III. El mecanismo de transcripción mediante la ARNPol II, que transcribe la mayor parte de los genes eucariotas, no se conoce bien, en parte porque los productos de la ARNPol II se procesan

inmediatamente eliminando el extremo naciente 3' y añadiendo inmediatamente después una cola de poliadenosina (poli[A]).

Procesamiento postranscripcional del ácido ribonucleico

La estrategia vital de los organismos procariotas consiste en replicarse tan rápidamente como sea posible, cuando las condiciones lo permitan. Los eucariotas tienen una estrategia vital más controlada, que invierte más en una mejor regulación para conseguir un crecimiento estable, pero limita la reproducción rápida. Ambas estrategias funcionan bien en cada tipo de organismo, como se demuestra por la rica diversidad de la vida sobre la Tierra; por tanto, los mecanismos de síntesis y procesamiento del ARN han evolucionado para optimizar cada estrategia vital.



Conceptos clínicos

Un microbio testarudo

Un joven que trabaja en una ONG acude a la consulta médica. Acaba de volver de una estancia prolongada en el extranjero. Refiere fiebre, pérdida de peso, cansancio y sudores nocturnos. Tiene tos productiva. Cuando refiere su historia médica, cuenta que un médico de la localidad le trató con rifampicina, un potente inhibidor de la ARN polimerasa bacteriana, pero su situación no mejoró; de hecho, cree que ha empeorado. En la exploración física se observa la presencia de ruidos respiratorios anormales en los lóbulos pulmonares superiores. Se sospecha una tuberculosis, así que se solicita la prueba de la tuberculina y, como el cultivo de micobacterias se demora varias semanas, también se solicita una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (v. cap. 24) específica para la determinación del ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente ingresa en una sala de aislamiento. Al día siguiente, la PCR se positiviza para *M. tuberculosis* y, después de 72 horas, la prueba de la tuberculina muestra una induración de más de 10 mm de diámetro, lo que indica una respuesta muy fuerte. El paciente pregunta por qué no han

funcionado los antibióticos.

Comentario

Los antibióticos actúan dirigiéndose contra funciones específicas de la célula. La rifampicina es un inhibidor muy potente de las ARN polimerasas procariotas, pero no de las eucariotas. A pesar de ser uno de los antibióticos indicados para la tuberculosis, el estado del paciente ha empeorado, lo que hace sospechar que este joven tenga una variante de tuberculosis resistente a antibióticos o multirresistente (MR). Las variantes resistentes a antibióticos son cada vez más frecuentes en la tuberculosis, al igual que en muchas otras enfermedades bacterianas. Se solicitan pruebas de cultivo del aislamiento micobacteriano para determinar si se trata de una cepa de tuberculosis multirresistente (TBMR) y se inicia inmediatamente un tratamiento con varios fármacos diseñado para combatir la TBMR. Después de 2 semanas de administración diaria, se cambia la pauta a una posología de 2-3 veces por semana. La tinción del esputo con diacetato de fluoresceína (FDA), que indica la presencia de bacilos vivos después del tratamiento antibiótico inicial, se recomienda para confirmar una TBMR. El tratamiento continuado de la TBMR puede durar entre 18 y 24 meses y lo debe llevar a cabo un experto en estas variantes. Debido a que muchos pacientes no realizan la pauta de antibióticos en su totalidad, las recidivas son frecuentes en el caso de la TBMR, entre el 20% y el 65%.

Pre-ARNr y pre-ARNt

El ARNr y el ARNt se sintetizan en forma de precursores más grandes (pre-ARN) que son procesados para formar transcritos maduros (fig. 21.6)

En los procariotas, un único transcrito de pre-ARNr de 30 S (~6,5 kb) contiene regiones de cabeza y cola específicas situadas en los extremos 5' y 3' del transcrito, además de una copia de cada una de las unidades 23 S, 16 S y 5 S del ARNr. Esta disposición representa una clara

ventaja para mantener la proporción entre subunidades ribosómicas grandes y pequeñas. Los genes del ARNr también contienen varios ARNt incluidos dentro del transcrito de pre-ARNr, que debe ser procesado para liberar los distintos ARN funcionales.

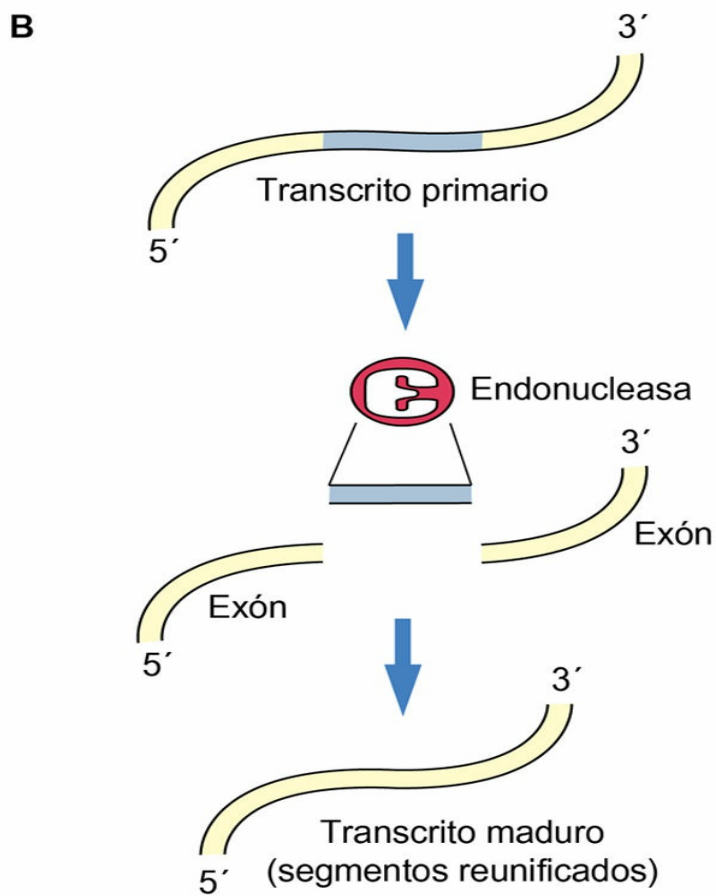
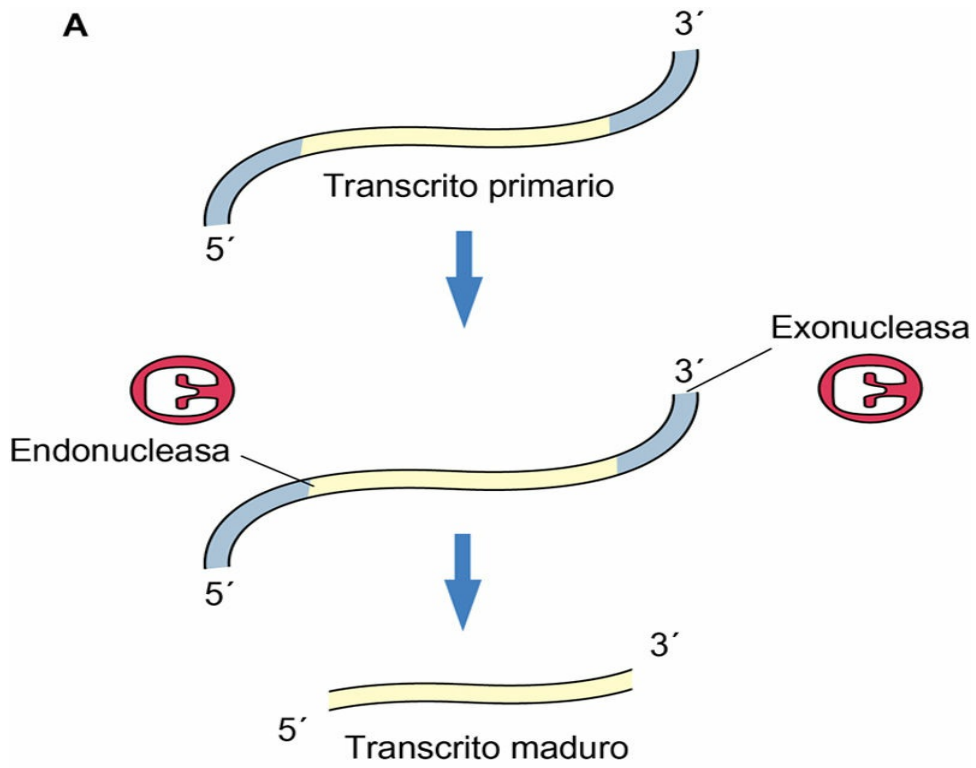


FIG. 21.6 Procesado del ARN.

Existen 2 tipos generales de procesado del ARN. El procesado de un transcrito de ARN puede suponer (A) la eliminación de las secuencias sobrantes mediante endonucleasas y exonucleasas, como en el procesamiento de los genes de ARNr y ARNt, o bien (B) la eliminación de las secuencias sobrantes y la reunificación de segmentos del ARN recién transcrito, como en el corte y empalme del ARNm.

En las células procariotas, el procesamiento del pre-ARNr requiere varias ribonucleasas (RNasa). La RNasa III corta el pre-ARNr en regiones de doble cadena que se presentan en cada extremo de los ARNr de 16 S y de 23 S. Su escisión libera los ARNr a partir del transcrito pre-ARNr. A su vez, los ARNr de 16 S y 23 S son procesados otra vez en sus extremos 5' y 3'; para este nuevo recorte se requiere la presencia de proteínas ribosómicas específicas y esto tiene lugar durante el ensamblaje del ribosoma.

En todos los eucariotas, desde las levaduras a los mamíferos, los transcritos de pre-ARNr se procesan de forma similar al pre-ARNr de procariotas. Cada transcrito 45 S de ARNr (~ 13,7 kb) incluye una única copia de ARNr 18 S, 5,8 S y 28 S (en los eucariotas, el ARNr de 5 S se codifica por separado). No obstante, el procesamiento del ARNr humano es más complejo. El transcrito de pre-ARNr se escinde en 11 sitios diferentes para generar los ARNr maduros de 18 S, 5,8 S y 28 S. El procesamiento tiene lugar en un enorme complejo de ribonucleoproteína denominado **procesoma**. Además de las modificaciones por escisión, el ARNr humano maduro contiene 115 metilaciones específicas (en su mayoría, los grupos metilo no se añaden a la base de ácido nucleico, sino al hidroxilo del carbono 2' del esqueleto ribosil, dando lugar a una modificación 2'-O-metil) y 95 conversiones específicas de uridina a pseudouridina (de U a Ψ). Esas modificaciones se introducen en el pre-ARNr mediante la interacción con pequeños complejos nucleolares de proteína y ARN (**snoRNP**). Cada uno de estos snoRNP contiene un único ARN guía (de ~ 60 a 300 nt de longitud) y 1-4 moléculas proteicas. Cada snoRNP es específico de un lugar de modificación o, como máximo, de algunos pocos lugares. El **snoARN** (ARN ribonuclear pequeño), componente de los snoRNP, contiene elementos estructurales muy conservados que pertenecen a dos grupos, o bien la caja C/D o bien la caja H/ACA,

esta última con dos bucles en horquilla. Estas secuencias dirigen la unión de los snoRNP a sitios de las moléculas pre-ARNr mediante una secuencia de nucleótidos (de ~ 10 a 20 nucleótidos), que por complementariedad ubican correctamente en el pre-ARNr una metiltransferasa (caja C/D) o una pseudouridina sintasa (caja H/ ACA) para su modificación. El procesoma es una estructura compleja que contiene más de 100 snoARN y más de 100 proteínas distintas.

Además de los genes del ARNr, los ARNt también se sintetizan en forma de precursores. A partir de un solo gen de pre-ARNt pueden sintetizarse hasta 7 ARNt distintos. El procesamiento de los ARNt a partir de los pre-ARNt requiere una RNasa P, que escinde cada ARNt del pre-ARNt mediante un único corte en el extremo 5'. La RNasa P es un complejo ribonucleoproteico que contiene un ARN de 377 nucleótidos y una proteína de 20 kDa. La parte proteica no es necesaria para la catálisis (es decir, el ARN es catalítico por sí mismo). Otra enzima, la RNasa D, elimina los nucleótidos 3' sobrantes de los pre-ARNt, dejando la secuencia CCA invariante que se encuentra en el extremo 3' de todos los ARNt. Unos pocos ARNt contienen también intrones dentro de sus bucles anticodón que deben ser eliminados durante el procesamiento.



Conceptos avanzados

El mundo del ARN y LAS ribozimas

Los organismos primitivos aparecieron en la Tierra hace unos 3.500 millones de años. Se desconocen los mecanismos por los que tuvo lugar esta transición entre la ausencia de vida y la vida. El dogma central de la biología molecular afirma que «el ADN hace ARN y el ARN hace proteínas». Sin embargo, en las últimas décadas ha surgido un concepto novedoso que sugiere que el ADN podría no haber sido el ácido nucleico original, sino que se piensa que los ARN fueron los biopolímeros catalíticos más primitivos que se formaron sobre la Tierra. Existe una serie de indicios que respaldan esta hipótesis. El primero de ellos es el descubrimiento de un ARN que se escinde a sí mismo, es decir, consiste en la autoeliminación de

intrones de los preARNm por medio de una actividad enzimática endógena. En segundo lugar, el ribosoma es un gran complejo molecular formado por ARN y proteínas; sin embargo, el análisis estructural y bioquímico de los ribosomas revela que el mecanismo de síntesis proteica está catalizado por el ARNr, y no por las proteínas ribosómicas. Por tanto, las primeras formas de vida podrían haber utilizado el ARN para almacenar información genética y para catalizar procesos bioquímicos incluso antes de que apareciesen las proteínas. De este modo, al principio de la historia de la vida, evolucionó una ribozima que podía copiar o replicar hebras de ARN almacenadas. Más tarde apareció un sistema más estable de almacenamiento de la información (ADN) y se mejoraron las estructuras catalíticas (proteínas), dando lugar a nuestra presente estrategia vital.

Ribozimas

En algunos casos, los ARN poseen actividad catalítica similar al tipo de actividades antes adscritas solo a las proteínas (es decir, actividad ribonucleasa). Estos ARN catalíticos inusuales se conocen como ribozimas. La especificidad por el sustrato de una ribozima está determinada por el apareamiento de las bases nucleotídicas entre las secuencias complementarias de la enzima y el sustrato de ARN que es escindido. Igual que las enzimas proteicas, la ribozima es un catalizador que escinde su sustrato (ARN) en un sitio específico y después lo libera, sin consumirse ella en la reacción. Algunos virus ARN y partículas de tipo vírico, como el agente delta del virus de la hepatitis, utilizan un ciclo de replicación en círculo rodante que depende de la acción de las ribozimas para escindir el ARN vírico a partir de un producto pre-ARN.

Al identificarse las secuencias necesarias para la actividad de las ribozimas, se ha podido diseñar algunas que escindan ARN con especificidad suficiente como para distinguir entre alelos. Las ribozimas recombinantes se están valorando como posibles agentes terapéuticos para enfermedades causadas por la expresión inadecuada de ARN mutados, como la distrofia muscular, la enfermedad de

Alzheimer, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson. Aunque los estudios en seres humanos se encuentran aún en fases experimentales, se ha observado que las ratas tratadas con ribozimas específicas para el gen de la aldehído deshidrogenasa (*ALDH2*) mitocondrial muestran una reducción del consumo voluntario de alcohol.

Procesamiento pre-ARNm

Las células procariotas son capaces de sintetizar rápidamente su ARNm y normalmente ni lo procesan ni lo modifican; los extremos 5' y 3' de los ARNm procariotas están desnudos y sin protección. En consecuencia, incluso los ARNm recién sintetizados se degradan con rapidez mediante RNasas celulares normales, lo que no es un problema para los organismos que crecen con rapidez (bacterias), ya que son capaces de alterar rápidamente la velocidad de síntesis del ARNm para la producción de proteínas. Una vez satisfechas sus necesidades inmediatas, degradan sus ARNm y reutilizan los ribonucleótidos para sintetizar otros ARNm. La semivida típica de los ARNm procariotas es de unos 3 minutos. Por el contrario, los eucariotas adoptan precauciones especiales para estabilizar sus ARNm y seguir usándolos. Las semividas de los ARNm en eucariotas oscilan entre unos pocos minutos, para los factores de transcripción sumamente regulados, y las 30 horas, para algunos transcritos de vida larga.

Los ARNm de los eucariotas tienen semividas más largas que los de los procariotas debido a modificaciones protectoras en sus extremos 5' y 3'

Las células eucariotas poseen métodos evolucionados para proteger cada extremo de sus ARNm. En el extremo 5' se añade una estructura especial, denominada **caperuza 5'**, que consiste en un residuo **7-metilguanidina** que se une en *orientación inversa* a la del primer nucleótido del ARNm, es decir, mediante un enlace trifosfato 5' a 5'. Como la enzima que añade la caperuza al ARNm también interactúa

con la ARNPol II, la adición de la caperuza al ARNm nascente se produce poco después del comienzo de la síntesis de ARNm. La mayoría de las exo-RNasas celulares no poseen la capacidad de hidrolizar esta caperuza del ARNm, así que el extremo 5' queda protegido de la actividad de las exo-5'-RNasas. En el extremo 3' de casi todos los ARNm eucariotas (con la excepción de los ARNm de histonas) se añade una cola de poliadenosina (**cola de poli[A]**) en cuanto finaliza la síntesis del ARNm. Los residuos de adenosina no están codificados por el ADN, sino que se añaden por acción de una polimerasa poli(A) que utiliza ATP como sustrato. Esta cola de poli(A) suele tener una longitud de más de 250 nucleótidos. Aunque el extremo 3' es aún sensible a la acción de las exo-3'-RNasas, la presencia de la cola de poli(A) prolonga significativamente la vida media del ARNm. Históricamente, esta cola de poli(A) se aprovechaba para aislar el ARNm de las células eucariotas mediante cromatografía de afinidad.

El espliceosoma une los exones del pre-ARNm para formar ARNm maduro

El procesado postranscripcional de los ARNm eucariotas es más complicado: del transcrito primario, el pre-ARNm, el principal componente del ARN heterogéneo nuclear (ARNhn), se eliminan unas secuencias intercaladas denominadas **intrones**. Los segmentos restantes, denominados **exones** (secuencias que se expresan), se empalman para formar un ARNm funcional. Este proceso supone la utilización de un gran complejo de proteínas y ARN auxiliares denominados ARN nucleares pequeños (ARNsn), que interaccionan formando un espliceosoma. La función de los cinco ARNsn en el **espliceosoma** (U1, U2, U4, U5, U6) es facilitar el posicionamiento de los grupos que reaccionarán en la molécula de ARNm sustrato, de modo que puedan eliminarse los intrones y empalmarse los exones ([tabla 21.3](#)). Los ARNsn consiguen este objetivo mediante el apareamiento de bases con sitios del ARNm en los límites intrón/exón.

Tabla 21.3

Función de los ARN nucleares pequeños (ARNsn) en el corte y empalme del ARNm

ARNsn	Tamaño	Función
U1	165 nt	Se une al extremo 5' del exón/intrón
U2	185 nt	Se une a la ramificación en el intrón
U4	145 nt	Ayuda a ensamblar el espliceosoma
U5	116 nt	Se une al extremo 3' del intrón/exón
U6	106 nt	Desplaza el U1 después de la primera reorganización

nt, nucleótidos.

Puede considerarse que la eliminación de un intrón y el empalme de dos exones suceden en tres etapas (fig. 21.7). La primera supone la unión del ARNsn U1 al límite exón/intrón en el extremo 5' del intrón, junto con la unión del ARNsn U2 a un nucleótido de adenosina diana, que suele encontrarse a unos 30 nt del extremo 3' del intrón en dirección 5'. Tras la unión del complejo de snRNP U4/U5/U6 en la zona 5' del lugar de empalme 5', el intrón se pliega sobre sí mismo posicionando sus extremos en la orientación correcta. En este proceso, el snRNP U6 desplaza al snRNP U1 del ARNm. A continuación, una reacción de transesterificación entre el 2'-hidroxilo de la adenosina diana y el enlace fosfodiéster del residuo de 5'-guanosina del intrón empalma el lugar de corte en sentido proximal y forma una estructura de cadena ramificada en la que la adenosina diana tiene grupos 2', 3'- y 5'-fosfato. En cierto modo, la estructura en bucle del intrón recuerda al **lazo** de un vaquero. Después de una redistribución que libera al snRNP U4, una segunda transesterificación liga el extremo 3' del exón 1 con el extremo 5' del exón 2. Finalmente, el espliceosoma se desensambla liberando la estructura en lazo, que se degrada, y el ARNm maduro ya listo para su procesamiento ulterior.

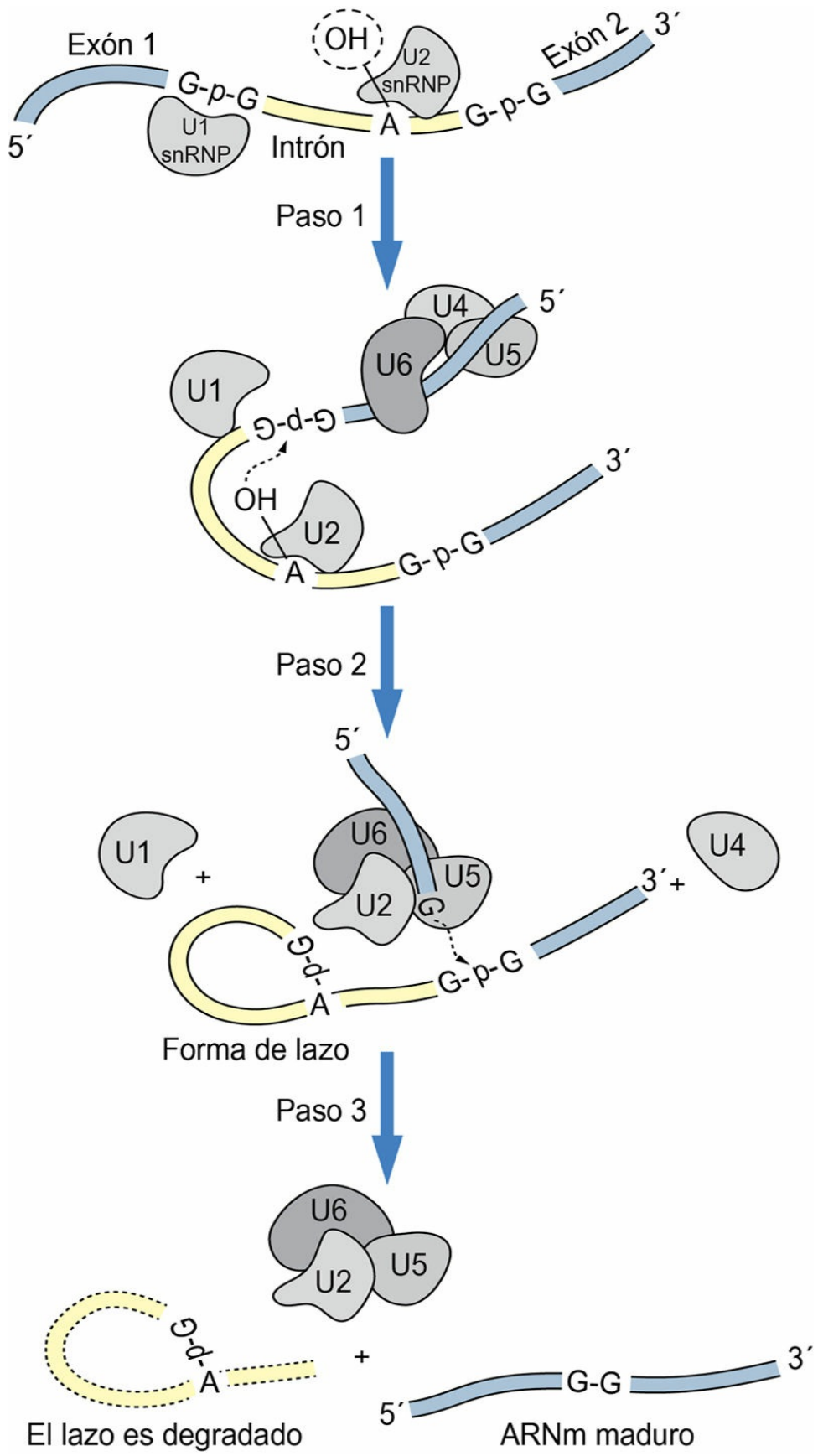


FIG. 21.7 Corte y empalme del ARN.

El proceso tiene lugar en varios pasos catalizados por complejos de ribonucleoproteínas (en el diagrama se muestran de forma simplificada). En una reacción de transesterificación, se rompe el enlace fosfato de un residuo de guanosina localizado en la zona límite del extremo 5' del exón y el intrón y se une al 2'-OH de un residuo de adenina localizado en medio del intrón. En un paso posterior, se escinde el enlace fosfato de la zona límite del extremo 3' del intrón y el exón y, a continuación, se empalman los dos exones mediante la reformación en los dos extremos de los exones de un enlace fosfodiéster entre los nucleótidos. El intrón se elimina en forma de una estructura en forma de lazo, ciclada a través del residuo de adenosina fosforilado en 2', 3' y 5'.

Los cortes y empalmes alternativos generan múltiples ARNm a partir de un único transcrito de pre-ARNm

La mayoría de los ARNm eucariotas están formados por varios intrones y exones. Si el corte fuera homogéneo, se produciría un único ARNm maduro a partir de un determinado pre-ARNm, pero numerosos genes eucariotas sufren un proceso denominado **corte y empalme alternativo**, en el que diferentes regiones del ARNm son eliminadas del pre-ARNm, dando lugar a varios ARNm maduros con secuencias diferentes. Cuando esos ARNm diferentes se traducen, se producen varias isoformas proteicas. En el ser humano, casi el 60% de los pre-ARNm dan lugar a varios ARNm maduros después de procesos de corte y empalme alternativo. Aproximadamente el 80% de estos ARNm fruto de cortes y empalmes alternativos dan lugar a alteraciones de las proteínas codificadas. El corte y empalme alternativo puede dar lugar a la inserción o delección de aminoácidos en la secuencia proteica, a cambios en los marcos de lectura o incluso a la introducción de nuevos codones de terminación. El corte y empalme alternativo también puede añadir o eliminar secuencias de ARNm que pueden alterar elementos reguladores que afecten a la traducción, a la estabilidad del ARNm o a la localización subcelular.

Los editosomas modifican la secuencia de nucleótidos de los ARNm maduros

Por último, en algunos casos, los ARNm experimentan una modificación postranscripcional mediante un gran complejo formado por múltiples proteínas, denominado **editosoma**. En este proceso participan varios mecanismos de edición diferentes. Entre ellos se incluyen modificaciones específicas de C a U causadas por citosina desaminasas, modificaciones de A a I causadas por adenosina desaminasas, o incluso la delección de uno o varios residuos de U para cambiar la secuencia de nucleótidos del ARNm, habitualmente en la región 3' no traducida del ARNm. Esos cambios provocan desfases de lectura y cambios en los codones que producen diferentes secuencias de aminoácidos en la proteína y que también pueden provocar cambios en los niveles de expresión del ARNm.

Los snoARN que actúan en las modificaciones del ARNm y el ARNt también actúan en esos procesos de edición del ARNm. El snoARN se une a los sitios de edición dentro de los ARNm y sitúa el editosoma con la actividad citosina desaminasa o adenosina desaminasa en la posición correcta para completar la modificación.



Conceptos avanzados

Impronta genómica

Los snoARN también actúan en la impronta genómica. La impronta genómica es un proceso epigenético que da lugar a la expresión diferencial de los genes maternos y paternos del embrión en desarrollo. Este proceso tiene lugar tanto en mamíferos como en plantas, ya que estos dos grupos de organismos comparten conexiones con su descendencia a través de la placenta.

Determinados genes se metilan durante la meiosis y, en consecuencia, se inactivan. Esta metilación es diferente durante el desarrollo del ovocito y del espermatozoide, por lo que se inactivan exclusivamente los alelos maternos o los paternos durante el desarrollo embrionario. Esta impronta genómica influye en una serie de riesgos para la salud del ser humano, como la sensibilidad al asma, el cáncer, la diabetes, la obesidad y los trastornos neurológicos y del comportamiento, como el síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi. Estos

síndromes se deben a la delección del mismo dominio de 2,0 Mb (15q11-q13) del cromosoma 15 que contiene un complejo de genes sujetos a impronta. Son trastornos distintos, ya que la región de la delección contiene genes sujetos a impronta tanto por el padre como por la madre. Entre ellos se incluyen las proteínas expresadas paternamente (NDN, MKRN3, MAGEL2, SNURF-SNRPN), así como los snoARN de la caja C/D y un único gen expresado maternamente, la ubiquitina ligasa (*UBE3A*). La herencia de la delección de esta región sujeta a impronta por parte del padre o de la madre da lugar al síndrome de Angelman o al de Prader-Willi, respectivamente. Se conocen al menos 83 genes que están sujetos a impronta en el ser humano y más de 1.300 en los ratones.

Degradación selectiva o inactivación del ARNm

Micro-ARN, ARNsi, ARNi y RISC

Solo el 3% del genoma humano codifica exones de ARNm (y, por tanto, proteínas), pero casi el 80% del genoma humano se transcribe. Entonces, ¿a qué corresponde esta gran cantidad de ARN no codificantes transcritos dentro de la célula y cuál es su función? El ADN que da origen a estos ARN no codificantes se llamó en un principio «ADN basura», aunque estudios más recientes indican que estas secuencias podrían cumplir funciones importantes en la regulación de la expresión de los ARNm celulares normales.

Una de las clases más peculiares de ARN consiste en un grupo de ARN excepcionalmente pequeños que se unen a los genes y alteran su expresión normal en las células. Esta clase se divide en dos grandes categorías: miARN y ARNsi. Los micro-ARN (miARN) son ARN no codificantes que previsiblemente regulan grandes fracciones (hasta el 30%) de todos los genes que codifican proteínas, tanto en plantas como en animales. Esta regulación de los genes por parte del miARN permite a la célula realizar un ajuste fino del nivel de expresión génica en sí. Los ARN pequeños de interferencia (ARNsi) proceden de ARN de doble cadena (ARNdc) y actúan de un modo semejante a los miARN, regulando a la baja la expresión génica.

miARN

Los transcritos primarios de los miARN, los pri-miARN, se transcriben por medio de la ARNPol II a partir de porciones no codificantes del genoma. Los genes del miARN primario contienen duplicaciones invertidas naturales que, al transcribirse, son capaces de formar numerosos pliegues en horquilla naturales en los pri-miARN (fig. 21.8). Estos pliegues pueden incluir miARN parecidos o diferentes. Los auténticos miARN se eliminan de los pri-miARN por medio de un par de proteínas semejantes a la RNasa III. La primera de

estas proteínas, llamada **Drosha**, se localiza en el núcleo y escinde los pri-miARN en pre-miARN individuales. Posteriormente, después del transporte dependiente de GTP desde el núcleo, el pre-miARN interactúa en el citoplasma con la segunda proteína RNasa III, llamada **Dicer**. Dicer escinde el pre-miARN en fragmentos muy pequeños (de 21 a 25 nt) con nucleótidos sobrantes en el extremo 3'. El procesamiento ulterior mediante fosforilación da lugar a un dúplex de miARN bicatenario. Este dúplex fosforilado se desenrolla, dando lugar a una «hebra guía», que es fijada por la proteína **Argonauta** (AGO), y una «hebra pasajera» que es degradada. A continuación, la enzima Argonauta (unida a la hebra guía) se carga en un complejo multiproteico denominado **complejo de silenciamiento inducido por ARN** o **RISC**. El complejo RISC/hebra guía actúa como cofactor dirigido al ARN que analiza los ARNm celulares en busca de secuencias complementarias. Cuando se identifica una secuencia complementaria y se une al complejo RISC/hebra guía, la proteína Argonauta activa y escinde el ARNm diana, regulando a la baja la expresión génica.

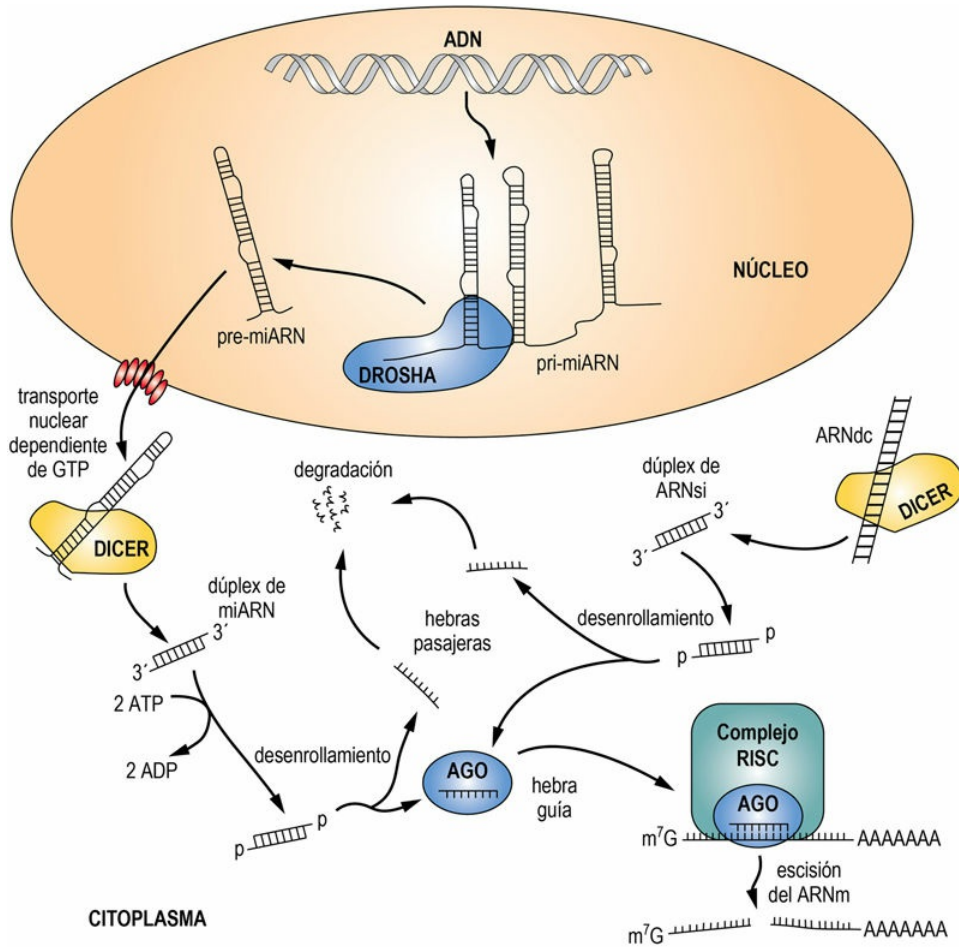


FIG. 21.8 Síntesis y activación de los miARN y de los ARNsi.

En el núcleo, los pri-miARN se sintetizan a partir de porciones no codificantes del genoma. Los pri-miARN son reconocidos por una RNasa llamada Drosha, que escinde los miARN primarios en pre-miARN. Tras ser exportados desde el núcleo hasta el citoplasma, una segunda RNasa, llamada Dicer, escinde los pequeños fragmentos bicatenarios (de 21-25 nt) del pre-miARN. Tras su fosforilación, el dúplex de miARN se desenrolla y la hebra guía se une a la proteína Argonauta (AGO). A continuación, el complejo Argonauta/guía se carga en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El RISC analiza los ARNm celulares en busca de secuencias complementarias a la hebra guía. Cualquier ARNm reconocido activa la enzima Argonauta, que escinde los ARNm reconocidos, inhibiendo así la expresión génica. Los ARNsi se procesan de un modo parecido, aunque a partir de los ARN bicatenarios presentes en el citoplasma y procedentes originariamente de ARN víricos.

El genoma humano podría contener más de 900 secuencias de miARN. Algunas de ellas se dirigen contra muchos genes celulares diferentes (tal vez hasta 200 genes), por lo que podrían afectar a

cientos o miles de ARNm distintos. Algunas secuencias de genes contienen numerosos sitios dirigidos a miARN y, por tanto, se encuentran reguladas por numerosos miARN, lo que indica la presencia de una compleja red reguladora que coordina la expresión génica. Los miARN regulan procesos metabólicos centrales como la diferenciación de los adipocitos y la producción de insulina, que contribuyen en la patogenia de la obesidad y la diabetes.

ARNsi

Los ARN pequeños de interferencia (**ARNsi**) forman parte de la inmunidad celular innata de células dirigidas específicamente contra secuencias de ARN para su degradación inmediata. Este proceso se denomina interferencia por ARN (ARNi) o silenciamiento génico postranscripcional (SGPT). Los ARNsi proceden de dúplex de ARN introducidos en la célula por medio de una infección vírica, y no del genoma de la propia célula. Se piensa que han evolucionado como una defensa frente a las formas bicatenarias de los virus ARN, aunque también actúan como un mecanismo endógeno para la regulación génica durante el desarrollo de las células eucariotas.

Este proceso comienza cuando el ARN dúplex es reconocido por la enzima Dicer dentro de las células. Igual que en el caso anterior, Dicer produce fragmentos cortos de ARN dúplex parecidos a los dúplex de miARN. Después de desenrollarse, la hebra guía del ARNsi es fijada por la enzima Argonata, que degrada los ARNm expresados en la célula. Durante la respuesta inmunitaria celular innata, los ARNsi y el RISC actúan degradando las formas replicantes de muchos virus ARN. Este proceso ha sido ampliamente utilizado por los investigadores para regular a la baja la expresión génica en estudios funcionales sobre numerosos genes de interés, así como con fines terapéuticos (v. cuadro de Conceptos avanzados).

El interferón activa otras vías que inhiben la proliferación de los virus ARN

Los virus ARN son un gran problema para las células eucariotas. Normalmente forman un producto intermedio de doble cadena (dc)

durante su ciclo vital y esta estructura única no se encuentra en las células eucariotas. Además de su reconocimiento por Drosha y los ARNsi, puede ser reconocido por otras proteínas de unión al ARNdc que, a su vez, activarán respuestas para limitar la infección vírica. Uno de estos mecanismos utiliza la **proteína cinasa R activada por ARNdc o PKR**. Cuando se activa mediante su unión al ARNdc, la PKR puede fosforilar e inactivar al factor de traducción proteico eIF2 α , inhibiendo la traducción del ARN vírico en presencia de ARNdc en la célula. Asimismo, la enzima 2'-5'-oligoadenilato sintasa polimeriza el ATP generando una serie de nucleótidos cortos (**2'-5'-oligoadenilato [2-5 A]**), diferentes de la estructura 5'-3' que se encuentra en el ARN normal). La forma más activa es un trímero, pppA-2'-p-5'-A-2'-p-5'-A. La acumulación de oligonucleótidos 2-5 A inhibe la traducción de proteínas víricas (y del huésped) al activar una endorribonucleasa (RNasa L) que degrada indiscriminadamente tanto los ARNm como los ARNr de la célula. Ambos genes, PKR y 2-5 A sintasa, se inducen por interferón, cuya expresión a su vez se induce por la infección vírica. De esta manera, se pone en marcha un eficaz mecanismo de amplificación que provoca la muerte celular programada (**apoptosis**), limitando el crecimiento y la dispersión del virus.



Conceptos avanzados

ARNi como opción terapéutica

La degeneración macular senil (DMS) es la principal causa de ceguera en los ancianos en el mundo desarrollado. La DMS es consecuencia de la atrofia de la mácula en la retina, con la consiguiente pérdida de la visión central, lo que incapacita para leer o incluso para reconocer las caras de personas conocidas. El tipo más grave de DMS (la variante húmeda) ocasiona la pérdida de visión debido al crecimiento de los vasos sanguíneos (neovascularización) en la capa coriocapilar de la retina, que, sin tratamiento, causa la extravasación de sangre y proteínas bajo la mácula. Esto finalmente provoca cicatrices y daño irreversible a los fotorreceptores.

Un mecanismo que causa la neovascularización es la expresión

aberrante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiogénico en la retina, que provoca el crecimiento excesivo de los vasos sanguíneos. Uno de los tratamientos de la DMS consiste en inyectar anticuerpos anti-VEGF (ranibizumab o bevacizumab) directamente en el humor vítreo. Estos anticuerpos se unen al VEGF, inactivándolo y, en consecuencia, reduciendo el grado de angiogénesis y conservando la visión. Estudios recientes en los que se han utilizado técnicas de liberación prolongada (nanoestructuras de polímeros) demuestran la viabilidad de implantar dispositivos farmacoactivos en el humor vítreo, lo que permite la liberación constante del principio activo durante un máximo de 12 meses.

La capacidad de la célula de inhibir ARNm específicos, junto a la zona localizada de tratamiento que ofrece el humor vítreo, hace que el gen del VEGF sea un candidato ideal para la inhibición mediada por el ARNi. Las moléculas pequeñas de ARN complementarias del ARNm del VEGF se inyectan en el humor vítreo. Cuando esas moléculas son introducidas en la célula, funcionan como ARNsi, provocando la degradación del ARNm del VEGF y, consecuentemente, la disminución de la biosíntesis del VEGF. También se están realizando estudios sobre ARNsi. En 2016 había al menos 29 ensayos clínicos diferentes en curso sobre posibles fármacos basados en ARNi dirigidos contra 27 objetivos de muchas enfermedades distintas.

Aprendizaje activo

1. ¿Qué antibióticos utilizados con frecuencia tienen por objeto inhibir la ARN polimerasa de las bacterias pero sin afectar al complejo de los mamíferos? ¿Por qué estos fármacos son menos eficaces en las infecciones por hongos?
2. Revisar la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmunitaria en la que existe una inflamación crónica debida a anticuerpos dirigidos contra partículas de ribonucleoproteínas. La presentación clínica del LES consiste en inflamación articular, fiebre superior a 37,5 °C, pérdida de pelo,

úlceras nasales u orales y la aparición de una erupción cutánea tras la exposición al sol. Explicar la aparición de cada uno de estos síntomas a partir de la patogenia del LES.

3. Revisar la patogenia de la hemoglobina E/ β -talasemia.

Comprender cómo la mutación de la Hb-E en un solo punto del codón 26 (β 26; GAG \rightarrow AAG) puede dar lugar a una menor acumulación del transcrito de la hemoglobina E y provocar la β -talasemia.

Resumen

Los principales productos de la transcripción son los ARNr, los ARNt y los ARNm. Estos ARN realizan funciones específicas en el interior de la célula. Los ARNm transportan la información genética desde el ADN nuclear hasta los ribosomas para la síntesis de proteínas. Los ARNr interaccionan con las proteínas para formar ribosomas, la maquinaria celular en la que tiene lugar la síntesis de proteínas. Los ARNt funcionan como transportadores de aminoácidos que asocian (traducen) la información almacenada en la secuencia de nucleótidos del ARNm con la secuencia de aminoácidos de las proteínas.

- En las células eucariotas, cada una de estas clases de ARN es producida por una ARN polimerasa diferente (ARNPol I, II o III); en cambio, en las células bacterianas, una única ARN polimerasa sintetiza las tres clases de ARN.
- Las estructuras básicas de los ARNr y los ARNt de procariotas y eucariotas son similares. Sin embargo, los ARNm de los eucariotas tienen una caperuza (m^7Gppp) en el extremo 5' y una cola de poli(A) en el extremo 3'. En cambio, los transcritos de ARNm de las células procariotas no presentan estas modificaciones en sus extremos 5' y 3', y pueden ser policistrónicas.
- Para ser funcionales, la mayor parte de los ARNm eucariotas han de experimentar un proceso denominado de corte y empalme; en cambio, los ARNm procariotas ya son funcionales en cuanto son sintetizados. El corte y empalme supone la eliminación de unas secuencias intercaladas denominadas intrones y la unión de las secuencias expresadas llamadas exones para formar un ARNm funcional maduro.
- El proceso de transcripción consta de tres etapas: inicio, elongación y terminación. La fase de inicio supone el reconocimiento y la unión a secuencias promotoras por parte de la ARN polimerasa y cofactores transcripcionales

asociados. La fase de elongación implica la selección del nucleótido apropiado y la formación de los enlaces fosfodiéster entre los nucleótidos en una molécula de ARN. Finalmente, la fase de terminación consiste en la disociación de la ARN polimerasa del molde de ADN. Esta reacción está mediada por una estructura secundaria de ARN o bien por proteínas específicas.

- Las moléculas pequeñas de ARN, los miARN, dirigen la escisión específica de los ARNm, inhibiendo la expresión de genes o redes de genes.

Lecturas recomendadas

- Baralle D, Buratti E. RNA splicing in human disease and in the clinic. *Clinical Science*. 2017;131:355–368.
- Bobbin ML, Rossi JJ. RNA Interference (RNAi)-based therapeutics: Delivering on the promise? *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2016;56:103–122.
- Chapman CG, Pekow J. The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: A review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2015;8:4–22.
- Li Y, Sun N, Lu Z, et al. Prognostic alternative mRNA splicing signatures in non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*. 2017;393:40–51.
- Li X. miR-375, a microRNA related to diabetes. *Gene*. 2014;533:1–4.
- Mouillet J-F, Ouyang Y, Coyne CB, et al. MicroRNAs in placental health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(Suppl. 4):S163–S172.
- Posthuma CC, Te Welthuis AJ, Snijder EJ. Nidovirus RNA polymerases: Complex enzymes handling exceptional RNA genomes. *Virus Research*. 2017;234:58–73.
- Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. *Translational Pediatrics*. 2017;6:46–56.
- Wen MM. Getting miRNA therapeutics into the target cells for neurodegenerative diseases: A mini-review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016;9:129.
- Xu Y, Vakocm CR. Targeting cancer cells with BET bromodomain inhibitors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017;7(7)doi: 10.1101/cshperspect.a026674.

Páginas web de interés

ARN polimerasa:

<http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=40>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22085/>

Espliceosoma y corte y empalme alternativo:

<http://www.eurasnet.info/alternative-splicing/what-is-alternative-splicing/AS>

Micro-ARN y ARNi:

<http://www.sigmaaldrich.com/life-science/functional-genomics-and-rnai/mirna/learning-center/mirna-introduction.html>

http://www.youtube.com/watch?v=cK-OGB1_ELE

<http://www.youtube.com/watch?v=5YsTW5i0Xro>

<https://www.ibiology.org/genetics-and-gene-regulation/introduction-to-micrnas/>

<http://www.youtube.com/watch?v=IOmHDBX4jQk>

Degeneración macular:

<http://www.macular.org/what-macular-degeneration>

https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts

El mundo del ARN:

<https://www.ibiology.org/evolution/origin-of-life/>

Abreviaturas

ARNdc ARN de doble cadena

ARNhn ARN heterogéneo nuclear

ARNm ARN mensajero

ARNPol ARN polimerasa

ARNr ARN ribosómico

ARNsi ARN pequeño de interferencia

ARNt ARN de transferencia

Kb Kilobase

miARN Micro-ARN

MR Multirresistencia

Nt Nucleótido

RISC Complejo de silenciamiento inducido por ARN

snoARN ARN ribonuclear pequeño

snoRNP Complejos nucleolares de proteína y ARN

UAS Secuencia de activación proximal

UTR Región no traducida

CAPÍTULO 22

Síntesis y recambio de proteínas

Edel M. Hyland

Jeffrey R. Patton

Resumen

Una vez completada la transcripción, el ARN mensajero (ARNm) recién sintetizado sale del núcleo al citoplasma, donde la secuencia de nucleótidos del ARN se traduce en la secuencia primaria de una proteína. Esta traducción precisa de la actuación conjunta de otras moléculas de ARN, ARN de transferencia (ARNt) y ARN ribosómicos (ARNr), así como de numerosas proteínas citoplasmáticas. En este capítulo se describe el código genético, la estructura de los ARNt y del ribosoma, y los acontecimientos moleculares que participan en la traducción del ARNm en proteínas, entre ellos los mecanismos que garantizan una alta fidelidad de la traducción. En este capítulo también se explica cómo las proteínas recién sintetizadas se dirigen a su destino intracelular correcto, así como los mecanismos que garantizan la integridad de las proteínas y, si procede, el recambio de proteínas, como la estructura y la función de la ubiquitina y del proteasoma.

Palabras clave

ARN de transferencia

ARN mensajero

Chaperona

Código genético

Codón

Codón de terminación

Destino intracelular de las proteínas

Estrés del retículo endoplásmico

Hipótesis del balanceo

Marco de lectura

Mutación sin sentido

Peptidil transferasa

Plegamiento de proteínas

Polisoma

Proteasoma

Proteína de choque térmico

Retículo endoplásmico

Ribosoma

Secuencia de Shine-Dalgarno

Secuencia de señalización

Ubiquitina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir cómo interactúan varios tipos de ARN en la síntesis de proteínas para producir un polipéptido.
 - Explicar la estructura y la redundancia del código genético.
 - Exponer cómo se dirigen las proteínas a orgánulos subcelulares específicos.
 - Describir los principales pasos de la síntesis y degradación de una proteína citosólica.
-

Introducción

La traducción es el proceso por el cual la información codificada en un ARNm se traduce en la estructura primaria de una proteína

La síntesis de proteínas o traducción representa la culminación de la transferencia de la información genética, almacenada en forma de bases de nucleótidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN), a las proteínas, que son los principales componentes estructurales y funcionales de las células. Durante la traducción, la información expresada en forma de una secuencia de nucleótidos específica en una molécula de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se utiliza para dirigir la síntesis de una proteína. A continuación, la proteína se pliega y adopta una estructura tridimensional, definida en gran parte por su secuencia de aminoácidos. Para traducir un ARNm en una proteína se necesitan tres componentes principales de ARN:

- Ribosomas, que contienen ARN ribosómico (ARNr).
- ARN mensajero (ARNm).
- ARN de transferencia (ARNt).

El ribosoma, formado tanto por ARNr como por numerosas proteínas, es la máquina macromolecular donde tiene lugar la síntesis de proteínas. La información requerida para dirigir la síntesis de la secuencia primaria de la proteína está contenida en el ARNm. Los aminoácidos que serán incorporados a la proteína se unen enzimáticamente a ARNt específicos por medio de un proceso denominado carga. El ribosoma facilita la interacción entre el ARNm y las moléculas de ARNt cargadas, de modo que se incorpore el aminoácido adecuado a la cadena polipeptídica que se está formando. La traducción de ARNm comienza cerca del extremo 5' del molde y se desplaza hacia el extremo 3', y las proteínas se sintetizan empezando por sus extremos amino-terminales. De esta forma, el extremo 5' del

ARN codifica el extremo amino-terminal de la proteína y el extremo 3' del ARN codifica el extremo carboxilo de la proteína.

Este capítulo comienza con una presentación del código genético y de los componentes necesarios para la síntesis de proteínas; continúa con la estructura y la función del ribosoma, describiendo con detalle el proceso de traducción, resumiendo el inicio, la elongación y la terminación de la síntesis de proteínas, y el mecanismo por el cual las proteínas son dirigidas a localizaciones específicas de la célula. Después de comentar las modificaciones postraduccionales de las proteínas, el capítulo concluye describiendo el papel de un segundo complejo macromolecular, el **proteasoma**, en el control de calidad y recambio de las proteínas.

Código genético

El código genético es degenerado y no del todo universal

El molde de ARNm que se utiliza para la traducción está compuesto por solo cuatro nucleótidos: adenosina (A), citidina (C), guanosina (G) y uridina (U), pero puede codificar una proteína que contendrá hasta 20 aminoácidos diferentes. Por tanto, no existe una correspondencia unívoca entre la secuencia de nucleótidos y la de aminoácidos, sino que se requiere una serie de tres nucleótidos del ARNm, conocida como **codón**, para especificar cada uno de los aminoácidos. Cuando se tienen en cuenta todas las combinaciones de cuatro nucleótidos tomados de 3 en 3, se obtienen 64 codones posibles ([tabla 22.1](#)). Tres de estos codones (UAA, UAG, UGA) se utilizan como **codones de terminación** para finalizar la síntesis de una proteína y no especifican ningún aminoácido. Los 61 codones restantes especifican los 20 aminoácidos. Esto demuestra que el código genético es **degenerado**, lo que significa que existe más de un codón para especificar un aminoácido determinado. Por ejemplo, los codones GUU, GUC, GUA y GUG codifican todos ellos el aminoácido valina. De hecho, y con la excepción de la metionina (AUG) y el triptófano (UGG), todos los aminoácidos tienen más de un codón. El codón AUG, que especifica la metionina, codifica la metionina en cualquier lugar en que aparezca en el ARN, pero también tiene la función peculiar de definir el punto de partida de la síntesis de proteínas en la mayoría de los ARNm (v. más adelante la explicación de unas pocas excepciones).

Tabla 22.1

El código genético

Primera posición	Segunda posición				Tercera posición
	G	A	C	U	
G	Gly	Glu	Ala	Val	G
	Gly	Glu	Ala	Val	A
	Gly	Asp	Ala	Val	C
	Gly	Asp	Ala	Val	U
A	Arg	Lys	Thr	Met	G
	Arg	Lys	Thr	Ile	A
	Ser	Asn	Thr	Ile	C
	Ser	Asn	Thr	Ile	U
C	Arg	Gln	Pro	Leu	G
	Arg	Gln	Pro	Leu	A
	Arg	His	Pro	Leu	C
	Arg	His	Pro	Leu	U
U	Trp	Stop	Ser	Leu	G
	Stop	Stop	Ser	Leu	A
	Cys	Tyr	Ser	Phe	C
	Cys	Tyr	Ser	Phe	U

El código genético es degenerado, lo que significa que más de un codón puede codificar un aminoácido específico, y en muchos casos el cambio de un nucleótido en la tercera posición no modifica el aminoácido codificado. Para encontrar la secuencia o secuencias de los codones que codifican un aminoácido en particular basta con encontrar el aminoácido en la tabla y combinar la secuencia de nucleótidos en cada posición. Por ejemplo, la metionina (Met) se codifica con la secuencia AUG. Para encontrar el aminoácido que coincide con una secuencia del codón basta con invertir este proceso.

El código genético, especificado por los tripletes de nucleótidos, es en su mayor parte igual en todos los organismos y por ello se denomina «universal». No obstante, hay excepciones importantes. En las bacterias, por ejemplo, los codones GUG y UUG pueden leerse como un codón de metionina si aparecen cerca del extremo 5' del ARNm. También existen algunas pequeñas diferencias en el código genético del ADN mitocondrial. Por ejemplo, en los vertebrados, la metionina mitocondrial está especificada por codones adicionales que pueden codificar la metionina (UGA, que normalmente es un codón de terminación, codifica el triptófano) y existen otros codones de terminación.

Otro aspecto del código genético es que, una vez que la síntesis se ha iniciado en el primer codón AUG que codifica la metionina, cada

triplete sucesivo desde dicho codón de partida se leerá por orden, sin interrupción, hasta encontrar un codón de terminación. Por tanto, el **marco de lectura** del ARNm estará dictado por el codón de iniciación. Las mutaciones que causan adición o delección de un solo nucleótido causarán un desplazamiento del marco de lectura, generando una proteína que presenta una secuencia de aminoácidos diferente después de la mutación, o bien una proteína terminada prematuramente si aparece un codón de terminación en el nuevo marco de lectura (**mutación sin sentido**; [tabla 22.2](#)).

Tabla 22.2

Efecto de las mutaciones en la síntesis de proteínas

Descripción del cambio en la secuencia génica	Secuencia de ARNm	Secuencia proteica	Resultado del cambio
Gen normal	AUG GGG AAU CUA UCA CCU GAU C...	Met-Gly-Asn-Leu- Ser-Pro-Asp-...	Proteína normal
Inserción de una C	AUG GGC GAA UCU AUC ACC UGA UC...	Met-Gly-Glu- Ser- Ile-Thr- finalización	Marco de lectura que provoca una finalización prematura
Delección de una A	AUG GGG AAU CUA UCC CUG AUC ...	Met-Gly-Asn-Leu- Ser- Leu-Ile- ...	Marco de lectura que provoca una secuencia diferente
Sustitución de UC por CG	AUG GGG AAU CUA CGA CCU GAU C...	Met-Gly-Asn- Leu- <u>Arg</u> -Pro- Asp-...	Sustitución de un solo aminoácido
Sustitución de A por G	AUG GGG AAU CUG UCA CCU GAU C...	Met-Gly-Asn-Leu- Ser-Pro-Asp-...	Sin cambios (silenciosa)
Sustitución de C por G	AUG GGG AAU CUA UGA CCU GAU C...	Met-Gly-Asn- Leu- finalización	Finalización prematura

Se muestran las mutaciones de un gen que se transcriben en el ARNm y los cambios resultantes en la secuencia de la proteína. Obsérvese que, según la posición de la mutación, las sustituciones de un solo nucleótido pueden dar lugar a **cambios silenciosos**, cambios de un solo aminoácido (**de sentido equivocado**) o incluso finalización prematura (**sin sentido**).



Conceptos clínicos

Anemia drepanocítica o falciforme: mutación del código genético

La anemia drepanocítica o falciforme es un ejemplo de enfermedad en la que el cambio de un solo nucleótido en la región codificante del gen de la cadena β de la hemoglobina A, la principal forma de hemoglobina del adulto, da lugar a una proteína anómala y de función alterada (v. cap. 5). La mutación causante de esta enfermedad es el cambio de un solo nucleótido, por el cual el codón GAG cambia a GUG, que codifica la valina. El residuo polar de glutamato se localiza en la superficie de la hemoglobina y solo se encuentra expuesto en el estado desoxigenado. La sustitución de Glu por Val crea una superficie hidrófoba que favorece la polimerización de las moléculas de desoxihemoglobina, dando lugar a la formación de estructuras en forma de varilla. Esto provoca la deformación de los eritrocitos, especialmente en los capilares venosos, alterando y obstruyendo el flujo de sangre. Este ejemplo, en el que un aminoácido que posee una cadena lateral ácida es sustituido por otro que posee una cadena lateral hidrofóbica se denomina **cambio no conservador**. Al contrario, la sustitución de un aminoácido por otro con unas propiedades físicas y químicas similares se denomina **conservadora**, y se prevé que sus consecuencias sobre la función de las proteínas sean menos graves (p. ej., las mutaciones Arg→Lys o Asp→Glu).

Maquinaria de la síntesis de proteínas

El ribosoma es una cadena de ensamblaje para la síntesis de proteínas

Los ribosomas son las máquinas moleculares responsables de la síntesis de proteínas. Están formados por una subunidad grande y otra pequeña; cada una de ellas consiste en una partícula ribonucleoproteica (con una proporción aproximada de 1:1 entre ARNr y proteína) que contiene un total de cuatro clases de ARN y 80 subunidades proteicas. La asociación de estas subunidades da lugar a tres sitios específicos en el interior del ribosoma, ocupados por ARNt individuales según una sucesión definida, a medida que progresan por las etapas de la síntesis de proteínas. Estos sitios se denominan **aminoacil-ARNt** o **sitio A**, **peptidil-ARNt** o **sitio P**, y **sitio de salida** o **sitio E**. El sitio A es donde se coloca una molécula de ARNt donante cargada con el aminoácido apropiado y se sitúa antes de que este aminoácido se incorpore en el polipéptido naciente. El sitio P es el lugar del ribosoma que contiene unida una molécula de ARNt con el polipéptido amino-terminal de la proteína que se está sintetizando. El proceso de formación del enlace peptídico tiene lugar entre los sitios A y P. Este proceso está catalizado por una actividad peptidil transferasa que forma el enlace peptídico entre el grupo amino del aminoácido unido al ARNt del sitio A y el extremo carboxilo-terminal del péptido naciente unido al ARNt en el sitio P. El sitio E es un tercer lugar de interacción entre el ARNt y el ARNm en el ribosoma, y es ocupado por el ARNt desacilado después de formarse el enlace peptídico, pero antes de salir del ribosoma. La parada que hace el ARNt desacilado en el sitio E antes de salir es importante para mantener el marco de lectura y garantizar la fidelidad de la traducción.

- Sitio A: sitio ocupado por el donante aminoacil-ARNt.
- Sitio P: sitio ocupado por el ARNt con la cadena peptídica

naciente.

- Sitio E: sitio ocupado por el ARNt desacilado.

Cada aminoácido posee una sintetasa específica que lo une a todos los ARNt que lo codifican

Aunque existe una molécula de ARNt distinta para la mayoría de los codones representados en la [tabla 22.1](#), la estructura de los ARNt individuales es muy parecida (v. [fig. 21.2](#)). Todos los ARNt tienen entre 73 y 93 nucleótidos de largo y presentan una estructura secundaria semejante en «hoja de trébol», compuesta por cuatro brazos distintos de pares de bases y tres bucles. En su plegamiento terciario, los ARNt adoptan una estructura en L. El extremo 3' de la molécula de ARNt, correspondiente a un brazo de la «L», se denomina **brazo aceptor**, donde una enzima denominada **aminoacil-ARNt sintetasa** cataliza la adición de un aminoácido específico, y el otro brazo de la «L» contiene el **bucle anticodón**, que interactúa con el ARNm. Las aminoacil-ARNt sintetasas catalizan la formación de un enlace éster entre el grupo 3'-hidroxilo del nucleótido de adenosina del ARNt y el grupo carboxilo del aminoácido ([fig. 22.1](#)). La unión de un aminoácido a un ARNt es una reacción que consta de dos pasos. En primer lugar, el grupo carboxilo del aminoácido se activa mediante una reacción con ATP para formar un intermediario aminoacil-adenilato que se mantiene unido al complejo de la sintetasa. La enzimología de la activación del grupo carboxilo de los aminoácidos es similar a la activación de los ácidos grasos por la acil-CoA sintetasa o tiocinasa (v. [cap. 11](#)); no obstante, en lugar de transferir el grupo acilo al grupo tiol de la coenzima A, el grupo aminoacilo se transfiere al 3'-hidroxilo del ARNt. El producto se describe como molécula de **ARNt cargada**. En esta fase está listo para fijarse al sitio A del ribosoma, donde aportará su aminoácido para el crecimiento de la cadena peptídica en el sitio P. Existe una enzima sintetasa específica para cada uno de los 20 aminoácidos y cada sintetasa unirá el aminoácido correcto a todos los ARNt que reconozcan los diferentes codones que codifican ese aminoácido.

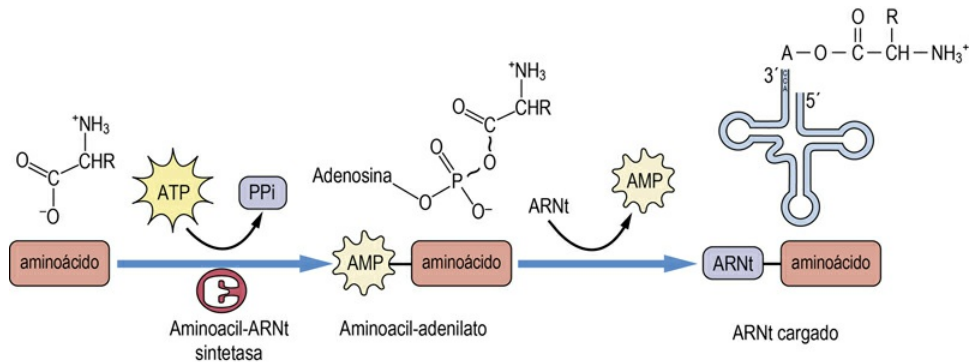


FIG. 22.1 Activación de un aminoácido y unión a su ARNt afín. Antes de fijarse al extremo 3' (CCA) del ARNt, el aminoácido ha de ser activado por una aminoacil-ARNt sintetasa y formar un producto intermedio (aminoacil-adenilato). AMP, adenosina monofosfato; PPI, pirrofosfato inorgánico.

En la base 3' del codón del ARNm existe cierta flexibilidad en el apareamiento de las bases

La interacción entre el ARNt cargado y su codón correspondiente tiene lugar mediante la asociación del bucle anticodón del ARNt con el codón del ARNm mediante puentes de hidrógeno entre pares de bases complementarias (fig. 22.2). Sin embargo, los organismos no suelen contar con un ARNt específico que reconozca cada uno de los 64 codones. Para hacer frente a este problema, las reglas del apareamiento de bases entre el ARNt y el ARNm específicamente en la tercera posición (extremo 3') del codón difieren de las del ADN (v. cap. 20). En esta posición, entre este nucleótido y la primera base (extremo 5') del anticodón pueden formarse pares de bases no clásicos. La denominada **hipótesis del balanceo** en el apareamiento codón-anticodón permite que un ARNt con un anticodón que no es perfectamente complementario con el codón de ARNm reconozca la secuencia y permita la incorporación del aminoácido en la cadena peptídica en crecimiento. Por ejemplo, un residuo de guanina en el extremo 5' del anticodón puede formar un par de bases tanto con un residuo de citidina como con uno de uridina en el extremo 3' del codón. Asimismo, si en el extremo 5' del anticodón se encuentra inosina, un residuo de adenosina modificado, en el extremo 3' del codón puede formarse un par de bases con uridina, con adenina o

incluso con citidina (tabla 22.3). Este emparejamiento impreciso permite que el ARNt que posee el anticodón GAG descodifique los codones CUU y CUC, que codifican leucina. Por tanto, el emparejamiento por balanceo reduce el número de ARNt necesarios para descodificar el ARNm y proporciona una explicación mecanicista para la degeneración del código genético, ya que esta tiene lugar siempre en el tercer residuo del codón.

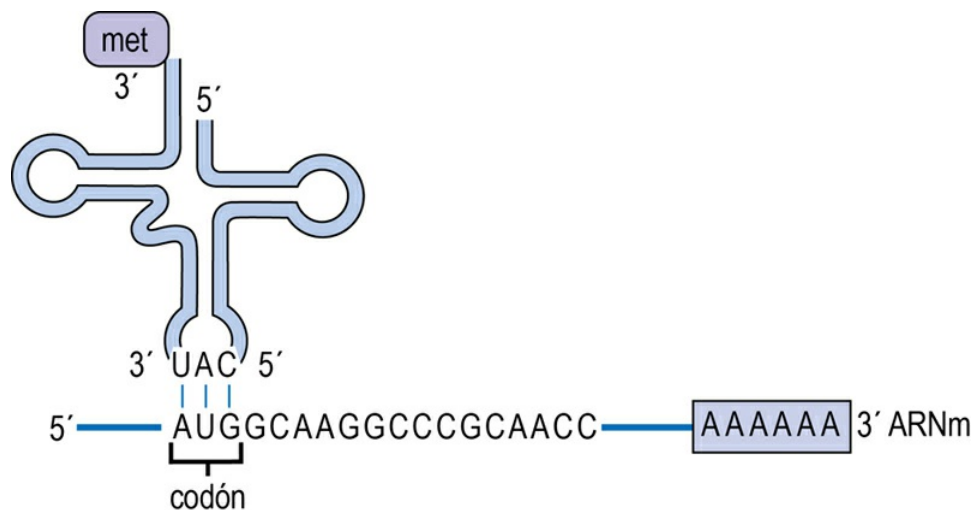


FIG. 22.2 Interacción del ARNt cargado con el ARNm.

La interacción de un ARNt cargado con un ARNm ocurre por un proceso de apareamiento de bases complementarias en el bucle anticodón y el codón del ARNm.

Tabla 22.3

Posibilidades de formación de pares de bases entre la tercera posición o nucleótido 3' del codón del ARNm y la primera posición o nucleótido 5' del anticodón del ARNt

Codón, posición tercera o 3' (ARNm)	Anticodón, posición primera o 5' (ARNt)
G	C
U	A
A o G	U
C o U	G
A o C o U	I



Conceptos avanzados

Fidelidad de la traducción

Las aminoacil-ARNt sintetetas tienen capacidad de corrección

Para preservar la correspondencia inequívoca entre codón y aminoácido dictada por el código genético, cada aminoacil-ARNt sintetasa es capaz de identificar las pequeñas diferencias existentes entre cada ARNt exclusivo para emparejarlo con su aminoácido correspondiente. Esta discriminación se ve facilitada por la presencia de enlaces de hidrógeno específicos entre la enzima y el ARNt correcto. Además, las aminoacil-ARNt sintetetas han adquirido la capacidad no solo de diferenciar entre los aminoácidos antes de que se unan al ARNt apropiado, sino también de eliminar los aminoácidos unidos al ARNt erróneo por medio de un paso de corrección de pruebas. Estas aptitudes se ponen en práctica gracias a dos sitios específicos de la enzima que discriminan entre los distintos aminoácidos en función de su tamaño. El primero de ellos, el «sitio de síntesis» donde tiene lugar la acilación del ARNt, alojará tanto el aminoácido correspondiente como el resto de aminoácidos más pequeños que contengan similitudes con él. En el segundo sitio o «sitio de edición», las enzimas eliminarán este aminoácido más pequeño incorrectamente incorporado debido a la ausencia de interacciones con los enlaces de hidrógeno, que solo suceden entre la enzima y el aminoácido correspondiente. Estos mecanismos discriminatorios se combinan para asegurar la transferencia precisa de la información desde el ARNm a la proteína y contribuyen a reducir la frecuencia de errores en la traducción, que es de tan solo 1 error por cada 10^3 - 10^4 aminoácidos polimerizados, aproximadamente.

¿Cómo sabe el ribosoma dónde debe empezar la síntesis de proteínas?

La molécula de ARNm contiene la información que se utilizará para

dirigir la síntesis de la cadena polipeptídica de una proteína, pero ¿cómo sabe la maquinaria encargada de la síntesis dónde comenzar, es decir, qué nucleótido corresponde al codón inicial que debe traducirse en una proteína? La mayoría de los ARNm de los eucariotas contienen, tanto antes como después de la región de codificación de proteínas, unas regiones denominadas **regiones no traducidas 5' y 3' (UTR)**. Estas secuencias son importantes para la estabilidad del ARNm, así como para determinar el punto de inicio y regular la velocidad de la síntesis de proteínas. En las células eucariotas, el ribosoma se fija primero a una estructura tipo «caperuza» 7-metilguanina (v. [cap. 21](#)) localizada en el extremo 5' del ARNm, y a continuación se desplaza a lo largo de la molécula, analizando la secuencia hasta encontrar el primer codón AUG ([fig. 22.3](#)). Esto indica al ribosoma que ha de comenzar la síntesis proteica, empezando con un residuo de metionina, y detenerse cuando encuentre alguno de los codones de terminación. En algunos ARNm víricos y eucariotas, la presencia de un sitio alternativo de reclutamiento de ribosomas, un **sitio de entrada interno del ribosoma (IRES)** (v. [fig. 22.3](#)), permite que comience la traducción con independencia de la caperuza.

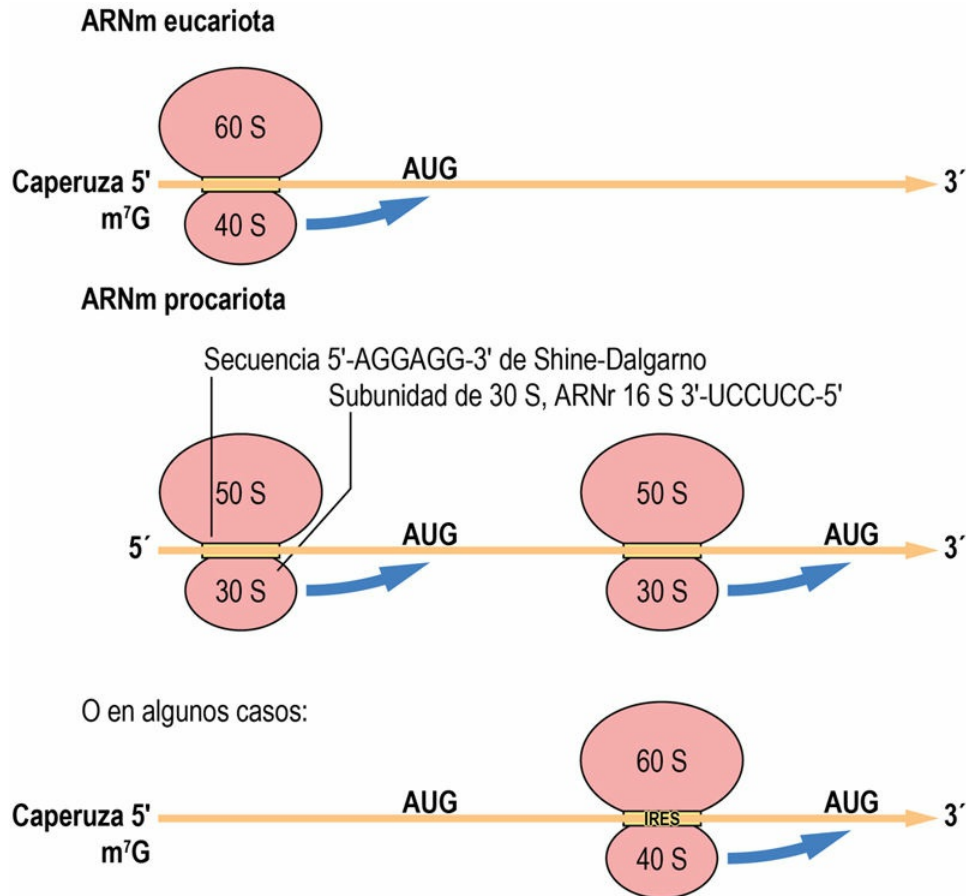


FIG. 22.3 Detección de la región codificadora en el ARNm.

El ribosoma se une al ARNm antes de localizar la región de codificación de proteínas (*arriba*). Los ribosomas de los eucariotas se fijan a la caperuza 5' de los ARNm y a continuación se desplazan hasta encontrar el primer codón AUG (*centro*). Los ribosomas bacterianos se unen a una secuencia de Shine-Dalgarno complementaria a una secuencia del ARNr de 16 S; las secuencias de Shine-Dalgarno se localizan cerca del inicio de la región de codificación de proteínas. A diferencia del ARNm eucariota, el ARNm bacteriano es policistrónico, es decir, cuenta con múltiples sitios de inicio en el mismo ARNm (*abajo*). En algunos casos, sobre todo en ARNm víricos, los ribosomas eucariotas pueden unirse internamente al sitio de entrada interno del ribosoma (IRES) y después desplazarse hacia el codón AUG. Este mecanismo dependiente de la caperuza permite traducir el ARNm vírico cuando la traducción del ARN genómico se encuentra inhibida por proteínas del virus.

El ARNm procariota es diferente en muchos aspectos. En primer lugar, carece de caperuza m⁷G en 5' que facilite la unión del ribosoma. En segundo lugar, los ARNm procariotas pueden ser **policistrónicos**; esto significa que un solo ARNm codifica varios polipéptidos, lo que

dificulta que el ribosoma sepa dónde iniciar la síntesis proteica. No obstante, se ha identificado una secuencia en la mayoría de los ARNm procariotas que dirige al ribosoma hacia el comienzo de cada región de codificación de proteínas en el ARNm. Esta secuencia rica en purinas, denominada **secuencia de Shine-Dalgarno (SD)**, es complementaria de una porción del ARNr 16 S de la subunidad ribosómica bacteriana pequeña (v. [fig. 22.3](#)). Gracias a la formación de puentes de hidrógeno, el ribosoma se sitúa al inicio de cada región de codificación de proteínas.

Proceso de síntesis de proteínas

La traducción es un proceso dinámico que supone la interacción de ARNm, enzimas, ARNt, factores de traducción, proteínas ribosómicas y ARNr

La traducción se divide en tres pasos:

- Inicio.
- Elongación.
- Terminación.

Inicio

La síntesis de una proteína se inicia en el primer codón AUG (metionina) del ARNm

En los eucariotas, el inicio de la traducción depende de la interacción coordinada de al menos 12 factores de iniciación eucariotas (eIF), el ARNm y el ribosoma. En primer lugar se forma un **complejo ternario** entre eIF-2, GTP y el ARNt iniciador cargado con metionina (Met-ARNt) (fig. 22.4) que transporta el Met-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica pequeña de 40 S. A continuación, el **complejo preinicial** se ensambla con la subunidad ribosómica de 40 S mediante la interacción del complejo ternario con eIF-1, eIF-1A, eIF-3 y eIF-5. Este complejo preinicial se dirige hacia el extremo 5' del ARNm mediante la interacción con el complejo eIF-4F, formado por una proteína eIF-4F de unión a la caperuza de 7-metilguanosina previamente ensamblada y otros eIF-4 afines. Mediante el uso de energía procedente de la hidrólisis de ATP, el complejo se desplaza por el ARNm para localizar el primer codón AUG. Al reconocer el AUG, el GTP unido a IF-2 es hidrolizado, desencadenando el desensamblaje de todos los eIF y el reclutamiento simultáneo de la subunidad ribosómica grande de 60 S. Con la ayuda

de eIF-5B (no se muestra), el Met-ARNt ocupa su posición correcta en el sitio P del ribosoma (fig. 22.5), preparándose para la fase de elongación posterior. En las células procariotas, en el proceso participan tres factores de iniciación (IF-1, IF-2 e IF-3) y el complejo de iniciación se forma justo en dirección 5' respecto a la región de codificación, como consecuencia de la interacción del ARNr 16 S de la subunidad pequeña con la secuencia de Shine-Dalgarno del ARNm. En todas las proteínas bacterianas, el primer aminoácido es siempre *N*-formil-metionina (fmet), codificada por AUG, en lugar de metionina.

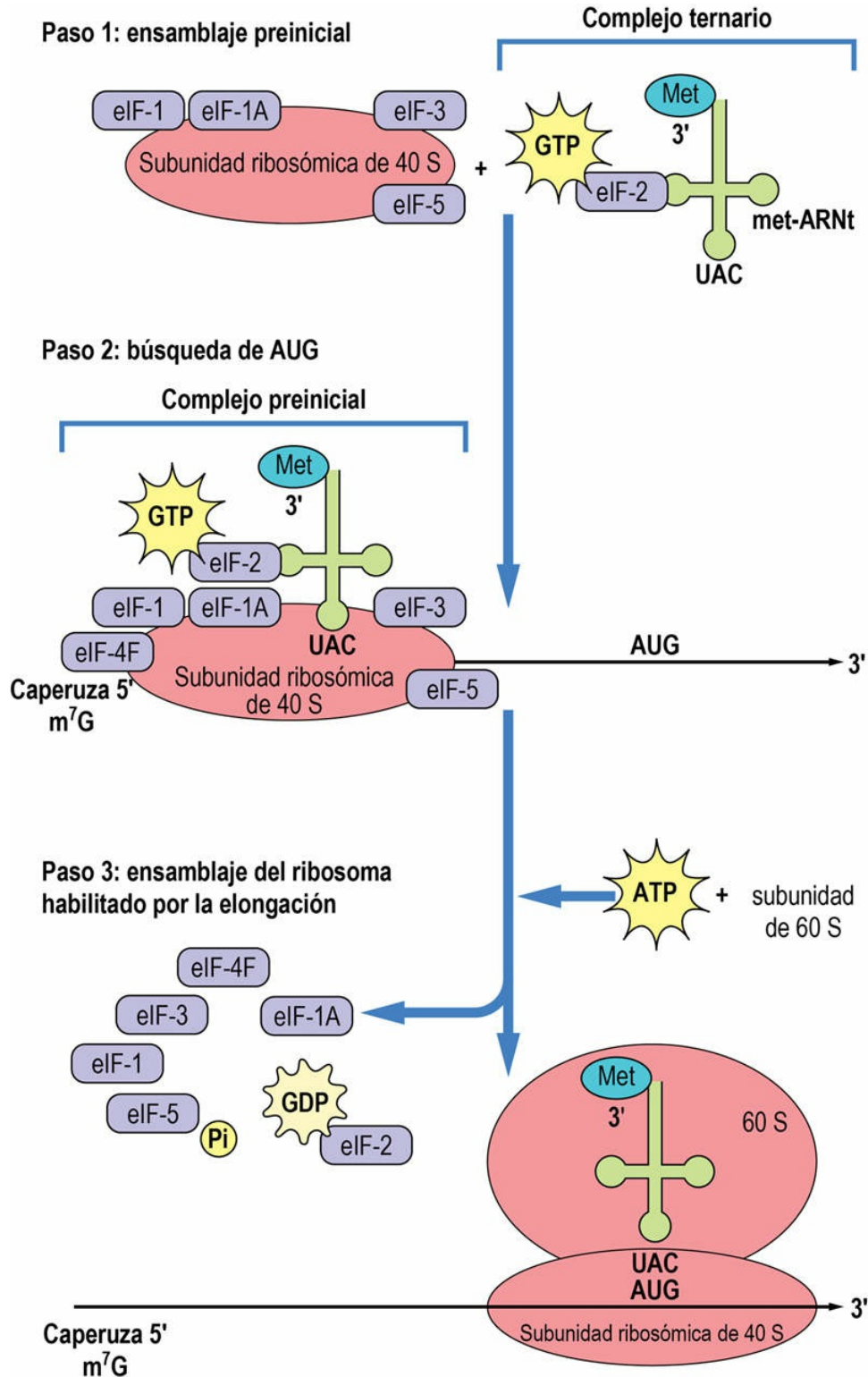


FIG. 22.4 Inicio de la síntesis de proteínas en eucariotas. En primer lugar se ensambla la subunidad ribosómica 40 S con los factores de iniciación eIF-1, eIF-1A, eIF-3 y eIF-5 unidos, el ARNm con el eIF-4F unido a la caperuza 5', y met-ARNt unido a eIF-2. A continuación, el complejo se transloca hasta el codón AUG, barriendo

la secuencia de ARNm e hidrolizando ATP en el proceso. La subunidad ribosómica 60 S completa el complejo de iniciación y en el proceso se liberan los factores de iniciación. Obsérvese que, en la fase de inicio de la síntesis, el sitio P está ocupado por el iniciador met-ARNt, como se muestra en la [figura 22.5](#). eIF, factor de iniciación eucariota; GDP, guanosina difosfato.

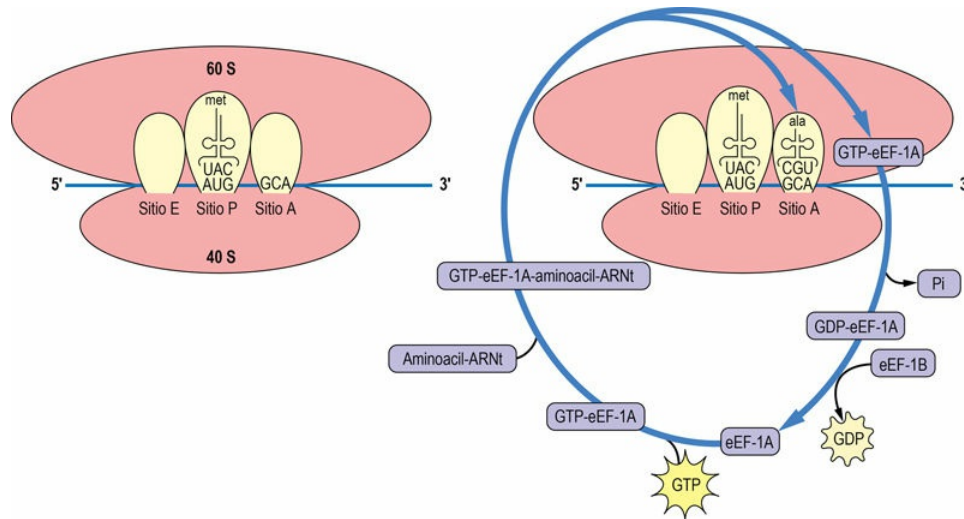


FIG. 22.5 Reciclado del factor de elongación eEF-1A.

Para comenzar el proceso de elongación, una molécula de ARNt cargada pasa al sitio A del complejo de iniciación, con la ayuda del eEF-1A unido a GTP. El factor se libera cuando el GTP se hidroliza y el proceso de reciclado del eEF-1A se facilita por el factor de intercambio eEF-1B. Cada adición sucesiva de un aminoácido requiere trasladar una molécula de ARNt cargado correctamente al sitio A del ribosoma. Ala, alanina; Pi, fosfato inorgánico.

Elongación

Los factores que participan en la etapa de elongación de la síntesis de proteínas son dianas de algunos antibióticos

Una vez completada la fase de inicio, comienza el proceso de traducción de la información del ARNm a una proteína funcional. El ciclo de elongación empieza con la fijación de un ARNt cargado en el

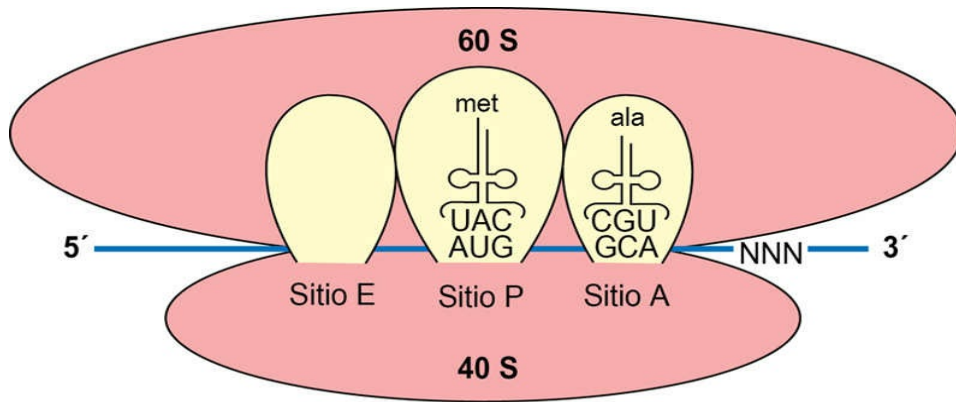
sitio A del ribosoma. En eucariotas, el ARNt cargado llega al ribosoma gracias a la acción de un factor de elongación unido al GTP denominado eEF-1A (v. [fig. 22.5](#)). Tras el emparejamiento del anticodón del ARNt con su codón análogo se hidroliza el GTP y se libera eEF-1A. Para poder reutilizar el eEF-1A, debe regenerarse por un factor de elongación denominado eEF-1B, que facilita la sustitución del GDP del eEF-1A por GTP, de modo que pueda unirse a otra molécula de ARNt cargada (v. [fig. 22.5](#)). Una vez que la molécula de ARNt correctamente cargada se ha unido al sitio A del ribosoma, la actividad **peptidil transferasa** del ribosoma cataliza la formación de un enlace peptídico entre el aminoácido del sitio A y el aminoácido que se encuentra en el extremo de la cadena peptídica naciente (en el sitio P). En este momento, la cadena ARNt-peptido está unida transitoriamente al sitio A ([fig. 22.6](#)). A continuación, con la ayuda de eEF-2, el ribosoma se trasloca un codón hacia abajo del ARNm (hacia el extremo 3'), dando lugar al reposicionamiento del ARNt, de forma que la cadena peptídica naciente pasa de estar unida al sitio A a estar unida al sitio P. Este movimiento también provoca que el ARNt descargado del sitio P se repositone en el sitio E, lo que hace que un total de nueve pares de nucleótidos estabilicen el complejo ribosoma-ARNm-ARNt. Este ciclo se repite para incorporar el siguiente aminoácido (v. [fig. 22.6](#)). Este complejo proceso es idéntico en las células de los procariotas, aunque los ribosomas y los factores de elongación son distintos, lo que permite desarrollar antibióticos que inhiben selectivamente la síntesis de proteínas en las bacterias ([tabla 22.4](#)).


Tabla 22.4

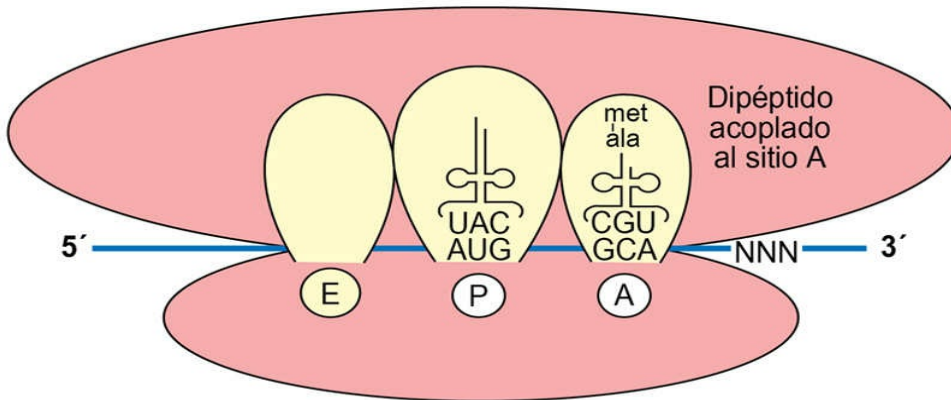
Antibióticos que afectan a la síntesis de proteínas

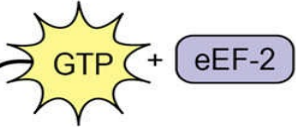
Antibiótico	Objetivo
Tetraciclina	Sitio A del ribosoma bacteriano
Estreptomicina	Subunidad 30 S del ribosoma bacteriano
Eritromicina	Subunidad 50 S del ribosoma bacteriano
Cloranfenicol	Peptidil transferasa del ribosoma bacteriano
Puromicina	Causa terminación prematura
Cicloheximida	Ribosoma 80 S eucariota

La cicloheximida es tóxica para el ser humano.



 Actividad peptidil transferasa
(formación del enlace peptídico)



 $\text{GTP} + \text{eEF-2}$

$\text{Pi} + \text{GDP}$

El ribosoma se desplaza por el ARNm

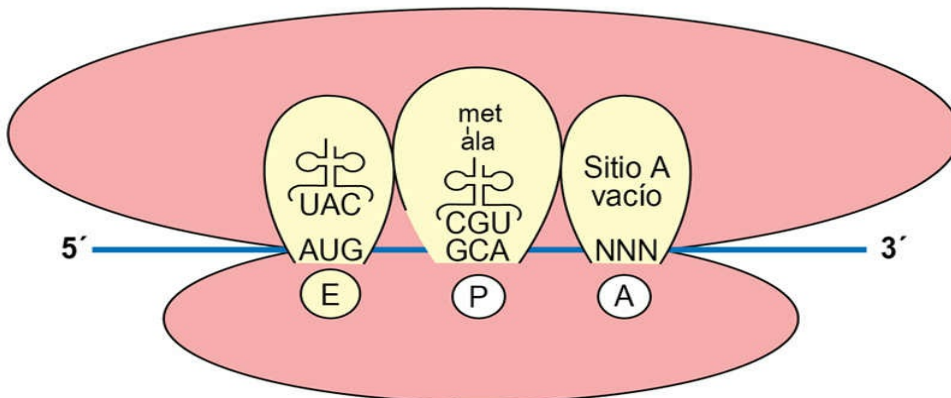


FIG. 22.6 Formación del enlace peptídico y translocación. La formación del enlace peptídico entre cada aminoácido sucesivo es catalizada por la actividad peptidil transferasa. Una vez formado el enlace peptídico, un factor de elongación (eEF-2 en este caso) desplaza el ribosoma un codón en sentido 3' del ARNm, de modo que el sitio A queda libre y listo para recibir al próximo ARNt cargado. El sitio E está ocupado ahora por el ARNt descargado (met). NNN, codón para el siguiente aminoácido.



Conceptos clínicos

Regulación incorrecta del inicio de la traducción en las enfermedades humanas

Cada vez se conocen más asociaciones entre enfermedades y mutaciones de proteínas que regulan el inicio de la síntesis peptídica

El control de la traducción es fundamental para el ajuste fino de los niveles de cada proteína en el interior celular necesarios para cubrir las necesidades de la célula. La alteración de la regulación de la síntesis peptídica puede tener consecuencias nocivas. Un ejemplo de ello es el descubrimiento de mutaciones en la maquinaria de inicio de la traducción que alteran el nivel y el funcionamiento del factor de iniciación eucariota 2 (eIF-2B), que dan lugar a enfermedades neurológicas infrecuentes, pero mortales, como la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (VWM, *vanishing white matter*), llamada también ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central (CACH, *childhood ataxia with central hypomyelination*). Las mutaciones de eIF-2 y de la eIF-2 α cinasa también se asocian con la leucemia mieloide aguda y con una forma infrecuente de diabetes infantil, caracterizada por un defecto del desarrollo de las células β del páncreas (síndrome de Wolcott-Rallison). En las enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson y el Alzheimer, también se observan alteraciones de la fosforilación de eIF-2 y de la eIF-2 α cinasa en el cerebro. Cada vez existe un mayor interés en el desarrollo de tratamientos farmacológicos dirigidos a la regulación de los factores

de iniciación eucariotas para tratar estas y otras enfermedades.

Terminación

La terminación de la síntesis de proteínas en eucariotas y en bacterias tiene lugar cuando el sitio A del ribosoma alcanza uno de los codones de terminación del ARNm. Unas proteínas denominadas factores de liberación eucariotas (eRF) reconocen esos codones y hacen que la proteína que está unida a la última molécula de ARNt en el sitio P se libere ([fig. 22.7](#)). Este proceso es una reacción dependiente de energía catalizada por la hidrólisis de GTP, que transfiere una molécula de agua al extremo de la proteína, liberándola así del ARNt en el sitio P. Después de liberar la proteína recién sintetizada, las subunidades del ribosoma, el ARNt y el ARNm se disocian y permiten que comience la traducción de otro ARNm.

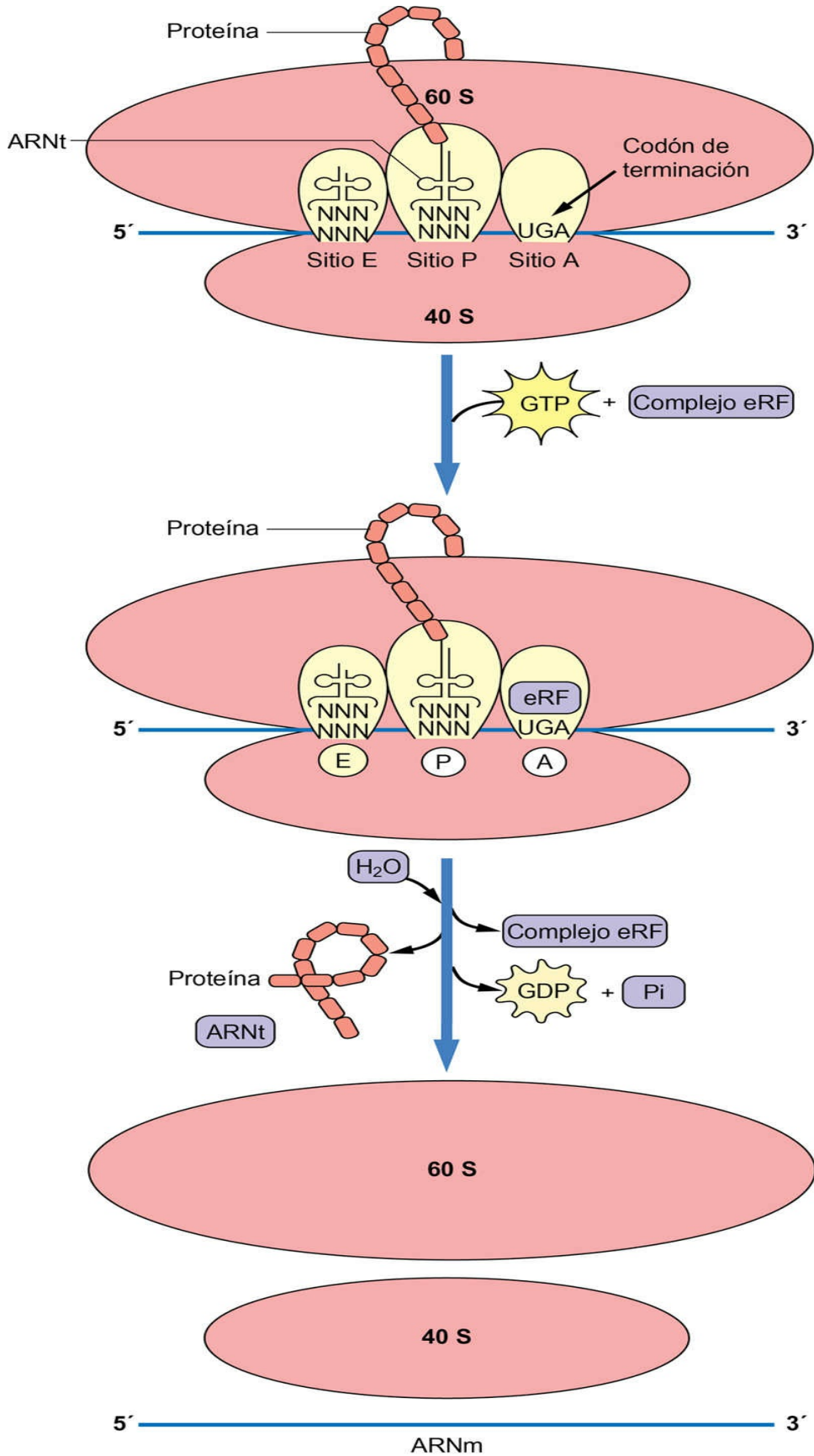


FIG. 22.7 Terminación de la síntesis de proteínas.

La síntesis de una proteína finaliza cuando el sitio A se coloca sobre un codón de interrupción o terminación. Un complejo de factores de liberación (eRF), con eRF-1 en el sitio A, hace que la proteína ya acabada se libere y que se separen el ribosoma, el ARNm y el ARNt para empezar otro ciclo de traducción.

Plegamiento de proteínas y estrés del retículo endoplásmico (RE)

El estrés del RE, resultado de errores en el plegamiento de las proteínas, se desarrolla en numerosos cuadros crónicos, como obesidad, diabetes y cáncer

Para que una proteína recién sintetizada sea funcionalmente activa ha de plegarse y formar una estructura tridimensional definida. Dado que existen numerosas conformaciones posibles que un polipéptido puede adoptar, las proteínas precisan la ayuda de un tipo de proteínas denominadas **chaperonas** para alcanzar su estructura nativa correcta. Las chaperonas promueven el correcto plegamiento, ensamblaje y organización de las proteínas y de las estructuras macromoleculares, como el nucleosoma y los complejos de transporte de electrones. En el RE, las chaperonas se unen a las regiones hidrofóbicas de las proteínas desplegadas, protegiendo estas superficies interactivas y evitando así su plegamiento erróneo y la formación de agregados inespecíficos. Las chaperonas favorecen el plegamiento de las proteínas recién sintetizadas gracias a ciclos de unión y liberación de su sustrato (proteínas) regulados por su actividad ATPasa y por cofactores proteicos específicos. Las **proteínas de choque térmico (PCT o HSP**, por sus siglas en inglés) son un grupo de chaperonas que expresan las células en respuesta a altas temperaturas. Sin embargo, las PCT facilitan el replegamiento de las proteínas desnaturalizadas no solo a consecuencia del calor, sino también en respuesta a factores estresantes de naturaleza física o química.



Conceptos clínicos

Un paciente que no cumple el tratamiento antibiótico que se le había prescrito

Un varón joven que estaba siendo tratado de una infección sinusal vuelve a la consulta al cabo de 1 semana con cefalea y congestión. Refiere que empezó a sentirse mejor a los 3 días de tomar el antibiótico prescrito, una tetraciclina. El médico le pregunta si tomó la dosis completa del fármaco, aun sintiéndose mejor. El paciente admite a regañadientes que dejó de tomar el antibiótico tan pronto como notó mejoría. ¿Cómo explicar a un paciente que es importante tomar el fármaco durante todo el período prescrito, aunque se sienta mejor al cabo de pocos días?

Comentario

La tetraciclina es un antibiótico de amplio espectro que se fija al sitio A del ribosoma bacteriano e inhibe de este modo la síntesis de proteínas (v. tabla 22.4). Si el fármaco desaparece se puede reanudar la síntesis de proteínas. Si el fármaco no se toma durante todo el período recomendado, las bacterias pueden proliferar de nuevo y reaparece la infección. Asimismo, las bacterias que empiezan a reproducirse al poco de terminar el tratamiento son las que probablemente sean más resistentes al fármaco. Debido a la selección de las cepas mutantes más resistentes, es probable que la infección secundaria sea más difícil de controlar.

Cuando se detecta una proteína mal plegada en el RE, la proteína **GRP78/BiP** (proteína de 78 kDa regulada por glucosa/ proteína de unión a inmunoglobulina) se fija a la proteína plegada incorrectamente y la atrapa en el RE, evitando su transporte y secreción posteriores. La proteína mal plegada es reconducida hacia la **vía de degradación asociada al RE (ERAD)**, que facilita la exportación al citoplasma y la degradación en el proteasoma de la proteína plegada incorrectamente (v. más adelante).



Conceptos avanzados

Síntesis de proteínas: peptidil transferasa

La peptidil transferasa no es la típica enzima, sino una ribozima

La peptidil transferasa es la actividad responsable de la formación de enlaces peptídicos durante la síntesis de proteínas. Esta actividad enzimática cataliza la reacción entre el grupo amino del aminoacil-ARNt en el sitio A y el carbono carboxílico del peptidil-ARNt en el sitio P, formando un enlace peptídico a partir de un enlace éster. Aunque la actividad se atribuye al ribosoma, las proteínas ribosómicas no tienen capacidad para catalizar esta reacción. Las estructuras cristalinas del ribosoma bacteriano indican que la actividad peptidil transferasa está catalizada por el ARN de 28 S presente en la subunidad principal del ARNr. Aunque algunos aminoácidos específicos son importantes para posicionar el ARNt y estabilizar su interacción con el ARNr, la actividad catalítica reside exclusivamente en el ARN ribosómico.

Si la actividad de la chaperona y de la ERAD se ve sobrepasada, se produce un cuadro conocido como **estrés del RE**, de modo que se produce la acumulación de agregados de proteínas en la luz del RE. Esto puede suceder como resultado de una mutación proteica o de un déficit de glucosil transferasa o un inhibidor, como tunicamicina (v. [fig. 17.11](#)). El estrés del RE activa la **respuesta a proteínas desplegadas (UPR)** de forma dependiente de GRP78/BiP, lo que aumenta la expresión de varias chaperonas y proteínas de la ERAD. Asimismo, la proteína cinasa PERK se activa por oligomerización y autofosforilación, fosforilando a su vez el eIF-2 e inhibiendo el inicio de la traducción (v. [fig. 22.4](#)). Esto ralentiza la velocidad de síntesis proteica y, si funciona satisfactoriamente, restablece la homeostasis. En cambio, si el estrés del RE es demasiado intenso, se inducirá el proceso de apoptosis (v. [cap. 29](#)) para eliminar la célula. Una serie de enfermedades humanas se caracterizan por estrés del RE y la UPR, como algunas variantes de fibrosis quística y de retinitis pigmentosa. El estrés del RE y la UPR también inhiben la señalización de la insulina, ocasionando resistencia a la misma, y desempeñan un papel en el desarrollo de patología en la obesidad y en la diabetes mellitus

tipo 2 (v. [cap. 31](#)).

Destino de las proteínas y modificaciones postraduccionales

Destino de las proteínas

Un ARNm puede tener varios ribosomas unidos en un momento dado, lo que se conoce como **polirribosoma o polisoma** (fig. 22.8). En las células hay dos clases de polisomas: los ARNm que codifican proteínas destinadas al citoplasma o al núcleo se traducen principalmente en polisomas libres en el citosol, mientras que los ARNm que codifican proteínas de membrana y proteínas secretadas se traducen en polisomas unidos al RE. Las regiones del RE tachonadas con ribosomas se describen como **retículo endoplásmico rugoso (RER)**.

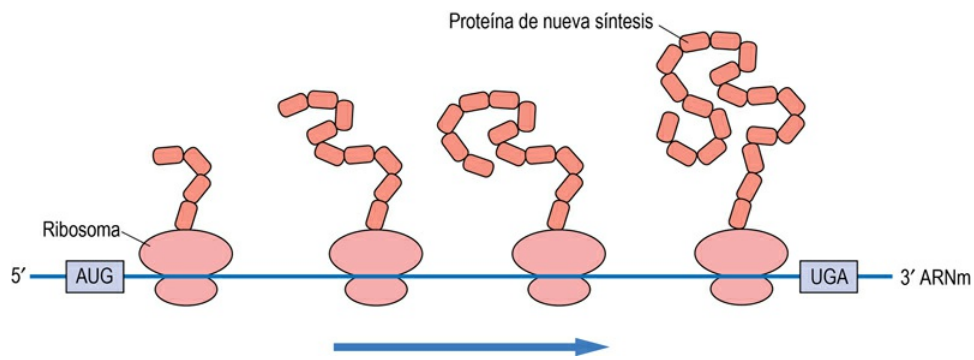


FIG. 22.8 Síntesis de proteínas en polisomas.
Las proteínas pueden ser sintetizadas por varios ribosomas unidos a un mismo ARNm, formando una estructura conocida como polisoma.

El destino celular de las proteínas está determinado por sus secuencias peptídicas de señalización

Las proteínas destinadas a la exportación, a la inserción en membranas o a orgánulos subcelulares específicos, como el núcleo, los lisosomas o las mitocondrias, son distintas de las proteínas que

residen en el citoplasma. La característica diferencial de las proteínas destinadas a estas localizaciones es que contienen una **secuencia de señalización** de 20-30 aminoácidos, situada habitualmente en su extremo amino- terminal. En el caso de las proteínas de membrana o de las de secreción, la secuencia de señalización es reconocida de forma simultánea a la traducción por un complejo de ribonucleoproteína conocido como **partícula de reconocimiento de señales (SRP)**, que está compuesto por un ARN pequeño y seis proteínas. Al unirse a la secuencia de señalización, la SRP interrumpe la traducción del resto de la proteína. A continuación, este complejo dirige el ARNm unido al ribosoma junto con el péptido nascente hacia la membrana del RE por medio de una interacción con el receptor de SRP, y la secuencia de señalización se inserta en la membrana. Una vez dentro del RE, la SRP se disocia y reanuda la traducción; al ser sintetizada, la cadena de polipéptido pasa a través de la membrana hacia el espacio intersticial del RE (fig. 22.9). A continuación, la proteína se transfiere al aparato de Golgi y, de ahí, a su destino final.

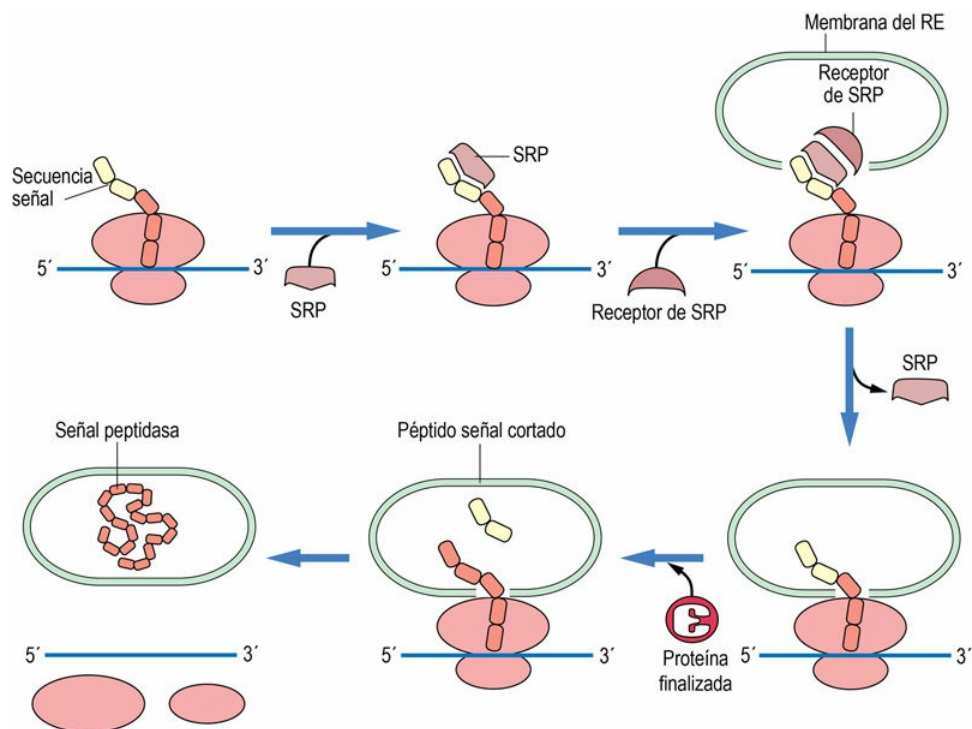


FIG. 22.9 Síntesis de proteínas en el retículo endoplásmico.

La secuencia señal de la proteína que se está traduciendo está unida a la SRP, y este complejo es reconocido por el receptor de SRP localizado en el retículo endoplásmico (RE), donde la secuencia señal se inserta en la membrana. Normalmente, aunque no de modo general, una señal peptidasa elimina la secuencia señal. Una vez acabada la síntesis de la proteína, esta se inserta en las membranas o se secreta.

Al contrario de lo que sucede con las proteínas de secreción y de membrana, las proteínas mitocondriales y nucleares son transportadas una vez terminada la traducción. En el caso de las proteínas destinadas a la mitocondria, en sus extremos *N*-terminales pueden tener hasta dos secuencias de señalización específicas, dependiendo de si su destino es la matriz mitocondrial o el espacio intermembrana. Antes de poder ser transportadas, las proteínas mitocondriales deben desplegarse utilizando transportadores de las membranas interna y externa (TIM y TOM) (v. [fig. 8.3](#)). Por el contrario, las proteínas nucleares tienen **señales de localización nuclear** (NLS) en cualquier posición de la secuencia proteica, pero expuestas en la superficie tridimensional de la proteína. Las proteínas nucleares no necesitan desplegarse para ser transportadas, ya que los poros nucleares son canales abiertos muy amplios que pueden acomodar el reconocimiento y el transporte de una proteína en su estado nativo. Algunas glucoproteínas dirigidas al lisosoma carecen de una secuencia de señalización de aminoácidos clásica. En su lugar, son el sustrato de enzimas que añaden oligosacáridos ricos en manosa modificados con residuos Man-6-P terminales que actúan como la señal que indica el destino de la proteína (v. [fig. 17.4](#)).

Modificación postraduccional

La mayoría de las proteínas necesitan una modificación postraduccional antes de ser biológicamente activas

Las principales modificaciones postraducionales tienen lugar en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. En el RE, una enzima denominada **señal peptidasa** elimina la secuencia de señalización del extremo amino-terminal de determinadas proteínas, generando una

proteína madura que es unos 20-30 aminoácidos más corta que la codificada por el ARNm. Asimismo, en el RE y en el aparato de Golgi se añaden o se modifican cadenas de carbohidratos en localizaciones específicas de la proteína (v. [cap. 17](#)). Una de las modificaciones amino-terminales observadas con mayor frecuencia en las células eucariotas es la eliminación del residuo de metionina amino-terminal que inicia la síntesis de proteína. Por último, numerosas proteínas (p. ej., las hormonas insulina y glucagón) son sintetizadas en forma de preproteínas y proproteínas que, para ser activas, deben ser proteolizadas. Por regla general, la escisión de un precursor a su forma biológicamente activa, que es un proceso estrictamente regulado, se consigue mediante una proteasa específica.

Proteasomas: maquinaria celular para el recambio de las proteínas

A diferencia del ADN, las proteínas dañadas no se reparan, sino que se degradan

La degradación de proteínas es un proceso complejo e importante para la regulación y el control de calidad biológicos. Existen varios desencadenantes que hacen que una proteína sea degradada:

1. Una proteína experimenta una desnaturalización gradual durante el estrés ambiental normal.
2. Una proteína ha sido modificada inadecuadamente por una reacción ilegítima con compuestos intracelulares reactivos, como un intermediario metabólico, especies reactivas del oxígeno o un compuesto carbonílico (v. [caps. 29](#) y [42](#)).
3. La función de la proteína ya no es necesaria y debe ser eliminada. Por ejemplo, las proteínas que participan en las vías de señalización o en el ciclo celular, así como las que actúan como factores de transcripción, en ocasiones tienen una función muy limitada en el tiempo y tras cumplirla deben ser rápidamente eliminadas para atenuar la respuesta o la señal.

Algunas de estas últimas tienen una secuencia de aminoácidos característica o residuos *N*-terminales que favorecen su rápido recambio. Algunas proteínas presentan una secuencia interna **PEST (ProGluSerThr)** que emite una señal para que sean rápidamente degradadas, mientras que las proteínas con arginina en posición *N*-terminal tienen una vida media corta en comparación con proteínas que contienen metionina en el *N*-terminal.

El proteasoma es un complejo multicatalítico diseñado para degradar proteínas citosólicas

Dado que la degradación de proteínas es un proceso destructivo, debe compartimentalizarse en orgánulos celulares específicos. Por ejemplo, los lisosomas ingieren y degradan mitocondrias dañadas y otros orgánulos de membrana. Sin embargo, la mayor parte de las proteínas citoplasmáticas solubles se degradan en unas estructuras denominadas **proteasomas**. El proteasoma de 26 S ([fig. 22.10](#)) está formado por dos tipos de subunidades: una proteasa multicatalítica multimérica de 20 S y una ATPasa de 19 S. El proteasoma es una estructura en forma de barril formada por una pila de cuatro anillos de siete monómeros homólogos, subunidades tipo α en los extremos externos y subunidades tipo β en los anillos internos. La actividad proteolítica (tres tipos diferentes de treonina proteasas) reside en las subunidades β con centros activos dispuestos hacia el interior del barril, con lo que se protege a las proteínas citoplasmáticas de una degradación inadecuada. Las subunidades de ATPasa están unidas a ambos extremos del barril y actúan permitiendo que entren solo las proteínas que han de ser destruidas. Las proteínas se despliegan en un proceso que requiere ATP y se proteolizan generando péptidos de seis a nueve aminoácidos, que se liberan al citoplasma para su posterior degradación.

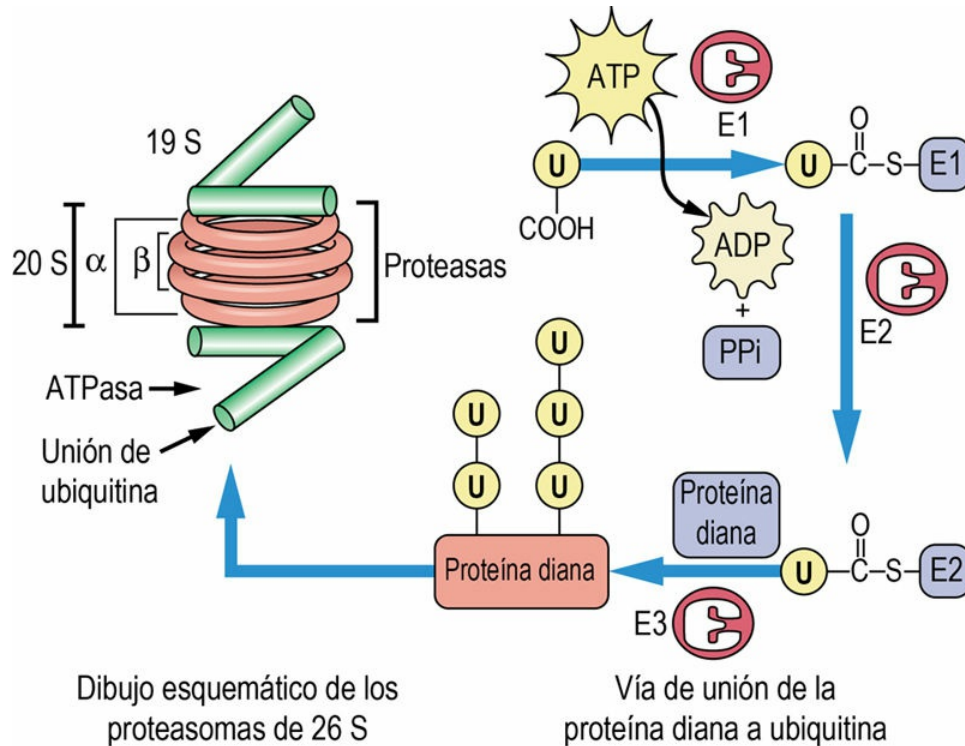


FIG. 22.10 Estructura del proteasoma y papel de la ubiquitina (U) en el recambio proteico.

El proteasoma se muestra a la izquierda (es la estructura en forma de barril). La proteasa multicatalítica de 20 S de los anillos centrales del barril presenta actividad proteasa en la cara interna. Las caperuzas de 19 S situadas en cada extremo del barril actúan uniendo y liberando ubiquitina, presentan actividad ATPasa y controlan el acceso de las proteínas al interior del barril para ser degradadas. La ubiquitina es activada en primer lugar como un derivado tioéster mediante la enzima de activación de ubiquitina E1; a continuación se transfiere a la enzima de conjugación de ubiquitina E2 y luego a un residuo de lisina de la proteína diana (el paso es catalizado por una ubiquitina-ligasa E3), y por último se polimeriza formando cadenas en las proteínas diana. Cuanto más larga es la cadena de poliubiquitina, más susceptible es la proteína de ser degradada por el proteasoma. Téngase en cuenta que el esquema no está dibujado a escala; el proteasoma es un complejo macromolecular de 26 S ($\geq 2.000.000$ Da); las proteínas diana son más pequeñas, y el peso molecular de la ubiquitina es inferior a 10.000 Da.

La ubiquitina dirige las proteínas al proteasoma para su degradación

Las proteínas destinadas a destrucción en el proteasoma se marcan de forma covalente con una cadena de una proteína muy conservada,

presente en todas las células y formada por 76 aminoácidos, la **ubiquitina**. Para cumplir con su función, la ubiquitina primero ha de ser activada (v. [fig. 22.10](#)), lo que se consigue gracias a una enzima de activación denominada E1. La activación tiene lugar cuando E1 se une a través de un enlace tioéster al extremo C-terminal de la ubiquitina mediante la formación de un producto intermedio ubiquitina-adenilato, en un proceso que requiere ATP. A continuación, la ubiquitina activada se une mediante un enlace tioéster a una proteína portadora de ubiquitina, la E2. Por último, una proteína ligasa (E3) transfiere la ubiquitina desde la E2 a la proteína diana, formando un **enlace isopeptídico** entre el extremo carboxilo de la ubiquitina y el grupo ϵ -amino de un residuo de lisina de la proteína diana. A partir de este único monómero de ubiquitina se polimeriza una cadena de ubiquitina en las proteínas diana (**poliubiquitinación**), que es reconocida por un sitio de unión a la ubiquitina presente en la subunidad de 19 S del proteasoma. Una vez unida, la proteína poliubiquitinada entra en el barril del proteasoma, la ubiquitina se libera por una ubiquitinasa y luego se recicla hacia el citosol para su reutilización.

La vía de la ubiquitina que conduce a la degradación de proteínas en el proteasoma es compleja y se encuentra estrictamente regulada. Si bien el número de enzimas E1 es pequeño, hay varias proteínas E2 y muchas proteínas E3 con dianas específicas diferentes. Hay seis actividades ATPasa diferentes asociadas a la subunidad de 19 S. Estas actividades enzimáticas participan en la desnaturalización de las proteínas ubiquitinadas, transportando las cadenas peptídicas hacia el interior del proteasoma. Estas variaciones en los componentes de la vía proporcionan una vía regulada y flexible para el recambio de proteínas.



Conceptos avanzados

Inhibición del proteasoma como tratamiento del cáncer

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de las células plasmáticas (linfocitos B) que normalmente se localiza en el hueso. Como

componente del sistema inmunitario, sintetiza anticuerpos (v. caps. 40 y 43). El crecimiento incontrolado de esas células plasmáticas produce anemia, tumores óseos y una respuesta inmunitaria alterada. Una opción de tratamiento eficaz para los pacientes con MM recidivante es el bortezomib, un inhibidor de la actividad proteasa del proteasoma. Este fármaco mejora las posibilidades de supervivencia de los pacientes con MM y prolonga el tiempo antes de la remisión, en especial cuando se combina con otros tratamientos, como radioterapia u otra quimioterapia. El bortezomib aumenta la acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplásmico, induciendo estrés del RE y la apoptosis celular. Actualmente están en fase de ensayo clínico inhibidores de proteasomas de segunda generación dirigidos contra distintos componentes del complejo para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, así como para los pacientes con MM resistentes al bortezomib.

Aprendizaje activo

1. Repasar el mecanismo de acción de los distintos fármacos que inhiben la síntesis de proteínas en el ribosoma bacteriano.
2. Describir las secuencias de señalización que dirigen las proteínas al lisosoma, la mitocondria o el núcleo.
3. Explicar el papel del aminoácido *N*-terminal como factor de regulación de la velocidad de recambio de una proteína citoplasmática.
4. Explicar cómo los virus toman el control de la maquinaria de traducción de las proteínas celulares durante la infección con objeto de favorecer la síntesis de proteínas víricas.

Resumen

- La síntesis de proteínas constituye la culminación de la transferencia de información genética desde el ADN a las proteínas. En esta transferencia, la información debe pasar desde el lenguaje de cuatro nucleótidos del ADN y el ARN al lenguaje de 20 aminoácidos de las proteínas.
- El código genético, en el que tres nucleótidos del ARNm (codón) especifican un aminoácido, constituye el diccionario de traducción entre estos dos lenguajes.
- La molécula de ARNt es el puente entre la secuencia de nucleótidos en el ARNm y los aminoácidos de la proteína. Los ARNt realizan su tarea gracias a su bucle anticodón, que interactúa con los codones específicos del ARNm y también con los aminoácidos específicos gracias a los sitios de unión situados en los extremos 3' de las moléculas.
- El proceso de traducción consta de tres partes: inicio, elongación y terminación.
- El inicio supone el ensamblaje del ribosoma y el ARNt cargado en el codón de iniciación (AUG) del ARNm.
- La elongación es la adición escalonada de aminoácidos individuales a una cadena peptídica en crecimiento gracias a la acción de una actividad peptidil transferasa del ribosoma.
- La terminación de la síntesis de proteínas tiene lugar cuando el ribosoma llega a un codón de interrupción y los factores de liberación catalizan la liberación de la proteína sintetizada.
- Después de la liberación, las proteínas recién sintetizadas deben plegarse correctamente con la ayuda de unas proteínas auxiliares denominadas chaperonas, pueden experimentar modificaciones postraduccionales y se dirigen hacia compartimentos subcelulares específicos mediante secuencias de señalización.
- La degradación de proteínas mediante el proteasoma

macromolecular es un mecanismo controlado mediante el cual la célula elimina las proteínas superfluas o dañadas.

Lecturas recomendadas

- Bohnert KR, McMillan JD, Kumar A. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;9999:1–12.
- Brar GA. Beyond the triplet code: Context cues transform translation. *Cell*. 2016;167:1681–1692.
- Finley D, Chen X, Walters KJ. Gates, channels, and switches: Elements of the proteasome machine. *Trends in Biochemical Sciences*. 2016;41:77–93.
- Gilda JE, Gomes AV. Proteasome dysfunction in cardiomyopathies. *Journal of Physiology*. 2017;595:4051–4071.
- McCaffrey K, Braakman I. Protein quality control at the endoplasmic reticulum. *Essays in Biochemistry*. 2016;60:227–235.
- Qi L, Tsai B, Arvan P. New insights into the physiological role of endoplasmic reticulum-associated degradation. *Trends in Cell Biology*. 2017;27(6):430–440.
- Ramakrishnan V. The ribosome emerges from a black box. *Cell*. 2014;159:979–984.
- Śledź P, Baumeister W. Structure-driven developments of 26S proteasome inhibitors. *Annual Review of Pharmacology Toxicology*. 2016;56:191–209.
- Wehmer M, Sakata E. Recent advances in the structural biology of the 26S proteasome. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2016;79:437–442.
- Yusupova G, Yusupov M. High-resolution structure of the eukaryotic 80S ribosome. *Annual Review of Biochemistry*. 2014;83:467–486.
- Zhang J, Ferré-D'Amaré AR. The tRNA elbow in structure, recognition and evolution. *Life (Basel)*. 2016;6(1):E3.

Páginas web de interés

Código genético:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Utils/wprintgc.cgi?mode=c>

IRES: <http://www.iresite.org>

Proteasoma: <http://www.biology-pages.info/P/Proteasome.html>

Ubiquitina: <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=60>

Ribosoma:

http://www.weizmann.ac.il/sb/faculty_pages/Yonath/home.html

Traslación: http://rna.ucsc.edu/rnacenter/ribosome_movies.html

Abreviaturas

eEF Factor de elongación eucariota

eIF Factor de iniciación eucariota

ERAD Vía de degradación asociada al RE

eRF Complejo de factores de liberación eucariotas

IRES Sitio de entrada interno del ribosoma

PCT Proteína de choque térmico

PEST Secuencia de degradación Pro-Glu-Ser-Thr

RER Retículo endoplásmico rugoso

SRP Partícula de reconocimiento de señales

UPR Respuesta a proteínas desplegadas

UTR Región no traducida

CAPÍTULO 23

Regulación de la expresión génica: mecanismos básicos

Edel M. Hyland

Jeffrey R. Patton

Resumen

La descodificación de la información de la secuencia de ADN codificada en el genoma de un organismo para obtener proteínas funcionales es un complejo proceso que consta de múltiples pasos. Este capítulo trata del primer paso importante de este proceso, la transcripción de la secuencia de ADN en ARNm maduro, centrándose principalmente en los mecanismos eucariotas. El capítulo comienza con una descripción de los elementos en cis de la secuencia de ADN presentes en los genes que codifican proteínas, que controlan dónde y cuándo tiene lugar la transcripción, y se habla también de los promotores, los elementos de respuesta, las secuencias potenciadoras y las secuencias aislantes. A continuación, el capítulo describe los factores de transcripción de proteínas que actúan en trans, regulando la iniciación y el avance de la transcripción, y se presenta el ejemplo de los receptores de esteroides para ilustrar la interacción entre las numerosas proteínas implicadas en la regulación de la expresión génica humana. La transcripción también está regulada por mecanismos epigenéticos, cuya función en las células humanas se describe a continuación, y el capítulo finaliza detallando el procesamiento del pre-ARNm en el ARNm maduro necesario para la traducción en proteínas.

Palabras clave

Acetilación de histonas
Aislante
Coactivador
Correpresor
Corte y empalme alternativo
Editosoma
Elemento de respuesta
Estructura de los genes
Factor de transcripción
Iniciador
Mutación dominante negativa
Potenciador
Procesamiento del ARN
Promotor
Regulación de la transcripción
Regulación epigenética
Señal de localización nuclear

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los mecanismos generales de regulación de la expresión génica, haciendo hincapié en el inicio de la transcripción.
 - Describir los diferentes niveles en los que puede controlarse la expresión génica, utilizando la expresión génica inducida por esteroides como modelo.
 - Explicar cómo se puede modular la expresión de un gen mediante corte y empalme alternativo del ARNm, promotores alternativos para iniciar la síntesis del ARNm, la edición postranscripcional del ARNm y la inhibición de la síntesis de proteínas mediante ARN pequeños.
 - Explicar cómo la estructura y el empaquetamiento de la cromatina pueden afectar a la expresión génica.
 - Explicar cómo la impronta genómica afecta a la expresión génica, dependiendo de si los alelos se heredan por vía materna o paterna.
-

Introducción

A pesar de que todas las células del organismo tienen un ADN idéntico, la expresión de los genes varía notablemente en función del tiempo y la localización en el cuerpo, así como del sexo

El estudio de los genes y el mecanismo por el que la información que poseen se convierte en proteínas que desempeñan todas las funciones celulares es el reino de la biología molecular. Excepto los eritrocitos, todas las células del cuerpo tienen el mismo complemento de ADN. A pesar de ello, existen diferencias considerables entre los distintos tipos celulares, dependiendo del conjunto exclusivo de genes que expresan. Uno de los aspectos más fascinantes de la biología molecular es estudiar los mecanismos que controlan la expresión génica, en tiempo y lugar, y las consecuencias derivadas de la alteración de estos mecanismos de control.

El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos básicos que intervienen en la regulación de los genes que codifican proteínas y cómo intervienen estos procesos en la causalidad de la enfermedad humana. Primero se describe el mecanismo básico de la regulación de la expresión génica, que irá seguido de la descripción de un sistema de regulación génica específico para resaltar diversos aspectos del mecanismo básico. El capítulo concluye con una descripción de las diversas formas de adaptación de la maquinaria de regulación génica para ajustarse a las necesidades de los diferentes tejidos y situaciones.

Mecanismos básicos de la expresión génica

La expresión génica está regulada a diferentes niveles

El control de la expresión génica en el ser humano tiene lugar principalmente en la transcripción, la síntesis del ARNm. Sin embargo, la transcripción es solo el primer paso en la conversión de la información genética codificada por un gen en el producto génico procesado final, y cada vez está más claro que los procesos postranscripcionales permiten un control exquisito de la expresión génica. La secuencia de fenómenos en la expresión última de un gen concreto puede resumirse de la siguiente forma:

1. Inicio de la transcripción.
2. Procesamiento postranscripcional del transcrito.
3. Transporte del ARNm procesado al citoplasma.
4. Traducción del ARNm procesado en proteína.

En cada uno de estos pasos, las comprobaciones del control de calidad indican si la célula debe avanzar al paso siguiente, o si bien debe atenuar o detener el proceso. Por ejemplo, si el procesamiento del ARN no es correcto o completo, el ARNm resultante sería inútil y, posiblemente, destruido. Si el ARNm no se transporta fuera del núcleo, no será traducido. Evidentemente, durante el crecimiento del embrión humano desde un simple óvulo fertilizado hasta un recién nacido, las diferencias en la regulación de la expresión génica permiten que una sola célula se diferencie en muchos tipos celulares que desarrollan características específicas de tejido. Estos fenómenos programados son comunes en todos los organismos y la aparición de estos cambios fenotípicos en las células y, por tanto, en todo el organismo es el resultado de cambios en la expresión de genes fundamentales. Aunque cada tipo de célula y etapa del desarrollo

depende de la expresión de diferentes subgrupos de genes, los mecanismos reguladores subyacentes a estas diferencias son comunes básicamente a todas las células. En la [tabla 23.1](#) se presentan algunos de los mecanismos reguladores en el ser humano y en la mayoría del resto de eucariotas en cada etapa de la expresión génica, junto con sus posibles consecuencias.

Tabla 23.1

Mecanismos reguladores para el control de la expresión génica y sus consecuencias

Proceso	Mecanismo regulador	Posibles consecuencias
Transcripción del ARNm	Control del acceso a la secuencia génica mediante la manipulación de la estructura de la cromatina (la cromatina condensada no es un buen molde para la transcripción)	(i) Regulación temporal de la transcripción de genes específicos (ii) Transcripción específica del alelo
	Metilación del ADN en secuencias promotoras para inhibir la transcripción	(i) Inactivación permanente de promotores específicos (ii) Selección de promotores alternativos, con diferentes sitios de inicio
	Disponibilidad de los factores de actuación <i>in trans</i> correctos, como factores de transcripción y cofactores	(i) Transcripción específica de célula/tejido (ii) Regulación temporal de la transcripción de genes específicos
Procesamiento del ARNm	Protección del extremo 5' del ARNm con una caperuza de N-7-metilguanosina; adición de poliadenosina (poli[A]) al extremo 3' en la mayor parte del ARNm	(i) Estabilización del ARNm (ii) Reconocimiento por factores que facilitan el transporte del ARNm al citoplasma (iii) Iniciación regulada de la traducción del ARNm en proteínas
	Eliminación de intrones mediante el corte y empalme del ARNm	(i) El corte y empalme alternativo aumenta el potencial de codificación
	Secuencias de las regiones no traducidas (UTR) en 3' de los ARNm que pueden estabilizar o marcar el ARN para su destrucción	(i) Controla la semivida de un transcrito de ARNm
Edición del ARNm	Edición de ARNm para cambiar la secuencia de codificación, modificando un aminoácido o creando un codón de terminación	(i) Altera la secuencia de aminoácidos de la proteína (ii) Introduce un codón de terminación en el ARNm, dando lugar a una proteína truncada
Traducción	Disponibilidad de factores para transportar el	(i) Regulación temporal del inicio

del ARNm	ARNm al citoplasma	de la traducción (ii) Envío de ARNm a regiones específicas del citoplasma, como los terminales de los axones, para su traducción local
	Disponibilidad de los factores necesarios para la síntesis de proteínas	(i) Regulación temporal del inicio de la traducción (ii) Uso de codones de inicio alternativos por IRES
	Producción de miARN para reducir la abundancia de un transcrito específico	(i) Traducción del transcrito limitada o abolida

La transcripción génica depende de la presencia de secuencias básicas de ADN que actúan en *cis* en la región del gen

En los genes que codifican proteínas, el objetivo de la transcripción es convertir la información guardada en el ADN del gen en ARN mensajero, que entonces puede utilizarse como molde para sintetizar el producto proteico del gen. Por tanto, la enzima que cataliza la formación del ARNm, la ARN polimerasa II (ARNPol II), debe ser capaz de identificar las secuencias de ADN que marcan el inicio y el final de un gen. En todos los organismos, la ARNPol II no realiza esta proeza sola; para que la transcripción esté regulada, es necesaria la actuación de muchas otras proteínas que reconocen elementos particulares en la secuencia del ADN que se asocian a cada gen. Estas secuencias de ADN se llaman en conjunto elementos reguladores que actúan en *cis*, ya que se encuentran físicamente en la misma molécula de ADN que el gen a transcribir; las **secuencias que actúan en *cis*** pueden ser promotores, potenciadores o elementos de respuesta. Las proteínas que las reconocen se denominan **factores de actuación en *trans***.

Una unidad de transcripción es más que un gen

Clásicamente se ha definido un gen codificador de proteína como una secuencia de ADN que codifica toda la información necesaria para elaborar una proteína funcional. Históricamente se creía que un gen daba lugar a un producto génico o proteína. Sin embargo, ahora se

sabe que se pueden obtener muchos productos funcionales (diferentes especies de ARNm o diferentes proteínas resultantes) a partir de una sola región de ADN transcrito, debido a los diferentes niveles de transcripción o de postranscripción. Por tanto, en la actualidad existe la tendencia a utilizar la denominación de unidades de transcripción para referirse a estos «genes». La **unidad de transcripción** engloba no solo las partes del gen clásicamente consideradas como la unidad génica, como promotores, exones e intrones, sino también los elementos de la secuencia de ADN que modifican el proceso de transcripción, desde el inicio de la transcripción hasta las últimas modificaciones postranscripcionales. En la [figura 23.1](#) se ilustran los conocimientos actuales acerca de los elementos de secuencia presentes en una unidad transcripcional que regulan la cronología y la magnitud de su expresión. Cada uno de estos elementos de secuencia se describirá detalladamente en los siguientes apartados.

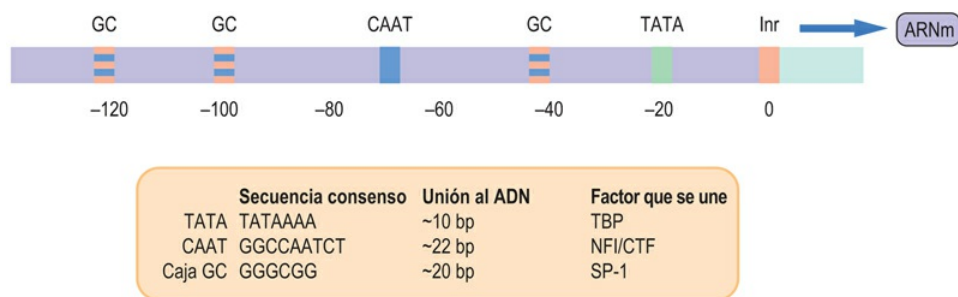


FIG. 23.1 Versión ideal de una unidad de transcripción con varios elementos promotores.

Cada unidad de transcripción está compuesta por intrones, exones y regiones no traducidas (UTR), así como por elementos promotores distintos, que se clasifican como centrales, proximales o distales en función de su posición respecto al sitio de inicio de la transcripción (SIT). La posición de los elementos promotores distales se encuentra mucho menos definida y pueden encontrarse en cualquier posición, entre 2 y 50 kb de distancia del SIT. Determinados elementos presentan unas secuencias consenso que unen factores ubicuos activadores de la transcripción. La unión de los factores de transcripción comprende el sitio consenso y un número variable de nucleótidos adyacentes, según el elemento del promotor. CTF, miembro de una familia de proteínas cuyos miembros actúan como factores de transcripción; NF1, factor nuclear 1; SP-1, factor de transcripción ubicuo; TBP, proteína de unión a TATA.

Promotores

Los promotores suelen situarse corriente arriba desde el punto de inicio de la transcripción de un gen

Las secuencias que están relativamente cerca del sitio de inicio de la transcripción de un gen y que controlan su expresión se denominan en conjunto promotoras. En los eucariotas, los promotores se encuentran a unos cientos o miles de nucleótidos del punto de inicio, y se denominan **promotores proximales**. La secuencia promotora actúa como una unidad de reconocimiento básica, indicando a la ARNPol II que existe un gen que puede transcribirse. Además, el promotor proporciona a la ARNPol II información para que inicie la síntesis de ARN en el lugar correcto y con la hebra correcta de ADN como molde. El promotor también desempeña un cometido importante al asegurar que el ARNm se sintetice en el momento correcto en la célula correcta. Debido a la gran importancia del promotor para la expresión génica, a menudo se considera parte del gen que controla; sin él, la síntesis de ARNm no tendría lugar. No obstante, como los promotores suelen encontrarse corriente arriba (5') del sitio de inicio de la transcripción, no se transcriben en ARNm, aunque se han documentado algunas excepciones a esta regla. La estructura exacta de los promotores varía de un gen a otro en un mismo organismo, pero pueden identificarse diversos elementos clave de la secuencia en los promotores. Estos elementos pueden presentarse en combinaciones diferentes entre genes distintos, y algunos elementos pueden estar presentes en un gen y ausentes en otro.

La eficiencia y la especificidad de la expresión génica se deben a elementos promotores

Aunque la secuencia de nucleótidos que rodea inmediatamente el inicio de la transcripción de un gen varía de un gen a otro, el primer nucleótido en el transcrito del ARNm tiende a ser adenosina (A),

seguida habitualmente de una secuencia rica en pirimidinas, denominada **iniciador (Inr)**. En general, tiene la secuencia de nucleótidos $Pi_2CA Pi_5$ (Pi , base pirimidínica) y se encuentra entre las posiciones -3 a $+5$ respecto al punto de inicio. Además del Inr, numerosos promotores poseen una secuencia conocida como **caja TATA**, aproximadamente 25 pares de bases (pb) secuencia arriba desde el inicio de la transcripción. La caja TATA tiene una secuencia consenso de 8 pb que suele estar totalmente formada por pares de bases adenina-timina (A-T), aunque muy raramente también se puede encontrar un par guanina-citosina (G-C). Esta secuencia es importante en el proceso de transcripción, ya que las sustituciones de nucleótidos que alteran la caja TATA reducen notablemente la eficiencia de la transcripción. Las posiciones del Inr y de la caja TATA respecto al inicio son relativamente fijas y, junto con el sitio de inicio de la transcripción (SIT) y el sitio de unión de la ARN polimerasa, se denominan **promotor central** (v. [fig. 23.1](#)). No obstante, hay que señalar que hay muchos genes eucariotas que no tienen una caja TATA identificable y que, en el caso de estos genes, hay otras secuencias que son esenciales para determinar el inicio de la transcripción.

Además de la caja TATA, se han descrito también otros elementos promotores proximales que actúan en *cis*. Por ejemplo, la **caja CAAT** con frecuencia se encuentra corriente arriba de la caja TATA, normalmente alrededor de 80 pb desde el inicio de la transcripción. Al igual que en el caso de la caja TATA, puede ser más importante por su capacidad de aumentar la fuerza de la señal del promotor que por controlar la expresión específica del gen en cuanto al tejido o al tiempo. Otro elemento promotor habitualmente observado es la **caja GC**, una secuencia rica en GC; pueden hallarse múltiples copias en una única región promotora. En la [figura 23.1](#) se ilustran algunos de los elementos que actúan en *cis* observados normalmente en los promotores eucariotas.

Los promotores alternativos permiten la expresión génica específica para un tejido o un estadio del

desarrollo

Aunque es evidente que los promotores son esenciales para la expresión génica, un solo promotor no puede controlar la especificidad tisular o la especificidad de la etapa de desarrollo que dirigen la expresión de un gen en distintos momentos y lugares. Algunos genes han desarrollado una serie de promotores que pueden conferirles una expresión tisular específica. Además de usar promotores diferentes que están físicamente separados, cada uno de los promotores alternativos a menudo se asocia a su propio primer exón y, en consecuencia, cada ARNm y su proteína consecuente cuentan con su extremo 5' y su secuencia de aminoácidos específicos del tejido. Un buen ejemplo del uso de promotores alternativos en el ser humano es el gen de la distrofina, la proteína muscular deficiente en la distrofia muscular de Duchenne (v. [cap. 37](#)). Este gen usa promotores alternativos que dan lugar a proteínas específicas en el cerebro, el músculo y la retina, todas ellas con secuencias de aminoácidos *N*-terminales diferentes.

Potenciadores

Los potenciadores modulan la fuerza de la expresión génica en una célula

Aunque el promotor es esencial para que se inicie la transcripción, no es necesariamente el único que influye en la intensidad de transcripción de un gen concreto. Otro grupo de elementos que actúan *in cis*, conocidos como **potenciadores**, puede regular el grado de transcripción de un gen, pero, a diferencia de los promotores, su posición puede variar considerablemente con respecto al punto de inicio de la transcripción y su orientación no tiene efecto sobre su eficiencia. Los potenciadores pueden estar corriente arriba o corriente abajo del promotor proximal y en ocasiones se denominan promotores distales. Muchos promotores son importantes para conferir especificidad de tejido a la transcripción y, en algunos casos, un promotor inespecífico puede iniciar la transcripción solo en presencia

de un potenciador específico de tejido. Asimismo, un promotor específico de tejido puede iniciar la transcripción, pero la eficiencia aumentará notablemente en presencia de un potenciador próximo que no sea específico de tejido. En algunos genes, como los genes de las inmunoglobulinas, los potenciadores pueden encontrarse corriente abajo del punto de inicio de la transcripción, en un intrón del gen que se está transcribiendo.



Conceptos avanzados

Identificación de la función y la especificidad de las secuencias de nucleótidos

Las **secuencias consenso** son secuencias de nucleótidos que contienen elementos básicos únicos que identifican la función y especificidad de la secuencia, como la caja TATA. La secuencia del elemento puede diferir en unos pocos nucleótidos en diferentes genes o en diferentes especies, pero siempre se encuentra una secuencia básica o consenso. En general, las diferencias no influyen en la efectividad de la secuencia. Esas secuencias consenso se deducen de la comparación de los promotores de los mismos genes en especies diferentes de eucariotas, comparando las secuencias promotoras de los genes que se unen al mismo factor de transcripción o determinando experimentalmente la secuencia real de ADN que sirve como elemento de unión para un factor de transcripción (v. fig. 23.1).

Aislantes

Los aislantes limitan la acción de los potenciadores

Como los elementos potenciadores pueden situarse a distancias considerables del promotor proximal de un gen, no quedaba claro cómo un potenciador determinado podría dirigirse exactamente al gen correcto. Posteriormente se identificaron unos elementos genéticos llamados **aislantes**, que actúan como elementos limitantes que permiten a los genes mantener unos programas de expresión

independientes. Estos elementos aislantes son secuencias cortas de ADN que incorporan *proteínas de elementos limitantes*, evitando que los potenciadores influyan involuntariamente en la expresión de un promotor cercano. Aunque las propiedades de los elementos aislantes están bien descritas, su mecanismo de acción exacto sigue siendo un área de investigación activa; se ha demostrado que actúan alterando la estructura local del ADN (p. ej., induciendo la formación de bucles).

Elementos de respuesta

Los elementos de respuesta son lugares de unión para los factores de transcripción y regulan de manera coordinada la expresión de varios genes (p. ej., en respuesta a estímulos hormonales o ambientales)

Los elementos de respuesta (ER) son secuencias que permiten estimular o reprimir la expresión génica a estímulos específicos, como las hormonas esteroideas (elemento de respuesta a esteroides [SER]), el AMP cíclico (elemento de respuesta al AMP cíclico [CRE]) o el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1, elemento de respuesta a la insulina [IRE]). Los elementos de respuesta forman parte de promotores o potenciadores donde actúan como lugares de unión de factores de transcripción específicos. Los elementos de respuesta son secuencias que actúan *in cis*, con una longitud de 6-12 bases, y se han determinado secuencias consenso para aquellos que responden al mismo estímulo. Un único gen puede tener un número diferente de elementos de respuesta, estimulándose, posiblemente, la transcripción ante un estímulo e inhibiéndose ante otro. Múltiples genes pueden tener el mismo elemento de respuesta y esto facilita la coinducción o correpresión de grupos de genes, como sucede en la respuesta a un estímulo hormonal.

Factores de transcripción

Los factores de transcripción son proteínas de unión al

ADN que regulan la expresión génica

Los promotores, potenciadores y elementos de respuesta son elementos de secuencia que forman parte del gen. Los factores de transcripción son proteínas que reconocen esas secuencias. Los factores de transcripción son **factores de actuación en *trans***, ya que son proteínas solubles que pueden difundir hasta el núcleo y actuar sobre múltiples genes en distintos cromosomas. A diferencia de las secuencias que actúan en *cis*, no presentan ninguna conexión física con el gen que se está transcribiendo. El genoma humano codifica aproximadamente 2.000 factores de transcripción diferentes, lo que corresponde a más del 10% de todos los genes humanos.

Los factores de transcripción pueden influir en la transcripción de forma directa, controlando la función de la ARN polimerasa, o indirecta, alterando la estructura de la cromatina

Hay dos tipos principales de factores de transcripción: 1) factores de transcripción generales y 2) factores de transcripción específicos de secuencia. Los factores de transcripción generales son necesarios para la expresión de todos los genes. Estos factores de transcripción interactúan con la ARN polimerasa, formando el **complejo iniciador** necesario para iniciar la transcripción. Los factores de transcripción generales variarán en función de la clase de gen que se vaya a transcribir, y son diferentes para las ARN polimerasas I, II y III (v. [cap. 21](#)). La ARNPol II, por ejemplo, necesita los factores de transcripción generales TFIIA, B, D, E, F y H.

Los factores de transcripción específicos de secuencia son proteínas de unión al ADN que reconocen secuencias de nucleótidos específicas y regulan la expresión génica ([fig. 23.2](#)). Estos factores de transcripción pueden actuar en sentido positivo, facilitando la transcripción, o negativo, facilitando el silenciamiento génico. El repertorio único de factores de transcripción presentes en una célula en un momento concreto determinará en gran medida qué porción del genoma se transcribe en ARN. En las células eucariotas, y en particular de los

mamíferos, las ARN polimerasas no pueden reconocer las secuencias promotoras por sí solas. La creación de un entorno local que atraiga correctamente a esos factores generales, que, a su vez, atraerán a la polimerasa, es la labor de los factores específicos de cada gen. No obstante, cada vez hay más pruebas de que el complejo de la ARN polimerasa es por sí solo importante en la regulación de la expresión génica.

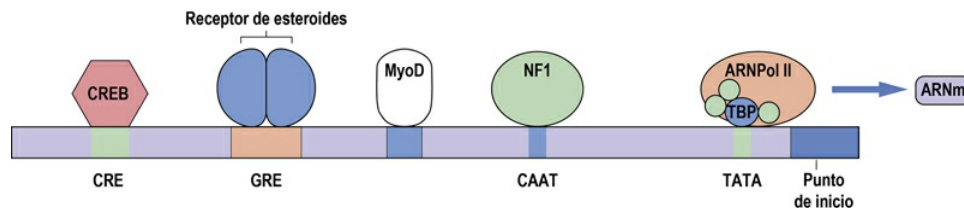


FIG. 23.2 Regulación de la expresión génica por elementos reguladores específicos.

La unión de los factores de transcripción a un elemento de respuesta a los esteroides modula la velocidad de transcripción del mensaje.

Diferentes elementos tienen efectos diversos sobre el grado de transcripción (algunos ejercen efectos mayores que otros) y también pueden activar la expresión específica de tejido. CRE, elemento de respuesta al AMP cíclico; CREB, proteína de unión a CRE; GRE, elemento de respuesta a glucocorticoides; MyoD, factor de transcripción específico de células musculares; NF1, factor nuclear 1. Las proteínas se muestran alineadas por comodidad, pero físicamente interactúan entre sí, debido a su tamaño y al plegamiento del ADN.

Además, hay otras proteínas que se pueden unir a los factores de transcripción específicos de la secuencia y modular su función al reprimir o activar la expresión génica. Estos factores se conocen como **coactivadores** o **correpresores**. Por tanto, el resultado final de la transcripción del ARN de un gen es el resultado de la interrelación compleja de numerosos factores de transcripción, coactivadores y correpresores. Dado que hay miles de esos factores en una célula, es enorme el número de combinaciones que pueden tener lugar, por lo que el control de la expresión génica puede ser sumamente específico y muy sutil.

Existen muchas diferencias en la regulación de la transcripción entre los procariotas y los eucariotas. La estructura génica de los

procariotas difiere fundamentalmente en que los genes se encuentran organizados en operones policistrónicos, conforme a los cuales una secuencia promotora regula la expresión de múltiples genes. Además, en los procariotas, los elementos *cis* que controlan el lugar de inicio de la transcripción y, en general, el propio inicio del proceso están situados más cerca del punto de inicio, su número es menor y son mucho menos variados que los de los eucariotas, y no existen elementos promotores distales, como potenciadores. Además, hay menos factores de actuación en *trans* que controlen la expresión génica y, en la mayoría de los procariotas, los genes suelen encontrarse en estado «activado», mientras que los factores de actuación en *trans* se comportan principalmente como represores de la transcripción. En general, la regulación de la expresión génica es mucho menos compleja en los procariotas que en los eucariotas.

El inicio de la transcripción requiere la unión de factores de transcripción generales al ADN

Para que tenga lugar la transcripción, los factores de transcripción deben unirse al ADN. Uno de los primeros pasos del inicio de la transcripción es el reconocimiento y unión de la secuencia de la caja TATA por una **proteína de unión a TATA (TBP, TATA-binding protein)**. Para que la ARNPol II inicie la transcripción, la TBP se asocia con otras proteínas para formar el factor de transcripción general **II D (RFIID o TF_{II}D)**, compuesto por múltiples subunidades. La unión de la TBP a la caja TATA tiene dos efectos: 1) dirige el posicionamiento del aparato de transcripción a una distancia fija desde el punto de inicio de la transcripción y, por tanto, permite a la ARNPol II colocarse exactamente en el sitio de inicio, y 2) desnaturaliza el dúplex de ADN, haciendo que se doble el ADN en esa localización. Tras reclutar otros factores de transcripción generales y en presencia de ATP, el ADN de esa localización se desenrolla parcialmente, exponiendo la hebra correcta de ADN al sitio activo de la ARNPol II, que la utilizará como molde para la síntesis de ARN a partir del ADN. Esto recibe el nombre de **apertura del promotor**. Una vez ha comenzado la transcripción y el híbrido ARN:ADN inicial se ha

estabilizado, se liberan muchos de los factores de transcripción necesarios para la unión y alineación de la ARNPol II, y esta viaja a lo largo del ADN, formando el transcrito pre-ARNm; este proceso recibe el nombre de **eliminación del promotor**.

La función de los factores de transcripción (FT) está controlada por complejas redes de transducción de señales celulares que procesan las señales externas, como la estimulación por factores de crecimiento, hormonas y otras señales extracelulares, modificando las actividades de los FT. Estos cambios muchas veces se producen mediante fosforilación, que puede regular la localización de los FT en el núcleo, su capacidad para unirse al ADN o su regulación de la actividad de la ARN polimerasa. La presencia de diferentes sitios de unión a los FT en el promotor de un gen constituye también un medio de regulación combinatoria. Este tipo de control compuesto por múltiples estratos garantiza que la transcripción génica esté sujeta a un ajuste fino de un modo sumamente versátil en función de los estados celulares específicos y de los requisitos ambientales.

Los factores de transcripción tienen sitios de unión al ADN sumamente conservados

En la unión de los factores de transcripción al ADN interviene un área relativamente pequeña de la proteína del factor de transcripción, que entra en estrecho contacto con el surco mayor y/o menor de la doble hélice de ADN que debe transcribirse. Estas regiones proteicas que entran en contacto con el ADN se denominan dominios o motivos de unión al ADN y están muy conservadas entre especies. Existen diversos dominios de unión al ADN, algunos de los cuales se encuentran en múltiples factores de transcripción o se dan varias veces en el mismo factor. **Cuatro clases típicas de dominio de unión al ADN son las siguientes:**

1. Hélice-giro-hélice.
2. Hélice-lazo-hélice.
3. Dedos de zinc (comentada más adelante en este capítulo).
4. Cremalleras de leucina.

Los factores de transcripción específicos de secuencia más conocidos contienen al menos uno de estos motivos de unión al ADN, y es probable que proteínas con función desconocida que contengan cualesquiera de esos motivos sean factores de transcripción. El factor de transcripción promedio se une a una secuencia de 10 nucleótidos y tiene 20 o más sitios de contacto entre la proteína y el ADN, hecho que amplifica la fuerza y especificidad del contacto. Se calcula que existen 2.000 factores de transcripción en el genoma humano, lo que equivale a aproximadamente el 10% de los genes, que permiten una regulación sofisticada de la expresión génica.

Además del dominio de unión al ADN, los factores de transcripción específicos de secuencia también tienen un **dominio regulador de la transcripción**, que es necesario por su capacidad de modular la transcripción. Este dominio puede funcionar de diversas formas: puede interactuar directamente con el complejo de ARN polimerasa-factores de transcripción generales; puede tener efectos indirectos a través de proteínas coactivadoras o correpresoras, o puede intervenir en la remodelación de la cromatina (como se explica más adelante en este capítulo) y alterar así la capacidad del promotor de reclutar otros factores de transcripción.

Una manera de caracterizar la interacción de un factor de transcripción con una secuencia de ADN en particular consiste en usar una técnica denominada **cambio de movilidad electroforética (EMSA, electrophoretic mobility shift assay)** (fig. 23.3). Este método se ha utilizado para facilitar la purificación de factores de transcripción y su identificación en mezclas complejas (p. ej., en un extracto celular), para delimitar el tamaño del lugar de unión y para estimar la fuerza de la interacción entre el factor y la secuencia de ADN que reconoce.

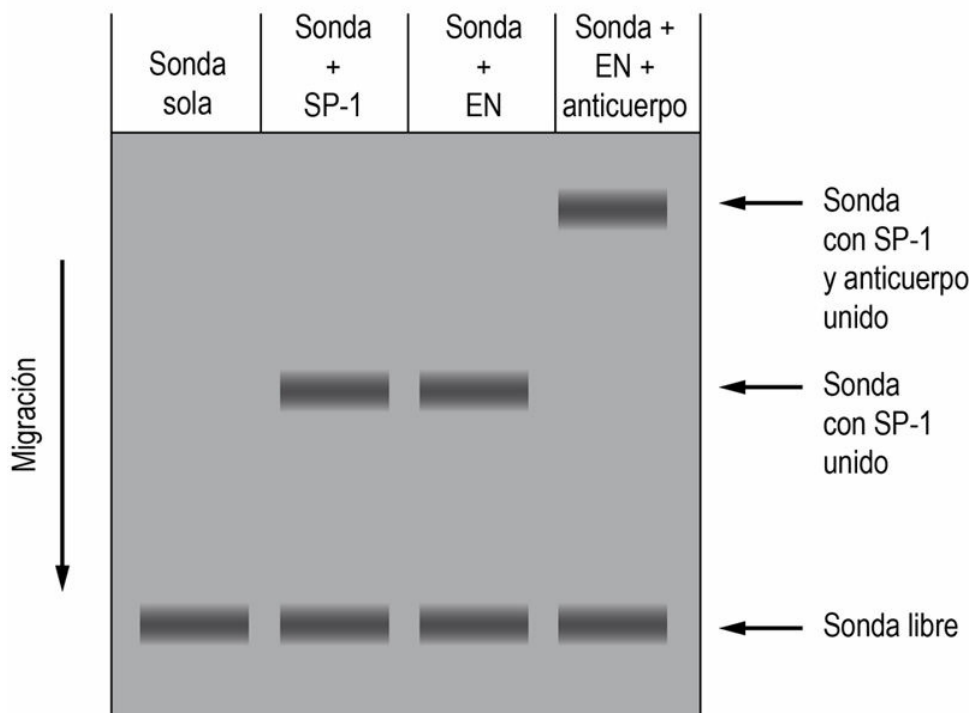
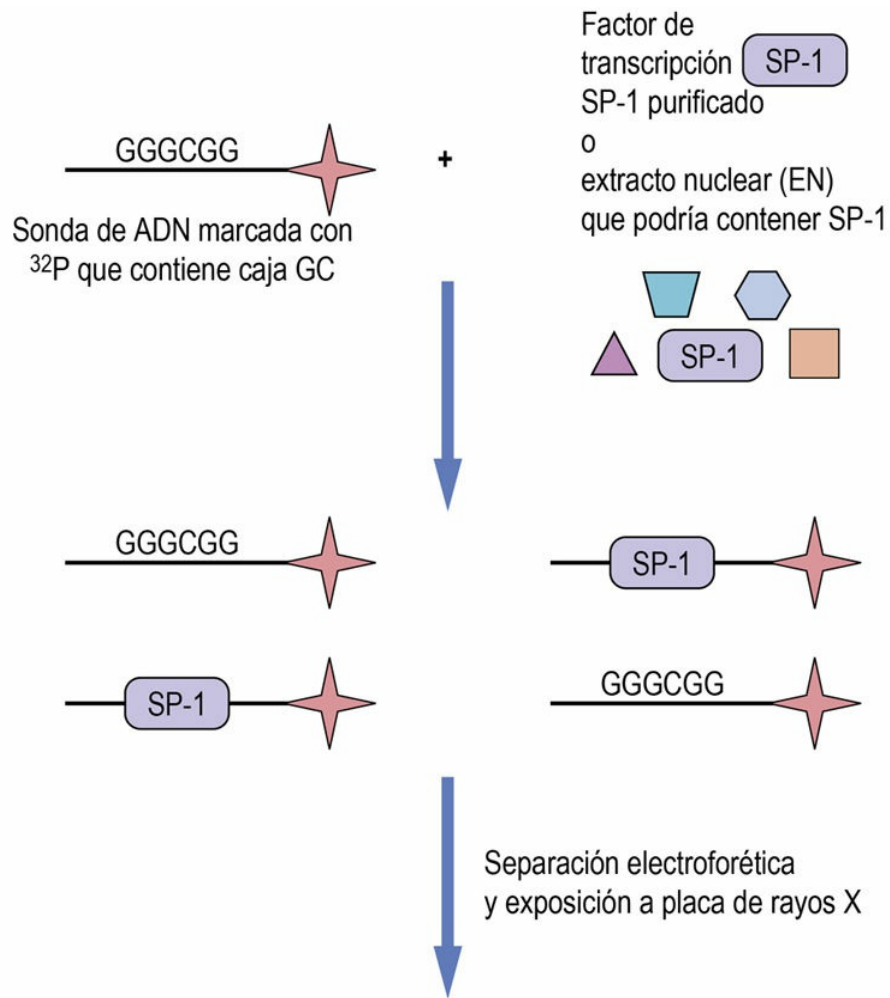


FIG. 23.3 Cambio de movilidad electroforética (EMSA).

En el diagrama se muestran los componentes básicos del método EMSA. En este ejemplo, la sonda de ADN marcada con ^{32}P se incuba primero con el factor de transcripción SP-1 purificado o con el extracto nuclear (EN) que contiene SP-1, y después se somete a una electroforesis en gel en estado nativo (no desnaturalizado). Si el SP-1 se une a la sonda, muestra una movilidad electroforética menor en el gel que la sonda que no se ha unido a la proteína (sonda libre). Si se incluye un anticuerpo frente a SP-1 en la reacción con el EN, el complejo sonda/SP-1 migra incluso más lentamente, confirmando que la proteína unida a la sonda es realmente SP-1. El EMSA puede usarse para caracterizar cualquier interacción ácido nucleico-proteína, incluida la interacción entre ARN y proteínas.

Receptores de esteroides

Los receptores de esteroides poseen diversas características de los factores de transcripción y proporcionan un modelo para el papel de las proteínas con dedos de zinc en la unión del ADN

Las hormonas esteroideas desempeñan un amplio abanico de funciones en el ser humano y son esenciales para una vida normal. Derivan de un precursor común, el colesterol y, por tanto, comparten un esqueleto estructural similar (v. [cap. 14](#)). Sin embargo, las diferencias en la hidroxilación de determinados átomos de carbono y la aromatización del anillo A esteroideo pueden dar lugar a diferencias acusadas en su efecto biológico. Los esteroides ejercen sus efectos biológicos al unirse a receptores hormonales específicos de esteroides; estos receptores se encuentran en el citoplasma y el núcleo celulares. En cuanto a los receptores tipo I (citoplasmáticos), el ligando esteroideo induce cambios estructurales que provocan la dimerización del receptor y la exposición de una **señal de localización nuclear** (NLS, *nuclear localization signal*). En ausencia de la hormona esteroidea, estos cambios se mantienen bloqueados por una proteína de choque térmico, que se libera tras la unión del esteroide. El complejo receptor-ligando entra en el núcleo, donde se une al ADN en un elemento de respuesta a esteroides (SRE), también conocido como **elemento de respuesta hormonal** (HRE, *hormone response element*). Pueden encontrarse SRE muchas kilobases secuencia arriba (5') o secuencia abajo (3') del inicio de la transcripción. El complejo esteroide-receptor funciona como un factor de transcripción específico de secuencia y la unión del complejo al SRE activa al promotor e inicia la transcripción ([fig. 23.4](#)) o, en algunos casos, reprime la transcripción. Como cabría esperar, debido al gran número de esteroides del ser humano, existen cifras correspondientemente elevadas de distintas proteínas receptoras de esteroides, y cada una reconoce una secuencia consenso, un SRE, en la región de un

promotor.

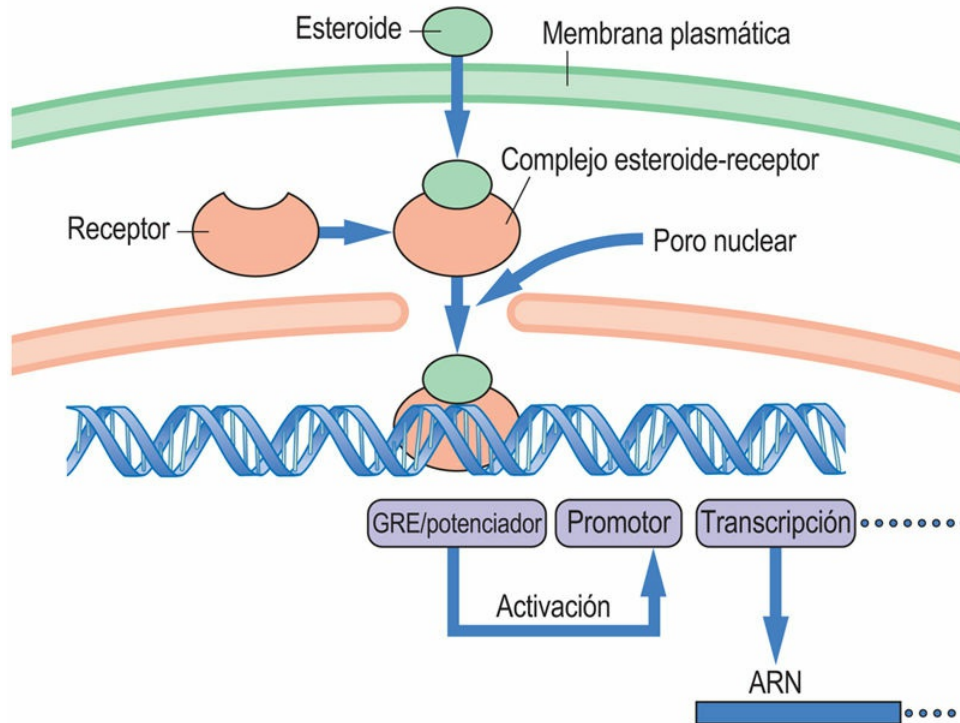


FIG. 23.4 Regulación de la transcripción génica por glucocorticoides.

Los esteroides inducen la dimerización de sus receptores, que a su vez se unen a un potenciador, activando la transcripción del gen. GRE, elemento de respuesta a glucocorticoides.

Motivo de dedos de zinc

Un motivo de dedos de zinc en los receptores de esteroides se une al elemento de respuesta a esteroides en el ADN

Para el reconocimiento del SRE en el ADN y para la unión del receptor es fundamental la presencia de la denominada región de dedos de zinc en el dominio de unión al ADN de la molécula del receptor. Los dedos de zinc consisten en un bucle peptídico con un

átomo de zinc en su interior. En el dedo de zinc característico, el bucle está formado por dos residuos de cisteína y dos residuos de histidina en posiciones muy conservadas entre sí, separadas por un número también fijo de aminoácidos. Los residuos de Cys e His están coordinados con el ion zinc. El dedo de zinc media la interacción entre el receptor de esteroides y el SRE en el surco mayor de la doble hélice de ADN. Los motivos de dedo de zinc del ADN se organizan como una serie de dedos repetidos en tándem. El número de repeticiones varía según el factor de transcripción. La estructura precisa del dedo de zinc del receptor de esteroides difiere de una secuencia consenso (fig. 23.5).

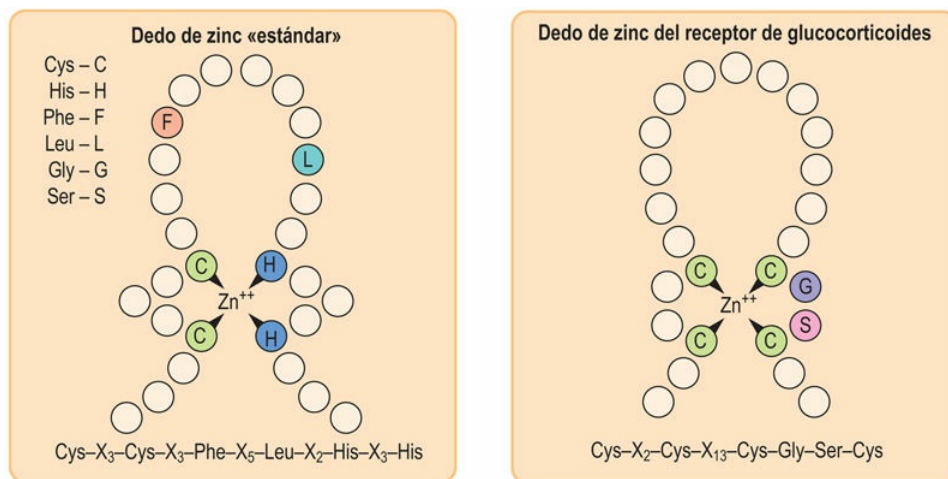


FIG. 23.5 Dedo de zinc «estándar» y dedo de zinc de un receptor de esteroides.

Los dedos de zinc son secuencias que permiten la unión de las proteínas al ADN de doble hélice. C, cisteína; G, glicina; S, serina; X, cualquier aminoácido intercalado.

Las proteínas con dedo de zinc reconocen y se unen a **secuencias palindrómicas** cortas de ADN. Esos palíndromos son secuencias de ADN que se leen igual (5' a 3') en las hebras antiparalelas, como 5'-GGATCC-3', que en la secuencia 5' a 3' en la hebra complementaria. La dimerización del receptor y el reconocimiento de secuencias idénticas en las hebras opuestas refuerzan la interacción entre el receptor y el ADN y, por tanto, mejoran la especificidad del

reconocimiento del SRE.

Organización de la molécula del receptor de esteroides

Los receptores de esteroides son productos de una familia génica sumamente conservada

Una característica común de todas las proteínas receptoras de esteroides es la similitud en su organización molecular. Cada receptor posee un dominio de unión al ADN, un dominio de activación de la transcripción, un dominio de unión a hormonas esteroideas y un dominio de dimerización. Hay tres características llamativas que hay que tener en cuenta en la estructura de los receptores de hormonas esteroideas:

- La región de unión al ADN siempre contiene un motivo de dedo de zinc sumamente conservado que, cuando muta, da lugar a la pérdida de función del receptor.
- Las regiones de unión al ADN de todos los receptores de hormonas esteroideas presentan un alto grado de homología entre sí.
- Las regiones de unión a los esteroides muestran un alto grado de homología entre sí.

Estas características comunes han permitido identificar las proteínas receptoras de esteroides como productos de una familia génica. Parecería que, durante la evolución, la diversificación de los organismos ha hecho necesario disponer de diferentes esteroides con varias acciones biológicas y, en consecuencia, un solo gen ancestral ha sufrido la duplicación y el cambio evolutivo a lo largo de millones de años, dando lugar a un grupo de receptores relacionados, pero ligeramente diferentes ([fig. 23.6](#)).

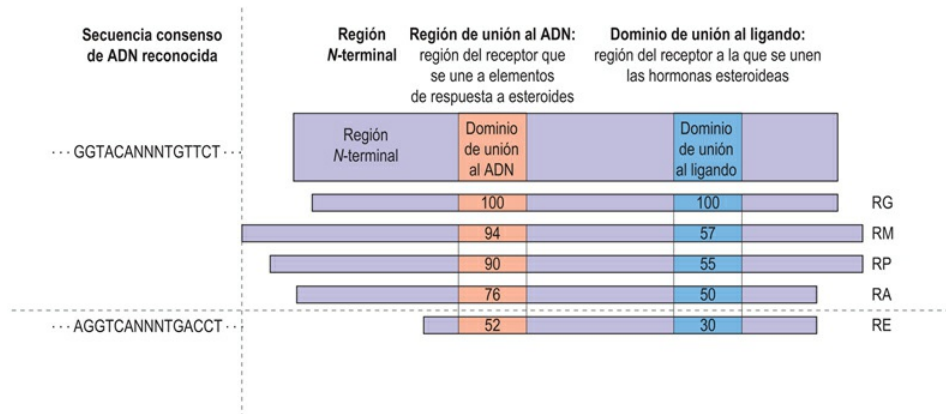


FIG. 23.6 Similitud entre diferentes receptores de esteroides.

Las regiones de unión al ADN y de unión a hormonas de los receptores de esteroides comparten un alto grado de homología. El receptor de estrógenos no se parece tanto al receptor de glucocorticoides como los demás. NNN, tres nucleótidos cualesquiera; RA, receptor de andrógenos; RE, receptor de estrógenos; RG, receptor de glucocorticoides; RM, receptor de mineralocorticoides; RP, receptor de progesterona. Los números indican el porcentaje de homología con la secuencia del RG.



Conceptos avanzados

Familia de genes de los receptores de esteroides: receptores de la hormona tiroidea

La familia de genes de los receptores de esteroides, aunque grande, de hecho solo es un subgrupo de una familia mucho mayor, los denominados receptores nucleares. Todos los miembros de esta familia tienen la misma estructura básica que los receptores de las hormonas esteroideas: una región *N*-terminal hipervariable, una región de unión al ADN muy conservada, una región bisagra variable y un dominio de unión a ligandos muy conservado (v. fig. 23.6). Se dividen en dos grupos básicos. Los **receptores de tipo I (citoplasmáticos)** son un grupo de proteínas receptoras que forman homodímeros y se unen específicamente a elementos de respuesta a las hormonas esteroideas solo en presencia de su ligando, como el receptor de glucocorticoides. Los **receptores de tipo II (nucleares)** forman homodímeros que pueden unirse a elementos de respuesta en

ausencia de su ligando. Entre los receptores de tipo II se incluyen los receptores de la hormona tiroidea, de la vitamina D y del ácido retinoico.

Abordajes alternativos a la regulación génica en el ser humano

Acceso de los promotores

La estructura de la cromatina influye en el acceso de los factores de transcripción a los genes y, por tanto, afecta a la expresión génica

El ADN del núcleo celular se empaqueta en nucleosomas y estructuras de orden superior junto con histonas y otras proteínas para formar cromatina (v. [cap. 20](#)). Por tanto, los promotores de algunos genes no son fácilmente accesibles a los factores de transcripción, incluso aunque los propios factores de transcripción se encuentren en el núcleo. Se ha evidenciado que el grado de empaquetamiento del ADN promotor y la presencia, ausencia y localización exacta de los nucleosomas en un promotor influyen en el grado de acceso de factores de transcripción específicos de secuencia y del complejo de la ARNPol II asociado con factores de transcripción generales. La cromatina condensada, llamada **heterocromatina**, en la que el ADN está estrechamente asociado a los nucleosomas, no es un buen molde para la transcripción; es necesario que la cromatina se remodele (como se comenta más adelante en este capítulo) antes de que tenga lugar la transcripción. La **eucromatina** es el nombre que reciben las regiones del genoma que solo se encuentran parcialmente condensadas en cromatina y que habitualmente, aunque no siempre, contienen regiones de transcripción génica activa. La remodelación también puede ser necesaria en fragmentos de la eucromatina, en función de la célula o el tejido, pero el estado inicial de la cromatina es menos accesible. Diferentes regiones del genoma serán empaquetadas en heterocromatina y eucromatina dependiendo del tipo celular, permitiendo la regulación de la expresión génica al nivel de accesibilidad del ADN. Ciertas porciones de los cromosomas, como los centrómeros y los telómeros, se mantienen de forma constitutiva

en estado de heterocromatina y son resistentes a la transcripción.

Los nucleosomas experimentan una alteración dinámica durante la expresión génica mediante la acción de enzimas que los modifican y remodelan

El empaquetamiento del ADN en forma de cromatina en las células eucariotas ha dado lugar a la aparición de mecanismos reguladores que controlan el empaquetamiento en histonas y la estabilidad de los nucleosomas y, por tanto, la accesibilidad del ADN a la maquinaria de la transcripción. Existen dos clases de factores de transcripción que influyen en la estructura de la cromatina y pueden facilitar o reprimir la transcripción:

1. Los que modifican la composición química de la cromatina mediante modificación postraduccional de las proteínas histonas.
2. Los que utilizan la energía procedente de la hidrólisis del ATP para recolocar físicamente los nucleosomas con respecto al ADN subyacente.

Las histonas son proteínas que sirven de sustrato a enzimas que añaden y eliminan numerosos grupos químicos y proteínas pequeñas ([tabla 23.2](#)). La primera modificación de las histonas que se identificó fue la **acetilación de las histonas**, la adición de un grupo acetilo procedente del acetil-CoA al grupo amino de residuos de lisina, principalmente en el dominio amino-terminal de las histonas H3 y H4. Los residuos de las histonas también pueden ser fosforilados, metilados y ubiquitinados, y se han identificado muchas enzimas que catalizan la adición y retirada de estas modificaciones. Las modificaciones de las histonas tienen una doble consecuencia. Pueden actuar directamente interfiriendo en la interacción histona:ADN. Por ejemplo, la acetilación de los residuos de lisina neutraliza su carga positiva y debilita la interacción histona:ADN, haciendo que el ADN subyacente sea más accesible. En segundo lugar, las modificaciones de

las histonas pueden tener una acción indirecta al servir como puntos de anclaje para reclutar otros factores de transcripción hacia regiones específicas del genoma. Por ejemplo, la metilación de la histona H3 origina la unión de una proteína HP-1 (proteína 1 de la heterocromatina) y de los factores asociados, dando lugar a una mayor condensación del ADN en esa región. Estos dos ejemplos ilustran cómo diferentes modificaciones de las histonas pueden repercutir en la estructura de la cromatina de formas distintas y, por tanto, tener efectos opuestos sobre la transcripción. En general, la acetilación de las histonas se correlaciona con una transcripción activa de los genes, mientras que la metilación de las histonas tiende a causar un silenciamiento génico. No obstante, conviene indicar que existen ejemplos que contradicen esta regla, y que el efecto de una modificación determinada de histonas depende del residuo específico de la histona que resulta modificado, así como del contexto genómico del nucleosoma modificado.

Tabla 23.2

Ejemplos de modificaciones postraduccionales de histonas en el ser humano

Efecto postraducciona	Modificación	Histona	Residuo
Represión transcripcional	Metilación de arginina	H3	Arg2
	Metilación de lisina	H3	Lys9, Lys27
Activación transcripcional	Metilación de lisina	H3	Lys4, Lys36, Lys79
		H4	Lys20
		H2B	Lys5
	Acetilación de lisina	H3	Lys4, Lys14, Lys18, Lys23, Lys27
		H4	Lys5, Lys8, Lys12, Lys16, Lys20, Lys91
		H2A	Lys5, Lys9
		H2B	Lys5, Lys12, Lys20, Lys120
	Fosforilación de serina	H3	Ser10
H4		Ser1	

Los **remodeladores de la cromatina** son la segunda clase de factores de transcripción que afectan a la estructura del cromosoma; se trata de traslocasas del ADN dependientes de ATP que son importantes para empaquetar el genoma y regular la accesibilidad del ADN en las regiones empaquetadas. Los remodeladores de la cromatina influyen

en la transcripción de un modo antagónico: algunos remodeladores actúan organizando la cromatina y restringiendo el acceso a la maquinaria de transcripción, mientras que otros expulsan a los nucleosomas de sus secuencias reguladoras en *cis* de los promotores, facilitando así la activación de la transcripción. Algunos remodeladores también son fundamentales para el avance de la ARN polimerasa por un gen durante la fase de elongación de la transcripción. Los remodeladores de la cromatina actúan de forma concertada con las modificaciones de las histonas, ya que muchas de las proteínas remodeladoras contienen dominios de reconocimiento de modificaciones de histonas que las dirigen a localizaciones específicas del genoma mediante una interacción directa con una histona modificada. En conjunto, es evidente que la interrelación dinámica entre la estructura de la cromatina, el factor de transcripción y la unión del cofactor es importante para determinar si un gen se transcribe y con qué grado de eficacia transcribe la ARN polimerasa.

La metilación del ADN regula la expresión génica

La metilación es una de las muchas modificaciones epigenéticas del ADN; los patrones de metilación del ADN al nacer influyen sobre el riesgo de una serie de enfermedades relacionadas con la edad

En los organismos eucariotas multicelulares, algunos nucleótidos, principalmente la citidina en la quinta posición del anillo pirimidínico, pueden sufrir una metilación enzimática sin que se afecte el apareamiento de Watson y Crick. Los residuos de citidina metilada (^mC) casi siempre se encuentran asociados con una guanosina, porque el dinucleótido CpG (y, en el ADN de doble hebra, la citidina complementaria) también está metilado, dando lugar a una secuencia palindrómica:



La presencia de la citidina metilada puede examinarse por la susceptibilidad a las enzimas de restricción (v. [cap. 20](#)) que cortan el ADN por lugares que contienen específicamente grupos CpG no metilados, en comparación con otras enzimas de restricción que cortan con independencia de si el grupo CpG está o no metilado. Además, puede utilizarse una técnica de **secuenciación por bisulfito** que se basa en la reactividad diferencial de la metilcitidina para, de esa forma, cartografiar con precisión los lugares de metilación, con una resolución de un solo par de bases.

La metilación del ADN es llevada a cabo por un grupo de enzimas conocidas como ADN-metiltransferasas (DNMT), que están presentes desde el genoma de las bacterias hasta el del ser humano. Sin embargo, el grado de metilación del genoma de un organismo varía ampliamente. El genoma humano se encuentra muy metilado y es evidente que la **metilación generalmente se asocia con regiones de ADN que son menos activas transcribiendo ARN**. Se cree que esto es debido a: 1) la incapacidad de determinados factores de transcripción para unirse al ADN metilado, y 2) el reclutamiento directo de enzimas modificadoras de histonas cuya actividad da lugar a un estado más compacto y silente de la heterocromatina. Aunque en un principio la metilación del ADN se consideraba una marca permanente, se ha demostrado que la desmetilación de un gen en sus secuencias promotora y codificadora permite el inicio de la transcripción y que se efectúe de forma eficiente, respectivamente. De hecho, la regulación del estado de metilación de los promotores puede ser un proceso más dinámico de lo que antiguamente se creía; por ejemplo, se ha observado un descenso en la metilación de ciertos promotores génicos en las células musculares tras el ejercicio.



Regulación epigenética de la expresión génica

La metilación es uno de los aspectos del estudio de la **epigenética**, un campo amplio en el que, en general, se abordan los estados alternativos y hereditarios de la expresión génica secundarios a las modificaciones del ADN y de las proteínas sin alterar la secuencia del ADN. Los mecanismos de control epigenéticos comprenden la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, y los datos sugieren que estos mecanismos pueden encontrarse bajo la influencia directa del entorno del organismo. Por ejemplo, el campo de la nutrigenómica estudia cómo la dieta y los factores nutricionales regulan la expresión génica; una carencia nutricional precoz durante un período breve afecta a los mecanismos epigenéticos.

Concretamente, esta carencia puede ocasionar una impronta nutricional, que da lugar a unos estados de la cromatina que, en determinados individuos, ceban la maquinaria de la expresión génica para el desarrollo de enfermedades en los años siguientes. Así pues, el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como el síndrome metabólico, la obesidad, la aterosclerosis, la diabetes, la artritis y el cáncer, puede verse afectado por la dieta y por factores del estilo de vida durante la juventud. El impacto de los factores epigenéticos puede modificar nuestro abordaje asistencial, recalcando la importancia de la medicina preventiva y la intervención precoz para controlar enfermedades relacionadas con la edad, ya que el punto de partida para la susceptibilidad de una enfermedad puede situarse muchos años antes de que aparezcan los primeros síntomas.

La susceptibilidad al cáncer y su progresión también pueden estar predeterminadas por nuestro epigenoma. Por ejemplo, la hipermetilación de los genes supresores tumorales se observa a menudo en cánceres humanos. Se están investigando fármacos que inhiben la actividad metiltransferasa del ADN, en un intento de reactivar esos genes reprimidos como tratamiento de las leucemias. Asimismo, los genes que regulan negativamente el crecimiento celular suelen estar reprimidos mediante desacetilación de las histonas en estos *locus*, creando una forma más compacta y transcripcionalmente silente de cromatina. Los **inhibidores de la**

histona desacetilasa (HDAC) se están estudiando como tratamiento de algunos tipos de cáncer de crecimiento rápido, como los linfomas.



Conceptos avanzados

CRISPR: edición del genoma

Los grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares (CRISPR) son *locus* genéticos que se describieron inicialmente en genomas bacterianos. Las repeticiones palindrómicas se encuentran separadas (intercaladas) por secuencias únicas que constituyen una genoteca derivada de exposiciones anteriores a virus. Estos complejos génicos actúan de forma conjunta con los genes asociados al sistema CRISPR (*cas*) como parte del sistema inmunitario adaptativo bacteriano. Después de una infección vírica, el sistema CRISPR se dirigirá a las secuencias complementarias del ADN vírico y las escindirá, inhibiendo su replicación; existe un sistema semejante dirigido al ARN extraño.

La Cas9, una exonucleasa de ADN guiada por ARN, es el componente central del CRISPR. La Cas9 se une a un ARN CRISPR (ARNcr) muy estructurado que contiene una breve extensión (~ 20 nucleótidos) llamada ARN guía (ARNg). Los ARN guía proceden del ADN intercalado y son complementarios a las secuencias del genoma vírico. El ARN guía dirige la Cas9 a la secuencia génica diana con una gran precisión, tras lo que escinde el genoma vírico mediante una rotura bicatenaria, que se extiende mediante la actividad exonucleasa de la Cas9, destruyendo el agente infeccioso.

La tecnología CRISPR ha revolucionado la edición del genoma. Mediante la simple elaboración por ingeniería genética de un ARN guía complementario a un ADN diana específico que exprese la proteína Cas9, se puede aplicar el sistema CRISPR en numerosos contextos celulares, incluso en células eucariotas. De hecho, el sistema CRISPR/Cas9 ya se ha utilizado para suprimir o inactivar genes eucariotas mediante la introducción de una rotura bicatenaria en lo que debería convertirse en un exón del ARNm. Aunque la rotura

bicatenaria en sí misma no altera la función génica, el proceso celular de reparación, que habitualmente se lleva a cabo mediante la unión de extremos no homólogos (v. cap. 20), introduce una secuencia de ADN modificado en el sitio complementario al que rodea la rotura. De esta forma, la secuencia de ADN se edita, y la función del gen se inactiva permanentemente. En aplicaciones más sofisticadas es posible controlar los procesos de escisión y reparación del ADN para insertar una secuencia de ADN modificado, corrigiendo así una mutación del genoma.

La tecnología CRISPR se ha aplicado a células en cultivo, células madre, embriones e incluso a organismos mamíferos completos. Los estudios que se están llevando a cabo en modelos animales son prometedores y, aunque la enzima Cas9 siga cometiendo errores ocasionales, se está usando el sistema CRISPR en seres humanos individuales y en estudios clínicos. En función del éxito que tengan estas iniciativas es probable que la edición génica pueda dirigirse a una amplia gama de enfermedades genéticas; la anemia drepanocítica, la fibrosis quística y el cáncer son los principales candidatos para los estudios iniciales

Muchos genes del ser humano (alrededor del 50%) contienen tramos en los que se concentran dinucleótidos CG, llamados **islas CpG (CPI)**, en la región de sus promotores. Estas CPI destacan por su tendencia a encontrarse desmetiladas, por lo que permiten que se inicie la transcripción en estos *locus*. No obstante, se ha detectado una hipermetilación de CPI específicas en determinadas enfermedades, como el cáncer, la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista. Además, recientemente se ha identificado un vínculo entre la hipermetilación de las CPI y el envejecimiento en el ser humano.

Corte y empalme alternativo del ARNm

El corte y empalme alternativo da lugar a numerosas variantes de una proteína a partir de un único pre-ARNm

En el [capítulo 21](#) se presenta el concepto de corte y empalme del transcrito inicial del pre-ARNm. La mayoría de los pre-ARNm se pueden cortar y empalmar de formas alternativas, incluyendo o excluyendo diferentes combinaciones de exones. En el ser humano, más del 90% de los genes con múltiples exones están sujetos al corte y empalme alternativo. Se ha afirmado que el corte y empalme alternativo es un mecanismo para aportar diversidad entre especies suficiente para explicar la singularidad individual, a pesar de las similitudes en su dotación génica. De promedio existen unos siete exones por cada gen humano, por lo que un pre-ARNm puede dar lugar a numerosas versiones diferentes de ARNm y, por tanto, a diferentes proteínas finales, conocidas como **isoformas**. Estas isoformas proteicas pueden diferir solo en algunos aminoácidos o, por el contrario, pueden tener diferencias importantes que les confieren funciones biológicas diferentes. Por ejemplo, la inclusión o exclusión de un exón concreto puede afectar a la localización de la proteína en la célula, a si se secreta o no, o a si hay isoformas específicas en el músculo esquelético y el músculo cardíaco. En algunos casos, el corte y empalme alternativo da lugar a una isoforma truncada de la proteína, conocida como **proteína mutante dominante negativa**, que inhibe la función de la proteína completa.

El proceso de corte y empalme alternativo está estrictamente regulado, lo que quiere decir que algunas formas de corte y empalme se encuentran característicamente solo en células o tejidos específicos, en determinadas etapas del desarrollo o en ciertas condiciones bien definidas. Por ejemplo, en el cerebro humano hay una familia de proteínas de adhesión a la superficie celular, las **neurexinas**, que median en la red compleja de interacciones entre aproximadamente 10^{12} neuronas. Las neurexinas se encuentran entre los genes humanos de mayor tamaño y a partir de solo tres genes se generan cientos de isoformas, quizá miles, mediante la existencia de distintos promotores y del proceso de corte y empalme alternativo. Estas isoformas hacen posible una gran variedad de comunicaciones intercelulares necesarias para el desarrollo de las sofisticadas redes neurales. Probablemente, las neurexinas tengan un grupo igualmente complejo

de isoformas de ligandos, lo que proporciona una enorme flexibilidad para las interacciones celulares reversibles durante el desarrollo del sistema nervioso central.



Conceptos clínicos

Corte y empalme alternativo y expresión de un gen específico de tejido: una JOVEN con tumefacción cervical

Una joven de 17 años notó una tumefacción en el lado izquierdo del cuello. Por lo demás, se encontraba bien, pero su madre y su tío materno se habían sometido en el pasado a una extirpación de tumores tiroideos. Se extrajo sangre y se envió al laboratorio para determinar la calcitonina, un biomarcador del carcinoma medular de tiroides. La concentración de calcitonina se encontraba muy elevada y la anatomía patológica de la masa tiroidea extirpada confirmó el diagnóstico de carcinoma medular del tiroides. Esta familia tiene una mutación génica que da lugar a una patología conocida como neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN 2A, *multiple endocrine neoplasia 2A*). La MEN 2A es un síndrome canceroso autosómico dominante con alta penetrancia causado por una mutación de la línea germinal en el protooncogén RET. Alrededor del 5-10% de los cánceres se deben a mutaciones de las líneas germinales, pero se necesitan otras mutaciones somáticas para que el cáncer se desarrolle.

Comentario

La expresión del gen de la calcitonina es un ejemplo de los diferentes mecanismos que pueden regular la expresión génica y dar lugar a productos génicos específicos del tejido que poseen actividades muy diferentes. El gen de la calcitonina consta de cinco exones y utiliza dos lugares de señalización de poliadenilación alternativos. En la glándula tiroides, las células medulares C producen calcitonina al utilizar un lugar de señalización de poliadenilación asociado con el exón 4 para transcribir un pre-ARNm que incluye los exones 1-4. Los intrones asociados se cortan y se desempalman y el ARNm se traduce

para dar lugar a la calcitonina; la calcitonina elevada es diagnóstica de esta dolencia. Sin embargo, en el tejido neural, se utiliza una segunda señalización de poliadenilación próxima al exón 5. Esto da lugar a un pre-ARNm formado por cinco exones y sus intrones intercalados. A continuación, este pre-ARNm mayor se corta y se empalma y, además de todos los intrones, el exón 4 también se corta y se desempalma, dejando un ARNm que incluye los exones 1-3 y 5, que luego se traduce en un potente vasodilatador, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*).

Edición postranscripcional del ARN

El editosoma modifica la secuencia de nucleótidos interna de los ARNm maduros

La edición de ARN conlleva una alteración mediada por enzimas del ARNm antes de la traducción. Este proceso, realizado por **editosomas** (v. [cap. 21](#)), puede consistir en la inserción, delección o conversión de nucleótidos en la molécula de ARN. Al igual que el corte y empalme alternativo, la sustitución de un nucleótido por otro puede dar lugar a diferencias específicas de tejido en los transcritos. Por ejemplo, el gen *APOB* de la apolipoproteína B (apoB) humana, un componente de la lipoproteína de baja densidad, codifica un transcrito de ARNm de 14,1 kb en el hígado y un producto proteico de 4.536 aminoácidos, la apoB100 (v. [cap. 33](#)). Sin embargo, en el intestino delgado, el ARNm se traduce en un producto proteico denominado apoB48, que tiene 2.152 aminoácidos de longitud (~48% de 4.536) idénticos a los primeros 2.152 de la apoB100. La diferencia en el tamaño de la proteína se produce porque, en el intestino delgado, el nucleótido 6666 «se edita» por desaminación de un único residuo de citidina, convirtiéndolo en un residuo de uridina. El cambio resultante, desde una glutamina a un codón de terminación, provoca la terminación prematura con la producción de apoB48 en el intestino ([fig. 23.7](#)).

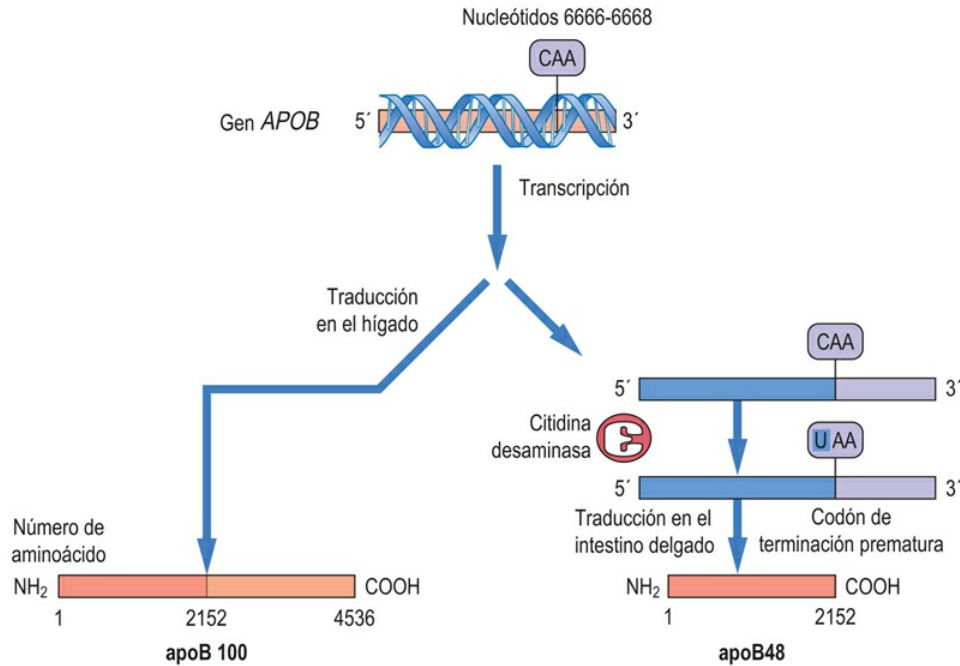


FIG. 23.7 La edición del ARNm del gen *APOB* en el ser humano da lugar a transcritos específicos de tejido.

En el intestino delgado, el nucleótido 6666 del ARNm de la apoB se convierte de citosina a uracilo por acción de la enzima citidina desaminasa. Este cambio convierte un codón de glutamina en el ARNm de apoB100 en un codón de terminación prematura y, cuando el ARNm se traduce, se obtiene el producto truncado apoB48. (V. también [cap. 33.](#))

Además de esta citidina desaminasa, hay otras enzimas que modifican los ARNm antes de la traducción, como las **adenosina desaminasas que actúan sobre el ARN (ADAR, adenosine deaminases acting on RNA)**. La ADAR1 cataliza la desaminación de la adenosina a residuos de inosina en ARN de doble cadena (ARNdc), un proceso crucial para el desarrollo de las células pluripotenciales hematopoyéticas. Las mutaciones en esta enzima en los ratones provocan la muerte precoz del embrión. La ADAR2 modifica el ARNm del receptor de glutamato, lo que da lugar al cambio de un solo aminoácido necesario para la función del receptor; el déficit de esta enzima conduce a la aparición de convulsiones y muerte neonatal en los ratones.

Interferencia por ARN

La interferencia por ARN (ARNi), que se comenta brevemente en el [capítulo 21](#), es otra forma de controlar la expresión génica. La ARNi funciona mediante ARN muy pequeños y no codificantes de 20-30 nucleótidos de longitud, conocidos como micro-ARN (miARN). Participan en la atenuación o represión de la traducción uniéndose a la UTR 3' de un ARNm y reclutando factores que inhiben la síntesis de proteínas, o en la destrucción del ARNm por una vía alternativa, por ejemplo, un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) (v. [cap. 21](#)). Durante la embriogénesis y en algunas patologías, como el cáncer, se modifica la expresión del miARN, con lo que cambia la expresión génica de una forma que podría alterar la supervivencia celular o favorecer su proliferación. La ARNi es muy prometedora para el tratamiento de enfermedades humanas en las que la inhibición de la expresión de un producto génico o la destrucción del ARN podrían tener efectos terapéuticos, como en las infecciones víricas o el cáncer.

Activación preferencial del alelo de un gen

Los genes humanos tienen dos alelos, pero en ocasiones se expresa solamente un alelo del gen

El complemento normal de los cromosomas humanos consta de 22 pares de cromosomas autosómicos, uno de cada progenitor, y 2 cromosomas sexuales. Los genes localizados en cada uno de los pares de autosomas están presentes en las dos copias: son bialélicos. En circunstancias normales, los dos genes se expresan sin preferencia por uno de los alelos del gen, es decir, pueden expresarse las copias materna y paterna del gen, salvo que exista una mutación de un alelo que impida que esto ocurra.

En cuanto a los cromosomas sexuales, la situación es ligeramente distinta. Los cromosomas sexuales son de 2 tipos, X e Y; el X es bastante mayor que el Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Aunque existen algunos genes comunes a los cromosomas X e Y,

también existen genes específicos del cromosoma X y otros que solo se encuentran en el cromosoma Y, como es el caso del *SRY*, un gen que determina el sexo. Se dice que estos genes son monoalélicos; no dan opción sobre qué alelo del gen se expresa.

Aparte de los casos específicos de los genes monoalélicos de los cromosomas sexuales, todos los genes bialélicos deberían expresarse. Sin embargo, en el ser humano se han identificado determinados genes bialélicos de los que solo se expresa con preferencia un alelo, materno o paterno, aunque ambos sean genes funcionales y, en algunos casos, tengan una secuencia idéntica. En el ser humano se han identificado tres mecanismos diferentes que limitan la expresión de genes bialélicos (tabla 23.3). La impronta genómica es la verdadera expresión específica de los progenitores, según la cual se expresa de forma constitutiva el alelo materno o el paterno, mientras que el otro alelo permanece siempre silente. Por el contrario, en el caso de la inactivación del cromosoma X y de la exclusión alélica se expresa cualquiera de los alelos al azar, haciendo que un mismo individuo presente diferentes células que expresan el alelo materno o el paterno. Aunque no existe acuerdo acerca del mecanismo que rige cada tipo de expresión específica de alelo, los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental.

Tabla 23.3

Ejemplos de tipos de restricción de genes bialélicos en el ser humano

Impronta genómica	La expresión del progenitor de origen de genes autosómicos específicos (<100) se determina en las células germinales. La impronta puede ser de expresión monoalélica y específica de tejido en algunos tejidos, y bialélica en otros. Algunos ejemplos son el factor de crecimiento similar a la insulina-2 (<i>IGF-2</i> , <i>insulin-like growth factor 2</i>) y el gen de susceptibilidad al tumor de Wilms (<i>WT1</i>).
Exclusión alélica	Se produce específicamente en los linfocitos B durante la expresión de las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas, según la cual solo se expresa un alelo en un momento determinado para facilitar la producción de un anticuerpo funcional. Una vez conseguida, la expresión del alelo que <i>no</i> contribuyó al anticuerpo funcional se suprime permanentemente.
Inactivación del cromosoma X	Represión de la transcripción de la mayoría de los genes contenidos en un cromosoma X de todas las mujeres, para contrarrestar el desequilibrio de la dosis de genes con respecto a los varones, que solo tienen un cromosoma X. El cromosoma X que se inactiva en cada mujer se determina al azar.

En algunos genes, aunque existen dos alelos en una célula en particular, solo uno de ellos es activo. Por tanto, el gen se comporta como si fuera monoalélico, aunque en realidad es bialélico.



Conceptos clínicos

Las concentraciones de hierro regulan la traducción de una proteína transportadora de hierro: varón con disnea y cansancio

Un varón caucásico de 57 años acudió a su médico de cabecera por disnea y cansancio. Había notado que la piel se le había oscurecido. La evaluación clínica indicó insuficiencia cardíaca con afectación de la función del ventrículo izquierdo por una miocardiopatía dilatada, concentración sérica baja de testosterona y aumento de la concentración de glucosa en ayunas. La concentración sérica de ferritina era muy elevada, $>300 \mu\text{g/l}$, y se sospechó un diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. Se trató con flebotomía regular hasta que la ferritina sérica llegó a $<20 \mu\text{g/l}$ (intervalo normal, $30\text{-}200 \mu\text{g/l}$), momento en el que se aumentó el intervalo de flebotomía para mantener una concentración sérica de ferritina $<50 \mu\text{g/l}$.

Comentario

En situaciones de exceso de hierro, como en la hemocromatosis, aumenta la síntesis de ferritina, una proteína de unión y almacenamiento de hierro. Por el contrario, en casos de deficiencia de hierro existe un aumento de la síntesis del receptor de transferrina, que interviene en la captación de hierro. En ambos casos, las moléculas de ARN no cambian, y tampoco hay modificaciones en la síntesis de los ARNm correspondientes. Sin embargo, el ARNm del receptor de transferrina y el ARNm de la ferritina contienen una secuencia específica conocida como elemento de respuesta al hierro (IRE, *iron-response element*), una proteína específica de unión al IRE que puede unirse al ARNm. En caso de deficiencia de hierro, la proteína de unión al IRE se une al ARNm de la ferritina, impidiendo la traducción de la ferritina, y también se une al ARNm del receptor

de transferrina, impidiendo su degradación. Por tanto, en la deficiencia de hierro, las concentraciones de ferritina son bajas y las del receptor de transferrina, altas. En casos de exceso de hierro sucede lo contrario: aumenta la traducción del ARNm de ferritina, mientras que el ARNm del receptor de transferrina se degrada, las concentraciones séricas de ferritina son altas y las del receptor de transferrina, bajas (fig. 23.8). Alrededor del 10% de la población de Estados Unidos es portadora del gen de la hemocromatosis hereditaria, pero solo los homocigotos presentan la enfermedad. (V. también la descripción del metabolismo del hierro y de la hemocromatosis en el cap. 32.)

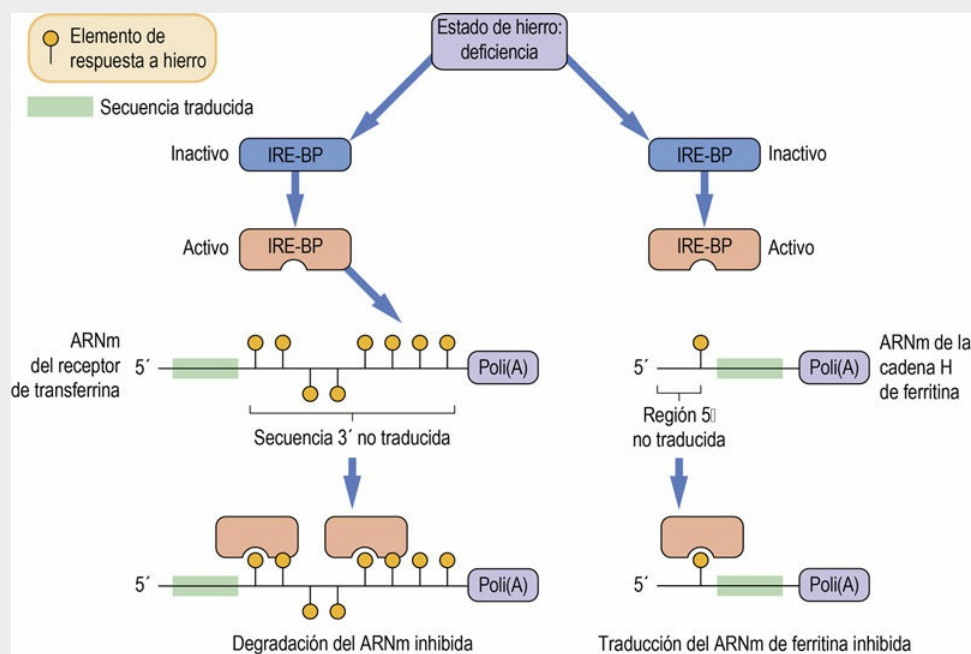


FIG. 23.8 Regulación de la traducción del ARNm según la concentración de hierro.

La unión de una proteína específica que reconoce el elemento de respuesta al hierro (IRE) en el ARNm de genes sensibles al hierro puede alterar la traducción del ARNm en proteínas funcionales de diversas formas. Cuando existe deficiencia de hierro, se activa la proteína de unión al IRE (IRE-BP) y puede unirse al extremo 3' del ARNm para el receptor de transferrina. Esto impide la degradación del ARNm y, por tanto, aumenta el nivel de producción del receptor de transferrina (*izquierda*), aumentando la cantidad de hierro que el receptor puede liberar a la célula. Sin embargo, la IRE-BP también se une al extremo 5' del ARNm de la ferritina y evita su traducción

(derecha). La ferritina es una proteína que secuestra y almacena hierro en el citoplasma, y es menos necesaria en caso de deficiencia de hierro. (V. también fig. 32.8.)



Conceptos avanzados

Inactivación del cromosoma X

Los varones tienen un cromosoma X, mientras que las mujeres tienen dos. Por tanto, los genes del cromosoma X son bialélicos en mujeres y monoalélicos en varones. Para contrarrestar este desequilibrio en la dosis de genes, en las mujeres uno de los cromosomas X de cada célula está inactivado en una etapa precoz de la embriogénesis, suprimiendo la expresión de la mayoría de sus genes. Esta represión transcripcional se debe principalmente a la metilación de las islas CpG en la mayoría de los genes del cromosoma inactivado. El cromosoma X inactivado puede proceder del padre o de la madre, y el que se encuentra inactivo en una célula determinada depende del azar, pero los descendientes de esa célula tendrán inactivado el mismo X. El cromosoma X inactivado aún puede expresar algunos genes, como *XIST* (transcrito inactivo específico X-Xi), que codifica un ARN no codificante esencial para mantener la estabilidad de la inactivación del X. El cromosoma X inactivado se reactiva durante la ovogénesis en la mujer.

Aprendizaje activo

1. ¿Cómo se identifican los elementos de respuesta a esteroides en el genoma? Explicar las consecuencias de una mutación en un SRE frente a una mutación en la proteína de unión al SRE. ¿En qué difiere la proteína de dedos de zinc para el receptor de glucocorticoide de la del receptor de estrógenos y andrógenos?
2. ¿Cuáles son las consecuencias bioquímicas de la edición del gen *APOB* en el ser humano? Comparar los efectos de la edición por introducción de una sustitución, en comparación con una

inserción o deleción, en una molécula de ARNm.

3. Algunos genes tienen promotores que no cuentan con caja TATA (genes sin TATA). Sin esta caja, ¿qué otro factor determina dónde comenzará la transcripción el complejo ARNPol II?
4. Comparar el número total de genes con el número de proteínas traducidas que pueden ser sintetizadas por el genoma humano. Comparar la concentración de los factores de transcripción con la concentración de las enzimas glucolíticas en la célula.

Resumen

- El control de la expresión génica comporta fenómenos transcripcionales y postranscripcionales que regulan la expresión de un gen en tiempo y lugar y en respuesta a numerosas señales de desarrollo, hormonales y de estrés.
- Las secuencias de ADN y las proteínas de unión al ADN controlan la expresión génica. Las secuencias de ADN incluyen promotores de actuación en *cis*, como la caja TATA, y potenciadores y elementos de respuesta.
- Las proteínas de unión al ADN son factores de transcripción de actuación en *trans* que se unen con elevada especificidad a estas secuencias y facilitan la unión y el posicionamiento de la ARNPol II para sintetizar pre-ARNm.
- Otros factores que alteran la conversión de los genes en proteínas son: acceso del aparato transcripcional al gen, modificación enzimática de histonas y nucleótidos en el ADN, factores que alteran el corte y empalme alternativo de intrones, edición postranscripcional de pre-ARNm, interferencia por ARN y expresión restringida de genes bialélicos.

Lecturas recomendadas

- Chery J. RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications. *Postdoc Journal*. 2016;4:35–50.
- Desiderio A, Spinelli R, Ciccarelli M, et al. Epigenetics: Spotlight on type 2 diabetes and obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39:1095–1103.
- Duarte JD. Epigenetics primer: Why the clinician should care about epigenetics. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1362–1368.
- Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annual Review of Biophysics*. 2017;46:505–529.
- Khyzha N, Alizada A, Wilson MD, et al. Epigenetics of atherosclerosis: Emerging mechanisms and methods. *Trends in Molecular Medicine*. 2017;23(4):332–347.
- Kuneš J, Vaněčková I, Mikulášková B, et al. Epigenetics and a new look on metabolic syndrome. *Physiological Research*. 2015;64:611–620.
- Liscovitch-Brauer N, Alon S, Porath HT, et al. Trade-off between transcriptome plasticity and genome evolution in cephalopods. *Cell*. 2017;169:191–202.
- Oliveto S, Mancino M, Manfrini N, et al. Role of microRNAs in translation regulation and cancer. *World Journal of Biological Chemistry*. 2017;8:45–56.
- Qin J, Li W, Gao SJ, et al. KSHV microRNAs: Tricks of the devil. *Trends in Microbiology*. 2017;25:648–661.
- Sabari BR, Zhang D, Allis CD, et al. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2017;18:90–101.
- Salsman J, Dellaire G. Precision genome editing in the CRISPR era. *Biochemistry and Cell Biology*. 2017;95:187–201.
- Smith NC, Matthews JM. Mechanisms of DNA-binding specificity and functional gene regulation by transcription factors. *Current Opinion in Structural Biology*. 2016;38:68–74.

Páginas web de interés

Catálogo de enfermedades genéticas:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

CRISPR:

<https://www.youtube.com/watch?v=MnYppmstxIs>

<https://www.addgene.org/crispr/guide/>

Epigenética: <http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/>

Regulación génica: <http://www.biology->

[pages.info/P/Promoter.html](http://www.biology-pages.info/P/Promoter.html)

Edición del ARN: <http://dna.kdna.ucla.edu/rna/index.aspx>

Interferencia por ARN: <http://www.rnaiweb.com/>

Receptores de hormonas esteroideas: <http://www.biology->

[pages.info/S/SteroidREs.html](http://www.biology-pages.info/S/SteroidREs.html)

Abreviaturas

ADAR Adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN

EMSA Cambio de movilidad electroforética

FT Factor de transcripción

HRE Elemento de respuesta hormonal

Inr Iniciador

IRE Elemento de respuesta al hierro

SIT Sitio de inicio de la transcripción

SRE Elemento de respuesta a esteroides

CAPÍTULO 24

Genómica, proteómica y metabolómica

Andrew R. Pitt

Walter Kolch

Resumen

Se estima que el genoma humano consta de unos 19.000-22.000 genes, aunque el corte y empalme alternativos del ARNm y las modificaciones postraduccionales de las proteínas hacen que el tamaño del proteoma sea mucho mayor, tal vez de 1.000.000 o más tipos de proteínas. Si se añade a esto que las proteínas muchas veces actúan por medio de interacciones dinámicas con otras proteínas, que el metaboloma (que incluye todos los productos del metabolismo, así como los xenobióticos) puede ser igualmente complejo y que todos ellos pueden cambiar en cuestión de segundos, se hace evidente la inmensa complejidad de la biología humana. Las tecnologías para el estudio del genoma, el transcriptoma y la epigenética están bien arraigadas; en la actualidad se puede secuenciar un genoma humano completo por unos 1.000 \$. Los avances tecnológicos también nos permiten indagar en profundidad en el proteoma y el metaboloma, así como determinar los mecanismos moleculares patogénicos y biomarcadores de enfermedades. En conjunto, estas técnicas contribuirán a importantes avances en el tratamiento de las enfermedades.

Palabras clave

Bioinformática

Biología de sistemas

Biomarcador

Genómica

Lipidómica

Metabolómica

Micromatriz

Proteómica

Secuenciación masiva

Transcriptómica

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir el significado de los términos genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica.
- Describir las diferencias entre métodos ómicos y sus desafíos particulares.
- Aportar algunos ejemplos de métodos empleados en las distintas tecnologías ómicas.

- Comentar los biomarcadores y su función en la medicina basada en la evidencia.
-

Introducción

Sorprendentemente, los 3.000 millones de bases del genoma humano solo albergan entre 19.000 y 22.000 genes codificadores de proteínas. Esta cifra es solamente cuatro veces superior al número de genes de levaduras y el doble que el de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, y menor que en muchas plantas. Sin embargo, el descubrimiento de más de 1.800 miARN (ARN cortos, biológicamente activos y que no codifican proteínas, pero que también se transcriben a partir del ADN humano) demuestra que los genes no son las únicas partes de nuestro ADN con importancia biológica. La complejidad de la biología humana no se puede explicar únicamente por las complejas interacciones entre genes, miARN, proteínas y metabolitos.

Muchas de las funciones biológicas complejas son generadas por la interacción entre genes en lugar de por genes individuales

Muchas de las funciones biológicas complejas que caracterizan a los seres humanos son generadas por **interacciones combinatorias entre genes**; ha quedado obsoleto el dogma que sostenía que genes individuales eran responsables de una función biológica concreta. La mayoría de los genes de los mamíferos constan de varios exones, que son las porciones que acaban constituyendo el ARNm maduro, y de intrones, que separan los exones y que son eliminados del transcrito primario mediante corte y empalme. Las células de mamíferos utilizan **métodos de corte y empalme alternativos**, así como promotores génicos alternativos, para generar de cuatro a seis ARNm diferentes a partir de un solo gen, por lo que el número de ARNm codificadores de proteínas que pueden obtenerse mediante la transcripción génica, o **transcriptoma**, puede llegar a 100.000 (v. [caps. 21](#) y [22](#)).

Las modificaciones postraduccionales añaden nuevos grados de complejidad

Esta complejidad se amplifica aún más a nivel proteico gracias a las modificaciones postraduccionales y a la proteólisis dirigida, que podrían generar entre 500.000 y 1.000.000 de entidades proteicas funcionalmente diferentes, que constituyen el **proteoma**. Se calcula que entre un 10% y un 15% de estas proteínas actúa en el metabolismo, en lo que colectivamente se conoce como procesos generadores de energía y de los bloques de bajo peso molecular para la construcción celular, como aminoácidos, ácidos grasos y azúcares. También se incluyen los procesos que metabolizan las sustancias exógenas, como fármacos o sustancias químicas ambientales.

La base de datos del metaboloma humano contiene en la actualidad unas 42.000 entradas. Desconocemos el tamaño real del **metaboloma**, ya que aumenta con el número de sustancias ambientales a las que está expuesto un organismo. En la [figura 24.1](#) se muestra la relación entre los diferentes -omas.

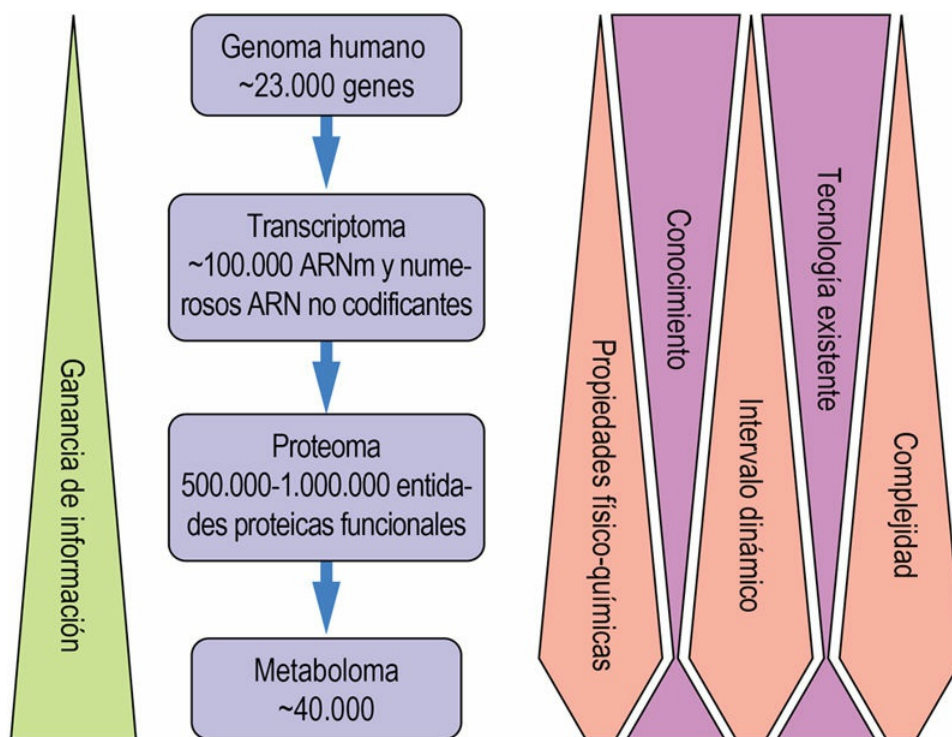


FIG. 24.1 Relación entre las tecnologías ómicas.

La complejidad, el intervalo dinámico y la diversidad de las propiedades físico-químicas aumentan a medida que pasamos de los genes a los transcritos y de estos a las proteínas, pero pueden

disminuir cuando se estudian los metabolitos. Esto supone un desafío tecnológico extraordinario, pero también representa una fuente valiosa de información, especialmente si pueden integrarse las diferentes disciplinas ómicas en una perspectiva de conjunto.

Los estudios del genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma plantean retos diferentes

El genoma y el transcriptoma constan en su totalidad de los ácidos nucleicos ADN y ARN, respectivamente. Sus propiedades físico-químicas son bastante uniformes, lo cual ha permitido elaborar métodos más eficientes e incluso más baratos de amplificación, síntesis, secuenciación y análisis sumamente variados. El proteoma y el metaboloma plantean retos analíticos mucho mayores, ya que constan de moléculas con propiedades físico-químicas y una abundancia muy diferentes. Por ejemplo, la concentración de diferentes proteínas en el suero humano abarca 12 órdenes de magnitud, en condiciones normales los genes son igualmente abundantes y el genoma es relativamente estático, mientras que el transcriptoma y el proteoma son dinámicos y pueden cambiar en cuestión de segundos en respuesta a situaciones internas y externas. Las respuestas dinámicas más notorias pueden manifestarse por sí solas en el metaboloma, dado que reflejan directamente las interacciones entre el organismo y el entorno. De este modo, la complejidad aumenta a medida que pasamos del genoma al transcriptoma, al proteoma y al metaboloma, a la vez que disminuye la profundidad de nuestros conocimientos acerca de sus componentes. El análisis de todos los datos ómicos exige la disponibilidad de recursos **bioinformáticos** sofisticados y ha estimulado el desarrollo de la **biología de sistemas**, que aplica modelos matemáticos e informáticos para interpretar la información funcional sobre los procesos biológicos contenidos en dichos datos.

Genómica

El análisis del genoma proporciona un medio para predecir la probabilidad de un estado, pero no aporta información sobre cuándo se manifestará dicha probabilidad y si lo hará o no

La información sobre «cuándo y cómo» se manifestará la información puede obtenerse a partir del transcriptoma, el proteoma y el metaboloma. Proporcionan un cuadro dinámico del estado de un organismo y permiten monitorizar los cambios en dicho estado (p. ej., durante la progresión o el tratamiento de una enfermedad). De este modo, la información proporcionada por las tecnologías ómicas es complementaria y su disponibilidad para aplicaciones con fines diagnósticos está limitada por la complejidad del equipo y el análisis. La genómica y la transcriptómica están abriéndose camino en el laboratorio clínico y están llamadas a formar parte de los métodos diagnósticos de rutina en un futuro cercano.

Numerosas enfermedades tienen un componente genético hereditario

Numerosas enfermedades tienen su origen en aberraciones genéticas y otras muchas pueden ser la manifestación de una predisposición o de un componente genético. La base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) contiene actualmente más de 22.000 mutaciones génicas asociadas a más de 7.700 fenotipos que causan o predisponen a una enfermedad. Estas cifras sugieren que muchas enfermedades están causadas por mutaciones en un solo gen y otras muchas pueden tener un componente genético hereditario. Así, el genoma contiene una rica fuente de información no solo de nuestra fisiología sino también de la fisiopatología. Actualmente disponemos de un amplio arsenal de técnicas para analizar el genoma, que nos permiten detectar desde anomalías macroscópicas a cambios en

nucleótidos aislados, y la aplicación de estas técnicas en los laboratorios clínicos es cada vez mayor.



Conceptos avanzados

Proyecto Genoma Humano

El Proyecto Genoma Humano (PGH) comenzó oficialmente en 1990 y culminó con la introducción de la secuencia completada en las bases de datos públicas en 2003. Sin embargo, el análisis en profundidad y la interpretación proseguirán durante mucho tiempo. El PGH era singular por varias razones. Fue el primer proyecto científico global de ciencias de la vida, coordinado por el Department of Energy y los National Institutes of Health (Estados Unidos). La fundación Wellcome Trust (Reino Unido) pasó a ser uno de los socios principales en 1992, y Japón, Francia, Alemania, China y otros países realizaron contribuciones adicionales notables. Más de 2.800 científicos de 20 instituciones de todo el mundo contribuyeron a la redacción del documento en el que se describía la secuencia de ADN finalizada en 2004. Esta labor se realizó también a escala industrial con una logística y una organización de estilo industrial. De hecho, el PGH compitió con Celera Genomics, una compañía privada fundada en 1998, y los borradores de las primeras secuencias del genoma humano se publicaron en dos documentos paralelos en 2001. El PGH utilizó una **estrategia de estudio «clon por clon»**, en la que en primer lugar se clonaba el genoma y a continuación estos clones de gran tamaño se dividían en porciones más pequeñas y se secuenciaban. Celera siguió una estrategia diferente de **secuenciación en perdigonada**, en la que se rompía la totalidad del genoma en trozos pequeños que podían secuenciarse directamente y más tarde se ensamblaba la secuencia completa. Esta estrategia es mucho más rápida, aunque menos fiable, para lograr secuencias continuas y tiene menos capacidad para parchear huecos en la secuencia ensamblada. En el primer borrador del genoma del año 2001 se calculaba la presencia de 30.000-35.000 genes. La secuencia refinada del PGH del año 2003 confirmó la existencia de 19.599 genes codificadores de

proteínas e identificó en el ADN otros 2.188 genes predecibles, una cifra sorprendentemente baja. Están contenidos en 2.850 millones de nucleótidos que cubren más del 99% de la eucromatina (es decir, del ADN que contiene genes). Desde entonces se han secuenciado varios miles de genomas y el genoma de referencia humano está actualizándose continuamente. En 2016, mediante la combinación de cuatro métodos, se publicó una secuencia con solamente unos 85 huecos en la eucromatina, en comparación con los 150.000 de la secuencia borrador, y las secuencias actuales son sumamente precisas. Las secuencias finalizadas son de dominio público y pueden encontrarse en las principales bases de datos de nucleótidos. El rápido descenso del coste de la secuenciación genómica hace más asequible su uso extendido en la investigación y en el diagnóstico clínico.

Cariotipado, hibridación genómica comparativa (CGH), análisis de ADN en micromatrices o microarrays (CMA) e hibridación fluorescente *in situ* (FISH)

El cariotipado valora la arquitectura cromosómica general

Entre los primeros éxitos de la explotación de la información aportada por el genoma para el diagnóstico de enfermedades humanas se encuentran el descubrimiento de la trisomía 21 como causa del **síndrome de Down** en 1959 y el descubrimiento del **cromosoma Filadelfia** asociado a la **leucemia mieloide crónica (LMC)** en 1960. Desde entonces, el cariotipado ha identificado una serie de aberraciones cromosómicas, como amplificaciones, deleciones y translocaciones, especialmente en tumores. El método se basa en la tinción de extensiones de cromosomas con Giemsa u otros colorantes, que revelan un patrón en bandas característico de cada cromosoma visible al microscopio óptico. Aunque solo pone de relieve

información en bruto, como número, formas y alteraciones macroscópicas de la arquitectura cromosómica en general, el cariotipado sigue siendo uno de los pilares básicos del análisis genético clínico.

Hibridación genómica comparativa de dos genomas de interés

La **hibridación genómica comparativa** (CGH, *comparative genome hybridization*), que detecta diferencias en el número de copias entre el ADN cromosómico analizado y el de referencia, es un refinamiento del cariotipado. El principio de la CGH es comparar dos genomas de interés, normalmente el genoma de una enfermedad con un genoma control normal. Los genomas que se van a comparar se marcan con dos compuestos fluorescentes diferentes. Los ADN marcados con fluorescencia se hibridan a una extensión de cromosomas normales y se evalúan mediante análisis de imagen cuantitativo (fig. 24.2). Como la fluorescencia tiene un intervalo dinámico grande (esto es, la relación entre la intensidad de la fluorescencia y la concentración de la sonda es lineal en un amplio intervalo de valores), la CGH puede detectar ganancias o pérdidas regionales en los cromosomas con una precisión y una resolución mucho mayores que el cariotipado convencional. Las pérdidas de 5-10 megabases (Mb) y las amplificaciones de <1 Mb pueden detectarse mediante CGH, permitiendo la detección de deleciones y duplicaciones cromosómicas. No obstante, los cambios equilibrados, como las inversiones o las translocaciones equilibradas, escapan a la detección, ya que no varía el número de copias ni la intensidad de la hibridación.

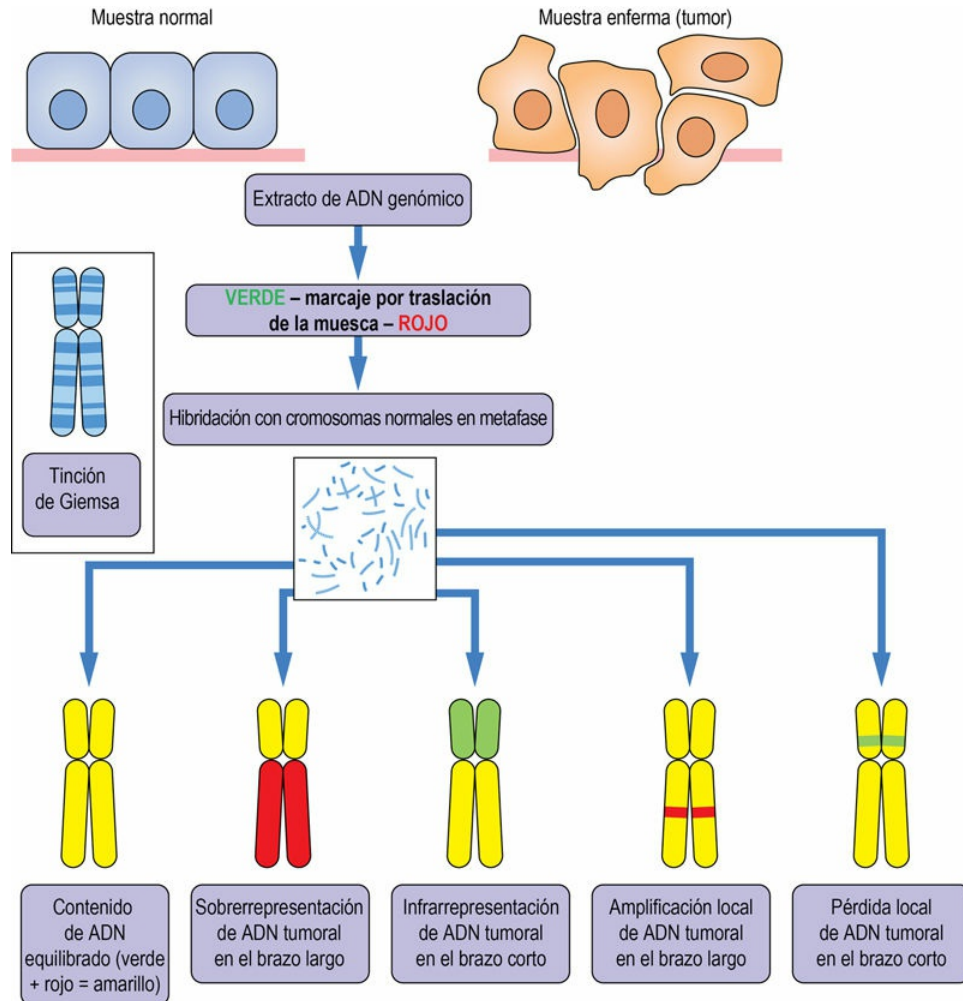


FIG. 24.2 Principios de la hibridación genómica comparativa (CGH).

El ADN genómico se aísla a partir de una muestra de un individuo sano y otro enfermo (en este caso un tumor) para poder compararlos.

El ADN de las dos muestras se marca mediante traslación de la muesca (*nick translation*) con nucleótidos modificados con un grupo químico fluorescente verde o rojo, respectivamente, y posteriormente se hibrida con una extensión cromosómica normal. Si el contenido de ADN entre las muestras está equilibrado, se hibridarán cantidades equivalentes de ADN control (*verde*) y tumoral (*rojo*), con lo que resulta un color amarillo. Las amplificaciones o las pérdidas globales o locales de material genético se manifestarán por un desequilibrio de color.

En el análisis de ADN en micromatrices (microarrays, chips de ADN) se hibrida el ADN marcado en una matriz de oligonucleótidos

El análisis de ADN en micromatrices (CMA, *chromosomal microarray analysis*) ha supuesto un incremento espectacular en resolución. En este método, el ADN marcado se hibrida en una matriz de oligonucleótidos. Las tecnologías modernas de síntesis de oligonucleótidos pueden dar lugar a matrices con varios millones de oligonucleótidos distintos en micromatrices del tamaño de un porta de microscopio. Puede lograrse una resolución muy elevada eligiendo oligonucleótidos de modo que cubran por igual la región de interés, pudiendo detectarse cambios en el número de copias del orden de 5-10 kb del genoma humano. El CMA se está utilizando cada vez más en el **cribado prenatal para la detección de defectos genéticos**. Una de las ventajas es que la sonda de ADN puede amplificarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (fig. 24.3), lo que permite trabajar con cantidades diminutas del material genético de inicio.

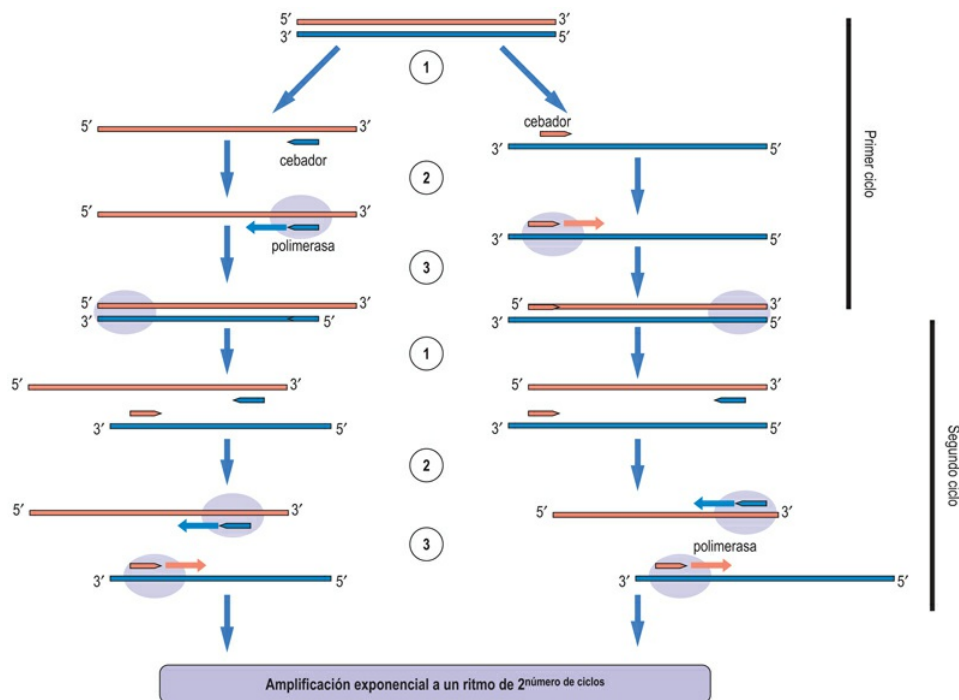


FIG. 24.3 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Este método se utiliza con frecuencia para amplificar ADN y ARN. El ácido nucleico molde se desnaturaliza mediante calor y a continuación se reduce la temperatura para que hibriden los cebadores específicos (*paso 1*). Los cebadores se extienden utilizando la transcriptasa inversa, si el molde es ARN, o ADN polimerasa, si el molde es ADN

(paso 2). El resultado es un producto de doble hebra (paso 3), que se desnaturaliza mediante calor, por lo que el ciclo empieza de nuevo. Normalmente se emplean entre 25 y 35 ciclos. La amplificación es exponencial y la PCR permite analizar cantidades diminutas de ADN o de ARN hasta llegar al nivel unicelular. La utilización de ADN polimerasas termoestables y de elevada fidelidad permite amplificar fragmentos de hasta varios miles de pares de bases de longitud. Se han desarrollado muchas variantes de la PCR para una amplia gama de aplicaciones, como clonación molecular, mutagénesis dirigida, génesis de sondas marcadas para experimentos de hibridación, cuantificación de la expresión de ARN, secuenciación del ADN y genotipado, entre otras muchas.

La hibridación fluorescente *in situ* puede usarse cuando se conoce el gen en cuestión

Si ya se conoce el gen de interés, puede marcarse el ADN recombinante respectivo y utilizarse como una sonda sobre extensiones cromosómicas. Este método se denomina **hibridación fluorescente *in situ* (FISH)** y puede detectar amplificaciones o deleciones génicas, así como translocaciones cromosómicas. Mediante el uso de marcas fluorescentes distintas pueden teñirse simultáneamente varios genes.

Las mutaciones génicas pueden estudiarse mediante secuenciación

Los esfuerzos por encontrar genes patológicos individuales se vieron dificultados por la falta de conocimientos sobre el genoma y por la ausencia de métodos de mapeo de alta resolución. Esta situación cambió de manera espectacular al completarse la secuencia del genoma humano en 2003 y gracias al rápido desarrollo de nuevas tecnologías, como la **secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*)**, que han hecho que la secuenciación sea actualmente un proceso rápido y relativamente barato.

Los cuatro principios de la secuenciación del ADN

Hay cuatro principios de la secuenciación del ADN. (1) El **método de**

Maxam-Gilbert utiliza sustancias químicas para escindir el ADN en bases concretas y separar por tamaños los fragmentos generados en geles de alta resolución, permitiendo de este modo leer la secuencia de los fragmentos. (2) El **método de Sanger** utiliza una polimerasa para sintetizar un ADN complementario (copia) en presencia de cantidades pequeñas de nucleótidos modificados que, al incorporarse, terminan la acción de la polimerasa (fig. 24.4). Estos métodos fueron las primeras técnicas de secuenciación de ADN. El método de Maxam-Gilbert se ha quedado obsoleto, pero el de Sanger aún se utiliza a menudo. (3) La extensión de la hebra de ADN complementario, copiado del ADN a secuenciar, se mide cuando se añade un nucleótido congruente. (4) Se monitoriza la hibridación de un nucleótido sintético al ADN diana que va a secuenciarse; esto solo ocurre cuando un par de nucleótidos en el oligonucleótido concuerda con la secuencia de ADN diana en la posición correcta. Variaciones de estos cuatro métodos están incorporadas en las plataformas de secuenciación masiva.

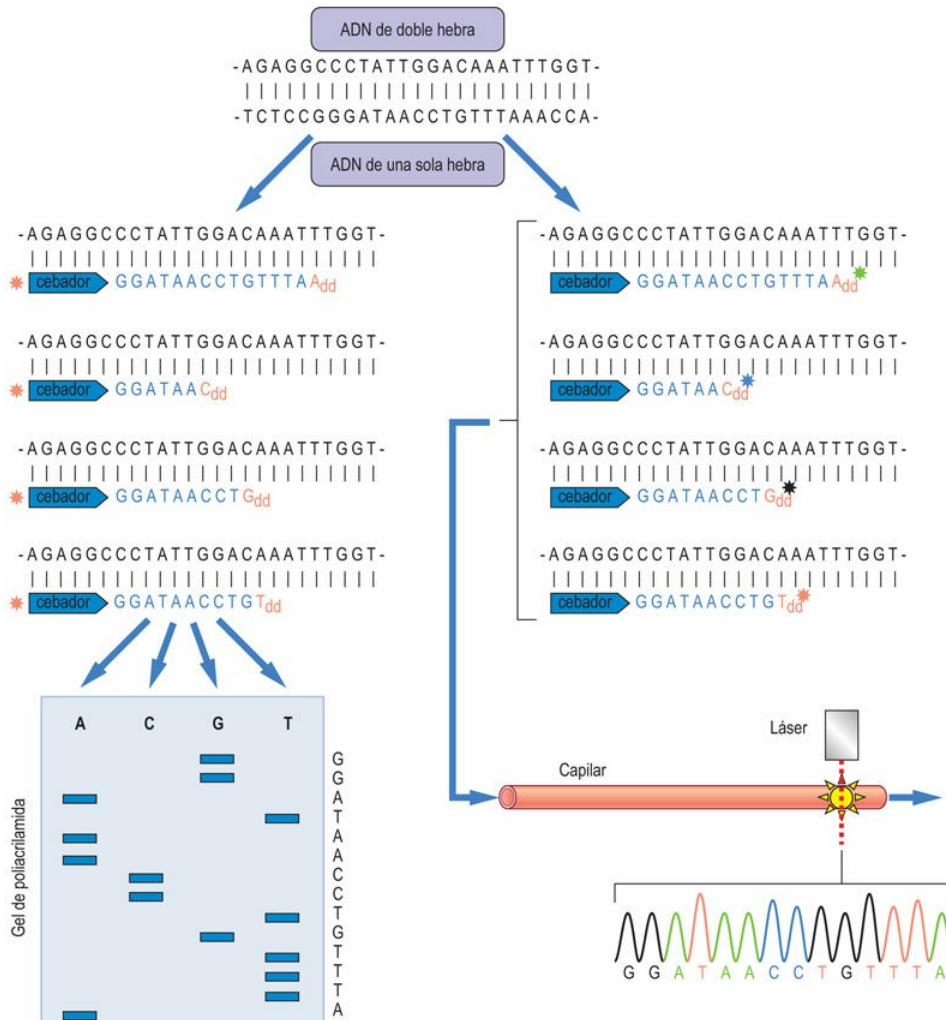


FIG. 24.4 Secuenciación de ADN por el método de terminación de cadena (o didesoxi) de Sanger.

La doble hebra de ADN se desnaturaliza mediante calor para generar ADN de una sola hebra. Los cebadores (normalmente hexámeros de secuencia aleatoria) están diseñados para generar puntos de iniciación aleatorios para la síntesis del ADN, que se lleva a cabo en presencia de ADN polimerasa, desoxinucleótidos (dNTP) y cantidades pequeñas de didesoxinucleótidos (ddNTP). Los ddNTP carecen del grupo 3'-hidroxilo, necesario para elongar la hebra de ADN. Cuando se incorporan, terminan la síntesis dando lugar a fragmentos de tamaños diferentes, cada uno de los cuales finaliza en un nucleótido específico. Estos fragmentos pueden separarse mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, leyéndose más tarde la secuencia a partir de la «escalera» de fragmentos en el gel. Para visualizar los fragmentos, el ADN puede marcarse añadiendo dNTP radiactivos o fluorescentes, o bien pueden marcarse los cebadores (como se señala en la figura) con un contraste fluorescente. Si se utilizan ddNTP marcados con contrastes fluorescentes diferentes, se pueden mezclar las 4 reacciones y separarlas mediante electroforesis capilar. La detección con un láser acoplado permite leer directamente la secuencia. Esta

«secuenciación capilar de ADN» permite realizar lecturas más largas que los geles y tiene un elevado rendimiento. Fue el método utilizado para la secuenciación en el Proyecto Genoma Humano.

Hay varios métodos de secuenciación masiva que utilizan formas diferentes para leer la secuencia de ADN

Todos los métodos de secuenciación masiva comparten el principio de realizar varios millones de reacciones de secuenciación en paralelo en compartimentos microscópicos en chips, nanoesferas o mediante nanoporos. Estos fragmentos de secuencia se ensamblan en las secuencias del genoma completo usando métodos bioinformáticos sofisticados. Mientras que la primera secuencia del genoma humano costó 2.700 millones de dólares y se tardó más de 10 años en completarla, gracias a la secuenciación masiva actualmente podemos secuenciar un genoma humano en un día por unos 1.000 dólares. Así pues, la secuenciación masiva ha permitido el estudio a gran escala de mutaciones génicas mediante secuenciación directa. Algunos ejemplos notables de estos proyectos son el **Proyecto Genoma del Cáncer**, llevado a cabo por el Wellcome Trust Sanger Centre en Reino Unido y el National Cancer Institute en Estados Unidos, y el **Proyecto 100.000 Genomas** financiado por el gobierno de Reino Unido. La finalidad de estos proyectos es establecer un mapa sistemático de mutaciones en distintas enfermedades y utilizar este mapa para estratificar el riesgo, para el diagnóstico precoz y para elegir la mejor opción terapéutica en los pacientes, así como proporcionar información sobre las causas subyacentes de la enfermedad que podría dar lugar a tratamientos mejores.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son particularmente útiles para identificar y evaluar el riesgo de enfermedad

Los genomas en una población concreta varían ligeramente mediante cambios pequeños y la mayoría afectan a un único nucleótido; es lo

que se conoce como **polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*)**. El método más habitual para examinar los SNP es la secuenciación directa o mediante métodos basados en chips de ADN. En el primero de ellos, el ADN suele amplificarse mediante PCR y posteriormente se secuencia. Para el segundo método se utilizan matrices (chips) de oligonucleótidos sintéticos que contienen todas las permutaciones posibles de SNP, con los que se hibrida el ADN genómico de interés, de modo que solo hay una hibridación satisfactoria cuando las secuencias de ADN se emparejan con exactitud.

El mapeo sistemático de SNP es útil en el estudio de la identidad y herencia genéticas, así como en la identificación y valoración del riesgo de enfermedades genéticas

Las secuenciaciones iniciales del genoma humano permitieron detectar cerca de 2,5 millones de SNP, mientras que en 2016 ya se habían catalogado casi 550 millones. El **International HapMap Project** cataloga sistemáticamente variaciones genéticas basadas en análisis a gran escala de SNP en más de 1.300 personas de 11 procedencias étnicas.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) intentan relacionar la frecuencia de los SNP con los riesgos de enfermedad

Aunque los estudios GWAS (*genome-wide association studies*) han descubierto nuevos genes implicados en enfermedades, como la enfermedad de Crohn y la degeneración macular asociada a la edad, el riesgo típicamente bajo asociado con SNP individuales dificulta dichas correlaciones, especialmente en el caso de enfermedades multigenéticas. Hay bastante debate sobre la mejor manera de vencer dicha limitación examinando cohortes muy amplias.

Los cambios epigenéticos son rasgos

hereditarios que no se reflejan en la secuencia de ADN

El genoma, definido por su secuencia de ADN, se considera normalmente el material hereditario, si bien existen otros rasgos hereditarios que no se reflejan en cambios en la secuencia de ADN

Estos rasgos se denominan cambios epigenéticos (v. también [cap. 23](#)). Suelen deberse a **modificaciones en histonas, como acetilaciones y metilaciones**, que afectan a la estructura de la cromatina. Otra modificación es la **metilación del ADN**, que ocurre en la posición N5 de las citosinas, generalmente en el contexto de la secuencia CpG. La metilación de grupos de secuencias CpG, denominados islas CpG, en los promotores génicos puede inhibir la expresión de un gen. Estos patrones de metilación pueden heredarse mediante un proceso bastante desconocido denominado **impronta genómica**.

Las **aberraciones en los patrones de metilación génica pueden ocasionar enfermedades**, son habituales en los tumores humanos y a menudo sirven para silenciar la expresión de genes supresores de tumores.

Los métodos más habituales para analizar la metilación del ADN se basan en el hecho de que el bisulfito convierte los residuos de citosina en uracilo, dejando intacta la 5-metilcitosina ([fig. 24.5](#)). Este cambio en la secuencia del ADN puede detectarse mediante varios métodos, como la secuenciación de ADN tratado frente a la de ADN no tratado, la hibridación diferencial de oligonucleótidos que detectan específicamente el ADN mutado o el no modificado, o mediante chips. Estos últimos métodos, al igual que el análisis de SNP, se basan en la hibridación diferencial para detectar cambios provocados por el bisulfito en el ADN, pero, dado que se pueden colocar millones de sondas de oligonucleótidos en un chip, permiten explorar cifras enormes de patrones de metilación simultáneamente. Las limitaciones principales son que la modificación por bisulfito puede dar lugar a falsos positivos si es incompleta y que el bisulfito puede inducir una

degradación general del ADN debido a las drásticas condiciones químicas de la reacción. Algunos métodos de secuenciación masiva pueden detectar la metilación del ADN directamente, lo que acelerará el progreso de la epigenómica. **El epigenoma es más variable entre los individuos que el genoma.** Este es el motivo por el que se necesitará un esfuerzo mayor para llevar a cabo su mapeo sistemático, pero conserva también más información individual, que puede resultar de gran valor para diseñar estrategias farmacológicas personalizadas.

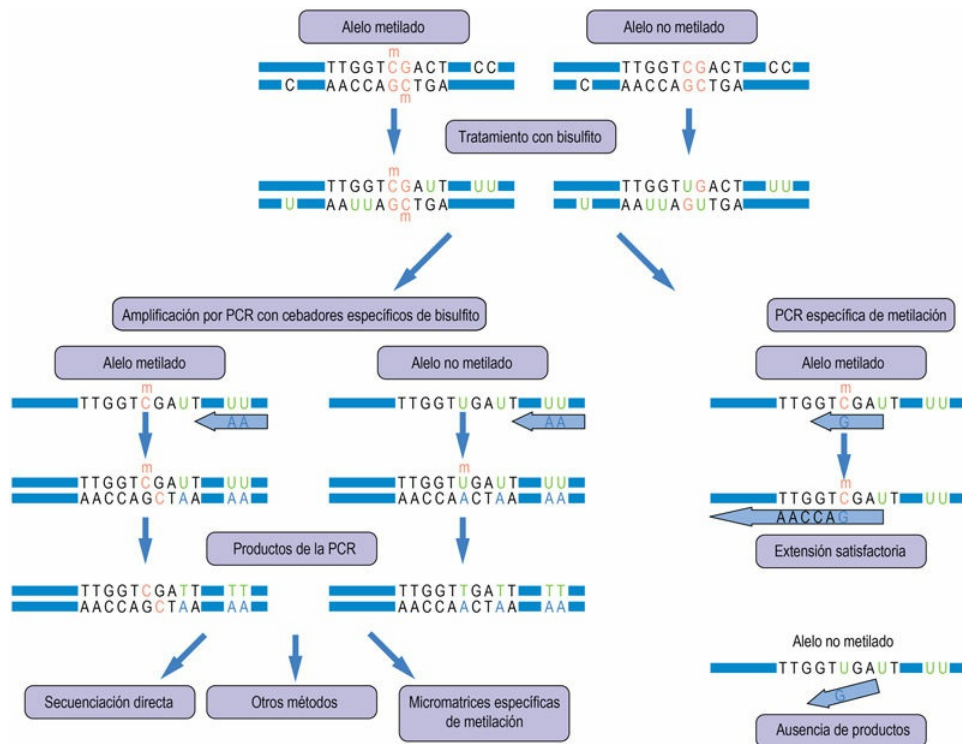


FIG. 24.5 Análisis de la metilación del ADN.

La metilación del ADN normalmente tiene lugar en citosinas, en el contexto de «islas CpG» (*de color naranja*), que están enriquecidos en las regiones promotoras de los genes. El bisulfito convierte los residuos de citosina en uracilo, pero no modifica los residuos de 5-metilcitosina. Esto provoca cambios en la secuencia de ADN que pueden detectarse de varias formas. En numerosos métodos se utiliza un paso de amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores que hibriden selectivamente con el ADN modificado (*izquierda de la imagen*). Los productos de la PCR poseen cambios característicos de la secuencia donde los pares de bases citosina-guanosina no modificados son reemplazados por

timidina-adenosina, mientras que la secuencia original se mantiene cuando la citosina estaba metilada. Hay numerosos métodos para analizar estos productos de PCR. Los más habituales son la secuenciación directa o la hibridación a una micromatriz que contenga oligonucleótidos que representen todas las permutaciones de los cambios esperables. Otro método común es la PCR específica de metilación (MSP) (*derecha de la imagen*), en la que el cebador está diseñado de modo que solo puede hibridar y extenderse si la citosina estaba metilada y, por tanto, preservada durante el tratamiento con bisulfito.

Expresión génica y transcriptómica

Los genes representan secuencias de ADN que se corresponden con unidades de herencia distinguibles desde el punto de vista funcional. Esta definición se remonta a los experimentos realizados por Gregor Mendel, padre de la genética, en la década de 1860, que demostró que el color de las plantas de guisante se heredaba como unidades genéticas discretas. Unos 100 años más tarde, Marshall Nirenberg definió una relación simple («el gen hace ARN y este hace proteínas»), en la que se cimentaba el concepto de que los genes codifican la información para producir proteínas y el ARN es el mensajero que transporta dicha información (de ahí el nombre de ARNm). Cada paso está sumamente regulado y diversificado.

Los seres humanos poseen solo unos 20.000 genes codificadores de proteínas, cada uno de los cuales da lugar a un promedio de cuatro a seis transcritos de ARNm generados por cortes y empalmes diferenciales, edición del ARN y uso de promotores alternativos. El transcriptoma equivale al complemento de los ARN transcritos a partir del genoma. Sin embargo, la mayor parte del transcriptoma no consta de genes codificadores de proteínas, sino de ARN no codificante que cumple funciones estructurales y reguladoras. Por naturaleza, el transcriptoma es más dinámico que el genoma y puede diferir ampliamente entre los diferentes tipos celulares, entre tejidos distintos y en condiciones diversas.

La traducción de ARNm en proteínas (v. [cap. 22](#)) es un proceso sumamente regulado, de modo que no pueden extraerse correlaciones generales directas entre la expresión del ARNm y las concentraciones

de proteínas. **Los genes codificadores de proteínas suponen solamente el 1-2% de la secuencia del genoma humano**, y la idea de que la mayoría de los transcritos se originan a partir de genes se ha sustituido recientemente por el descubrimiento de que puede transcribirse más del 80% del genoma. Algunos de los **ARN no codificantes** cumplen funciones estructurales (p. ej., como parte de los ribosomas), pero la mayoría de ellos regulan la transcripción génica, el procesamiento del ARNm y su estabilidad, y la traducción de proteínas. De este modo, **parece que la mayor parte del transcriptoma está dedicado a funciones reguladoras** y estos ARN reguladores pueden incluso transcribirse a partir de genes codificadores de proteínas. Así pues, el concepto de lo que constituye un gen probablemente se irá revisando con el tiempo.



Conceptos avanzados

ARN no codificantes (ARNnc)

ARN no codificante (ARNnc) es la denominación abreviada de los **ARN que no codifican proteínas**. Comprende abundantes especies, como el ARN de transferencia y el ARN ribosómico, implicados en la traducción de proteínas. Algunos ARNnc actúan como guías moleculares que participan en procesos que requieren un reconocimiento específico de secuencia, como el corte y empalme del ARN o el mantenimiento de los telómeros. Sin embargo, la inmensa mayoría de los ARNnc parecen tener funciones reguladoras de la expresión génica. Su fama aumentó con la concesión del premio Nobel a Andrew Fire y Craig Mello en 2006 por su «descubrimiento de la interferencia por ARN: silenciamiento de genes por un ARN bicatenario». Estos **ARN de interferencia pequeños (ARNsi)** son parte de un complejo enzimático que dirige y escinde los ARNm con una gran especificidad conferida por la secuencia de los ARNsi. Los ARNsi se han convertido en un instrumento poderoso en el arsenal del biólogo molecular para inhibir la expresión de ARNm concretos con una gran especificidad y eficiencia. Los **micro-ARN (miARN)** también son ARN pequeños que o se transcriben bajo el control de su

propio promotor o a menudo forman parte de intrones en genes que codifican proteínas. Se originan a partir de transcritos más largos y se procesan más que los ARNsi. Desde el punto de vista funcional, una distinción importante es que **los ARNsi son sumamente específicos**, necesitan un emparejamiento perfecto con sus dianas, mientras que **los miARN tienen una secuencia de reconocimiento imperfecta y**, por tanto, actúan sobre una variedad más amplia de dianas, regulando a menudo series de genes completas. Otra diferencia es que los ARNsi inducen la degradación del ARNm, mientras que los miARN también pueden evitar la traducción del ARNm. El genoma humano codifica más de 1.800 miARN, que pueden regular hasta el 60% de los genes, desempeñando de este modo un papel fundamental en la expresión génica. Dadas sus múltiples dianas, los **miARN** pueden afectar a programas completos de expresión génica y la expresión aberrante de miARN se ha implicado en numerosas enfermedades humanas, como cáncer, obesidad y enfermedades cardiovasculares. El descubrimiento de los **ARN largos no codificantes (ARNlnc)**, que miden más de 200 nucleótidos y parecen tener muchas funciones diferentes, amplía más todavía el papel desempeñado por el ARN. A diferencia de lo que se creía hace tan solo 10 años, parece que la proporción del genoma considerada «basura» es muy escasa o nula.

Estudio de la transcripción génica mediante micromatrices (chips) de ADN y secuenciación de ARN

Actualmente existen métodos bien establecidos para estudiar la transcripción global. Los métodos originales se fundamentaban en las **micromatrices o chips de ADN**, que contienen varios millones de pequeñas muestras de ADN dispuestas sobre un sustrato sólido en un orden definido (fig. 24.6). Las micromatrices modernas utilizan oligonucleótidos sintéticos, que pueden fabricarse de antemano y depositarse en el chip o bien sintetizarse directamente sobre la superficie del mismo. Para cada gen se utilizan normalmente varias

sondas de oligonucleótidos, diseñadas cuidadosamente en función de la información de la secuencia genómica para representar secuencias únicas idóneas para la identificación inequívoca de transcritos de ARN concretos. La elevada densidad de las micromatrices actuales contiene suficientes datos para estudiar la transcripción de todos los genes humanos, para mapear el contenido de exones, así como las variantes de corte y empalme de los ARNm. Las matrices en placas de cerámica utilizan secuencias de oligonucleótidos parcialmente coincidentes que representan la totalidad del genoma. Este método permite la identificación de ARN no codificantes como ARNs_i y micro-ARN (miARN).

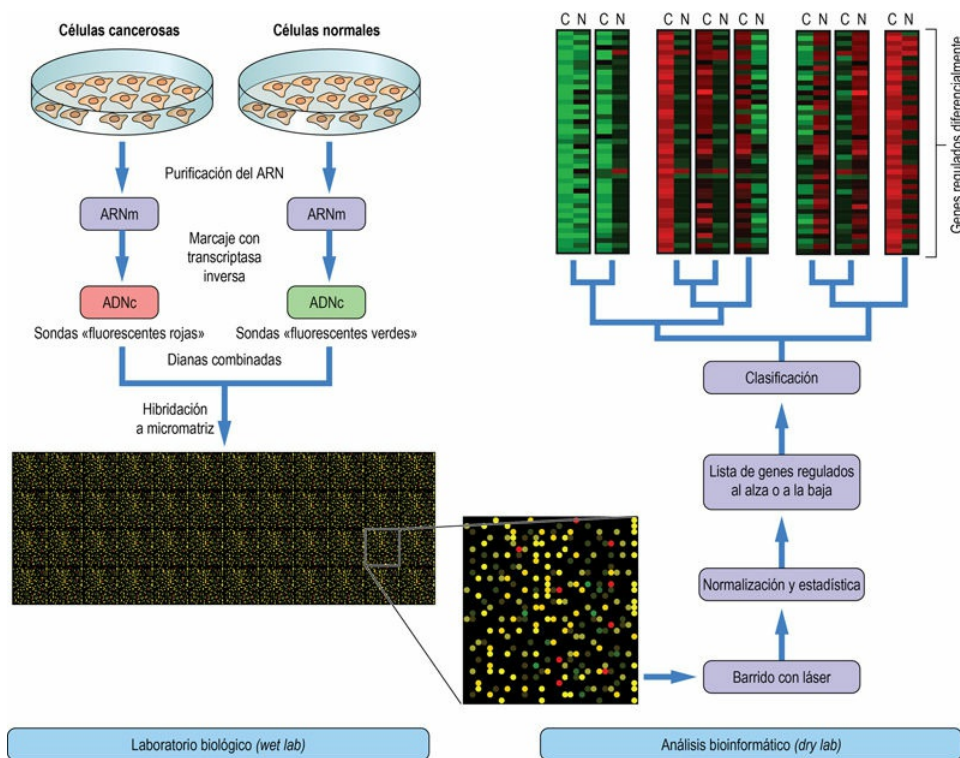


FIG. 24.6 Flujo de trabajo de un experimento con micromatrices génicas.

Se muestra como ejemplo un experimento con una matriz de dos colores en el que se comparan células normales y cancerosas. Véanse los detalles en el texto. Un método habitual para mostrar los resultados son los mapas térmicos, donde las intensidades crecientes de rojos y verdes indican genes regulados al alza o a la baja, respectivamente, mientras que el color negro representa la ausencia de cambios. C, células cancerosas; N, células normales. Esta figura está modificada a

partir de la página web http://en.wikipedia.org/wiki/DNA_microarray.

Las **micromatrices se hibridan con sondas de ARN complementario (ARNc)** correspondientes a los transcritos de ARN aislados a partir de las células o tejidos que se van a comparar. Estas sondas se elaboran a partir del ARN aislado, que se copia en primer lugar en un ADN complementario (ADNc) usando la transcriptasa inversa, una polimerasa que puede sintetizar ADN a partir de plantillas de ARN. El ADNc resultante se transcribe a ARNc, ya que el ARN hibrida con más fuerza a los oligonucleótidos de ADN de la matriz que el ADNc. Durante la síntesis de ARNc se incorporan nucleótidos modificados con grupos químicos fluorescentes u otro tipo de marcadores, como biotina, que pueden detectarse fácilmente tras la hibridación de las sondas de ARNc en la matriz. Después de la hibridación y el lavado de las sondas no unidas se realiza un barrido óptico de la matriz y se comparan las intensidades de hibridación mediante análisis estadísticos y bioinformáticos. Los resultados permiten una cuantificación relativa de los cambios en las abundancias del transcrito entre dos muestras o en momentos diferentes. Gracias a una convención común para expresar los resultados de experimentos con micromatrices, denominada información mínima para la anotación de experimentos con micromatrices (MIAME, *Minimal Information for the Annotation of Microarray Experiments*), pueden compararse experimentos diferentes y las bases de datos públicas constituyen una fuente valiosa para un análisis posterior. El análisis de micromatrices génicas ya está aplicándose en clínica. Por ejemplo, hay patrones de transcripción génica en **cánceres de mama** que se han utilizado para desarrollar test que valoran el riesgo de recurrencia y el beneficio potencial de la quimioterapia.

En la actualidad, el análisis del transcriptoma suele realizarse mediante **secuenciación directa**, una vez que los ARN se han convertido en ADNc. Los adelantos en los métodos de secuenciación del ADN rápidos y baratos permiten que cada transcrito se secuencie múltiples veces. Estos métodos de «**secuenciación profunda**» no solo identifican los transcritos y las variantes de corte y empalme sin

ambigüedades, sino que además permiten el recuento directo de los transcritos a lo largo del rango dinámico completo de la expresión del ARN, con lo que se consiguen cifras de transcritos absolutas en lugar de comparaciones relativas. Estos métodos de secuenciación, apodados **ARN-seq**, se han convertido en la base de la transcriptómica, aunque los métodos basados en matrices siguen perfeccionándose y pueden seguir siendo útiles. El método ARN-seq es rápido e identifica todos los ARN sin necesidad de información previa, lo que lo convierte en el mejor instrumento de detección. No obstante, normalmente es necesario fragmentar el ARN en trozos más cortos y reconstruir la secuencia completa después del análisis; esto añade un grado de complejidad que puede hacer que se pierdan algunos datos. La tecnología de este terreno está mejorando a pasos agigantados y, gracias a mejoras como los sistemas de nanoporos, en poco tiempo se podrán leer los transcriptomas en la clínica mediante pequeños dispositivos conectados por puertos USB.

La técnica «ChIP-on-chip» combina la inmunoprecipitación de cromatina con la tecnología de micromatrices

El mapeo de la ocupación de los sitios de unión de factores de transcripción puede poner de relieve qué genes están regulados por estos factores

Nuestra capacidad para estudiar la transcripción de todos los genes humanos conocidos plantea la cuestión de cuáles son los factores de transcripción (FT) que están controlando los patrones de transcripción observados. El genoma humano contiene varios miles de sitios de unión para un FT determinado, pero solo una fracción de estos sitios está en realidad ocupada por FT e implicada en la regulación de la transcripción. Así pues, el **mapeo sistemático de la ocupación de los sitios de unión a FT puede revelar qué genes están regulados por qué FT**. Las técnicas desarrolladas para ello ([fig. 24.7](#)) combinan **inmunoprecipitación de cromatina (ChIP, *chromatin*)**

immunoprecipitation) con **tecnología de micromatrices (chips)** o con secuenciación de ADN, y se denominan **ChIP-on-chip** y **ChIP-seq**.

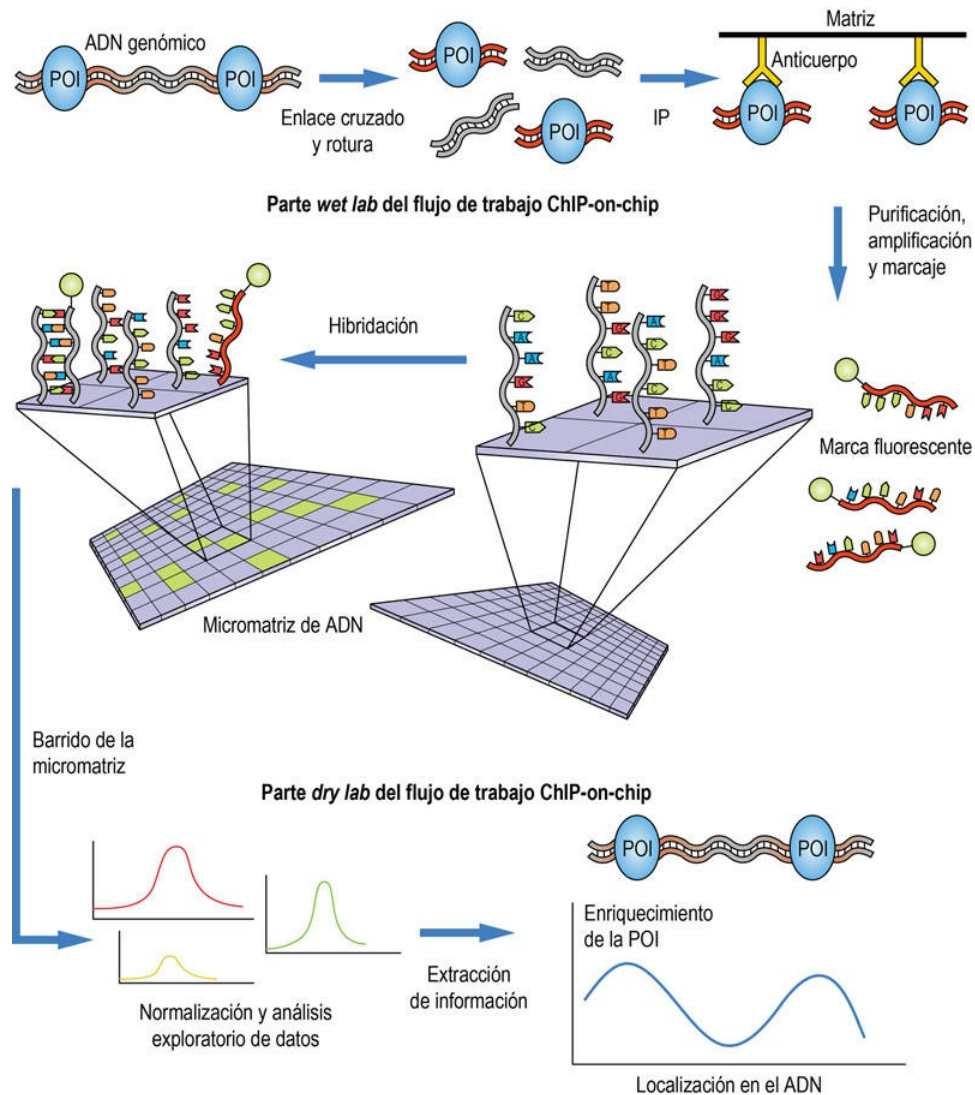


FIG. 24.7 Análisis ChIP-on-chip.

Véanse los detalles en el texto. POI, proteína de interés (*protein of interest*).

La ChIP supone el entrecruzamiento covalente de proteínas con el ADN al que están unidas mediante el tratamiento de las células vivas con formaldehído. A continuación, el ADN se purifica y se fragmenta en trozos pequeños (0,2-1,0 kb) mediante la exposición a ultrasonidos. Estos fragmentos de ADN pueden aislarse inmunoprecipitando la

proteína entrecruzada con un anticuerpo específico. A continuación se eluye el ADN y se identifica mediante PCR, utilizando cebadores específicos que amplifiquen la región del ADN que se quiere examinar. Este método estudia un único sitio de unión cada vez y, por tanto, requiere una hipótesis acerca de qué sitio o sitios de unión deberían examinarse. Sin embargo, la identificación del ADN asociado puede abordarse de forma masiva usando como herramienta de detección micromatrices de ADN que representen la totalidad o gran parte del genoma. Asimismo, y como ya se ha comentado, el ADN puede identificarse mediante secuenciación, como alternativa a las micromatrices.

Las técnicas ChIP-on-chip y ChIP-seq son técnicas potentes e informativas que permiten correlacionar la unión de FT con la actividad transcripcional. **Las técnicas ChIP pueden usarse para estudiar cualquier proteína que interaccione con el ADN**, como las proteínas que intervienen en la replicación y la reparación del ADN y en la modificación de la cromatina. Los resultados satisfactorios dependen en gran medida de la calidad y la especificidad de los anticuerpos usados, ya que la cantidad de ADN que se coinmunoprecipita es muy pequeña y no hay otra etapa de separación aparte de la especificidad proporcionada por el anticuerpo.

Proteómica

La proteómica es el estudio del complemento proteico de una célula, el equivalente proteico del transcriptoma o el genoma

El término proteoma fue acuñado por Marc Wilkins en una conferencia en Siena en 1994. Wilkins definió el proteoma como el complemento proteico de una célula, esto es, el equivalente proteico del transcriptoma o el genoma. Desde entonces ha evolucionado la proteómica, es decir, el estudio del proteoma, junto con una serie de temas diferentes que abarcan muchos aspectos de la ciencia de las proteínas.

La proteómica es posiblemente la más compleja de todas las ciencias ómicas, pero probablemente es también la que más información aporta, ya que las proteínas son las entidades funcionales de las células y prácticamente ningún proceso biológico tiene lugar sin la intervención de una proteína. La elaboración de mapas del proteoma permitirá comprender cómo funciona la biología y qué funciona mal para que aparezcan enfermedades, así como diagnosticar enfermedades y vigilar su progresión y su respuesta al tratamiento.

Inicialmente, la proteómica se centraba en la catalogación de las proteínas contenidas en un orgánulo, célula, tejido u organismo, validando la existencia de genes previstos en el genoma en este proceso. Esto evolucionó rápidamente en proteómicas comparativas, en las que se comparan los perfiles proteicos de dos o más muestras para identificar diferencias cuantitativas que pudieran ser responsables del fenotipo observado, como, por ejemplo, células sanas frente a enfermas, o la búsqueda de cambios asociados a un tratamiento hormonal o farmacológico. En la actualidad, la proteómica incluye también el **estudio de modificaciones postraduccionales** de proteínas concretas, la composición y la dinámica de los **complejos proteicos**, la realización de mapas sobre las redes de **interacciones entre proteínas** y la **identificación de**

biomarcadores en determinadas patologías. La proteómica cuantitativa se ha convertido en un instrumento muy útil e incluso actualmente la cuantificación absoluta es ya rutinaria.

La proteómica plantea varios retos

Rápidamente se vio que la complejidad del proteoma podría ser un obstáculo enorme para alcanzar el ideal inicial de Wilkins de estudiar todas las proteínas en una célula u organismo al mismo tiempo. Aunque la cifra de genes en un organismo no es abrumadora, en eucariotas, los cortes y empalmes alternativos de los genes y las modificaciones postraduccionales (MPT) de las proteínas, así como la posibilidad de añadir más de 40 grupos químicos unidos covalentemente (p. ej., fosforilación y glucosilación), indican que puede haber 10 o, en casos extremos, 1.000 especies de proteínas diferentes, todas ellas bastante similares, generadas a partir de cada gen. La cifra de 20.000 genes prevista en el genoma humano podría ascender fácilmente hasta 500.000 o más especies de proteínas individuales en la célula. Además, el intervalo de abundancias absolutas de las distintas proteínas en la célula es muy amplio, desde menos de 10 hasta 500.000 o más moléculas por célula, y la función de una proteína puede depender de su abundancia, de las modificaciones postraduccionales, de la localización en la célula y de la asociación con otras proteínas, ¡y todo esto puede variar en segundos!

No hay equivalentes proteicos de la PCR que permitan la amplificación de secuencias proteicas, de manera que estamos limitados a la cantidad de proteínas que pueden aislarse a partir de la muestra

Si la muestra es pequeña (p. ej., una biopsia con aguja), un tipo celular raro, como las células tumorales circulantes en la sangre, o un complejo de señalización aislado, se requieren métodos ultrasensibles para detectar y analizar las proteínas. Hasta la introducción de los métodos modernos de **espectrometría de masas** a mediados de la década de 1990 no se pudo empezar a analizar el proteoma. Los

proteomas de especies eucariotas simples (p. ej., levaduras) se han descifrado en lo que respecta a la identificación de las proteínas expresadas y a muchas de sus interacciones. No obstante, conviene indicar que, incluso en los estudios más exhaustivos de este organismo simple, no se pudo demostrar que el 5% de los genes predichos con seguridad originasen proteínas. Se ha determinado la dotación de proteínas humanas expresadas en muchas líneas celulares, e incluso de ha elaborado el mapa de más de 35.000 MPT (incluidos unos 24.000 sitios de fosforilación), y en 2014 se publicaron dos borradores del «proteoma humano», pero aún estamos lejos de poder identificar todas las variantes proteicas con sus MPT.



Conceptos avanzados

Modificaciones postraduccionales

Durante el proceso de transcripción y de traducción y en el funcionamiento de la célula, las proteínas pueden sufrir una serie de modificaciones. Durante la transcripción, los intrones son cortados del gen, y los diferentes cortes y empalmes del gen pueden dar lugar a que se genere una serie de ARNm distintos y, por tanto, del mismo gen puede surgir una serie de proteínas que difieren notablemente en sus secuencias. Después de la traducción del ARNm en proteína, esta puede estar «decorada» con un conjunto desconcertante de grupos químicos adicionales unidos a ella mediante enlaces covalentes, la mayoría de los cuales son necesarios para la actividad de la proteína. A continuación se proporcionan algunos ejemplos:

- **Adición de ácidos grasos** a los residuos de cisteína que anclan la proteína a una membrana.
- **Glucosilación:** adición de oligosacáridos complejos a un residuo de asparagina o de serina, lo cual es habitual en las proteínas de membrana, que tienen un componente extracelular o son secretadas. Numerosas proteínas que participan en procesos de reconocimiento entre células están glucosiladas, así como los

anticuerpos.

- **Fosforilación:** adición de un grupo fosfato a residuos de serina, treonina, tirosina o histidina. Esta es una modificación que puede añadirse o eliminarse, permitiendo que el sistema responda muy rápidamente a un entorno cambiante. Es fundamental en procesos de señalización celular. Se ha calculado que un tercio de las proteínas eucariotas puede sufrir fosforilación reversible.
- **Ubiquitinación:** adición de una cadena de poliubiquitina que marca una proteína para ser destruida por el proteasoma. La ubiquitinación también puede regular actividades enzimáticas y la localización subcelular. La ubiquitina es de por sí una proteína pequeña.
- **Formación de puentes disulfuro** entre residuos de cisteína en el esqueleto polipeptídico que están próximos entre sí en el espacio cuando se pliega la proteína. Pueden desempeñar varias acciones, como mejorar la estabilidad estructural, especialmente en el caso de las proteínas exportadas, y son sensores del equilibrio redox en la célula.
- **Acetilación** de residuos, sobre todo en el extremo *N*-terminal de la proteína o en residuos de lisina. La acetilación de lisinas en las histonas desempeña un cometido importante en los procesos de transcripción génica, y los fármacos que actúan sobre las proteínas que acetilan o desacetilan las histonas son antineoplásicos potenciales.
- **Proteólisis:** en la mayor parte de las proteínas se elimina la metionina del extremo *N*-terminal procedente del codón de iniciación ATG en la traducción. En algunas proteínas puede haber una escisión de la cadena polipeptídica, como sucede en la activación de zimógenos o proenzimas en la cascada de la coagulación, o bien fragmentos importantes de la cadena polipeptídica inicial son eliminados por completo, como en la conversión de la proinsulina en insulina.
- **Modificaciones no enzimáticas**, como glucación, oxidación, carbonilación, desamidación y entrecruzamiento (v. cap. 42).

Aplicaciones de la proteómica en medicina

A pesar de los desafíos, la proteómica se ha convertido en un instrumento esencial para comprender procesos biológicos fundamentales

Al igual que otras tecnologías ómicas, la proteómica permite descubrir información nueva acerca de un problema biológico sin necesidad de tener un conocimiento claro de antemano de lo que debería cambiar. A menudo, un experimento proteómico genera más datos de los razonables o factibles para hacer su seguimiento.

La proteómica se ha aplicado con éxito al estudio de cambios biológicos básicos en numerosas muestras biológicas diferentes: células, tejidos, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo e incluso líquido intersticial obtenido por microdiálisis

Pueden investigarse cuestiones biológicas fundamentales en células aisladas de cultivos celulares. Descifrar las cascadas de señalización mitogénica, que conllevan una asociación específica de proteínas en complejos multiproteicos, y entender su evolución anormal en el cáncer es un campo que se está estudiando en profundidad. Se puede recabar información a partir de fluidos biológicos sobre el estado global de un organismo, ya que, por ejemplo, la sangre podría haber estado en contacto con cualquier parte del cuerpo. Las enfermedades en localizaciones concretas pueden, en último término, manifestarse en forma de cambios en el contenido proteico de la sangre a medida que hay fugas desde el tejido dañado. Este campo se describe a menudo como **descubrimiento de biomarcadores**. Los tejidos representan un reto aún mayor. La heterogeneidad de numerosos tejidos dificulta la comparación de biopsias históricas que podrían contener cantidades diferentes de tejido conjuntivo, vascular, etc. Este problema se está superando gracias a los avances logrados en la sensibilidad de las técnicas al permitir que se utilicen para su análisis cantidades pequeñas de material recuperado a partir de métodos de

separación tisular, como la microdissección con captura láser o la citometría de flujo. Se están encaminando numerosos esfuerzos hacia el reto final que supone el análisis de células individuales. Esto sería de suma utilidad, ya que los planteamientos actuales promedian cambios en la muestra analizada y perdemos toda la información sobre la heterogeneidad natural en biología: por ejemplo, un cambio del 50% en las concentraciones de una proteína podría ser del 50% en todas las células analizadas o del 100% en el 50% de las células de la muestra.

Principales métodos utilizados en proteómica

La proteómica se basa fundamentalmente en la separación de una mezcla compleja de proteínas o péptidos, en la cuantificación de la abundancia de proteínas y en su identificación

Este es un planteamiento de múltiples pasos, pero modular, lo cual viene reflejado por las numerosas combinaciones de separación, cuantificación e identificación. Aquí nos centraremos en resaltar los fundamentos, más que en intentar dar una visión completa.

Técnicas de separación de proteínas

Las estrategias para separar proteínas vienen determinadas por la necesidad de reducir la complejidad, es decir, reducir el número de proteínas que hay que analizar, pero, al mismo tiempo, retener la máxima información posible sobre el contexto funcional de la proteína, como la localización subcelular de la proteína, su incorporación en diferentes complejos proteicos y la amplísima variedad de modificaciones postraduccionales. Ningún método puede compaginar todos estos requisitos. Así, se han elaborado diferentes métodos para explotar el abanico de propiedades físico-químicas de las proteínas (tamaño, carga, hidrofobicidad, modificaciones postraduccionales, etc.) con la finalidad de separar mezclas complejas (fig. 24.8).

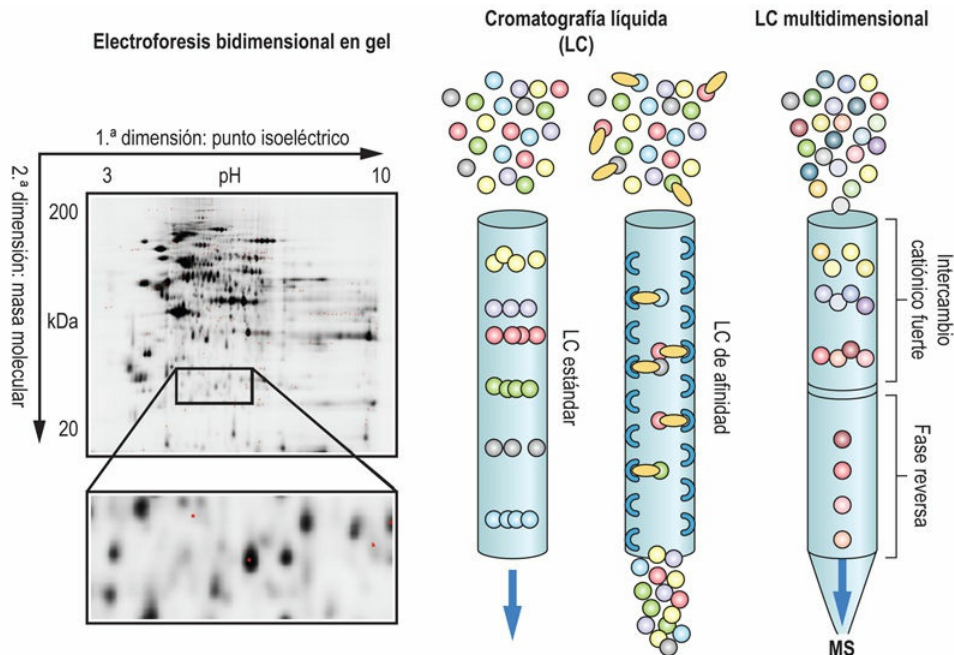


FIG. 24.8 Técnicas de separación de proteínas y péptidos.

El *panel de la izquierda* muestra un gel bidimensional (2D) en el que los lisados proteicos se separaron mediante isoelectroenfoque en la primera dimensión y según el peso molecular en la segunda dimensión. Las manchas de proteínas se visualizaron mediante una tinción fluorescente. El *panel central* ilustra los principios de la cromatografía líquida (LC), en la que las proteínas o los péptidos se separan mediante interacciones físico-químicas diferenciales con la resina (fase estacionaria) a medida que fluyen a través de la columna. Una variante es la LC de afinidad, en la que la resina se modifica con un grupo químico que retiene moléculas que se unen selectivamente a dicho grupo. El *panel de la derecha* muestra la organización de la LC multidimensional, donde una columna de intercambio catiónico fuerte se acopla directamente con una columna de fase reversa, permitiendo una separación en dos pasos mediante hidrofiliicidad e hidrofobicidad. El material eluido puede infundirse directamente en un espectrómetro de masas para identificar los péptidos.

Un método clásico de separación de proteínas es la electroforesis bidimensional (2D) en gel de poliacrilamida (2DE, 2-dimensional electrophoresis; 2D-PAGE, 2-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis)

En la 2D-PAGE, las proteínas se separan mediante electroenfoque en función de su carga eléctrica en la primera dimensión y según su

tamaño en la segunda dimensión (v. [fig. 2.15](#)). El marcaje de las proteínas con tinciones fluorescentes lo convierte en un método cuantitativo, pero las proteínas separadas deben extraerse de los geles individualmente para su identificación posterior mediante **espectrometría de masas (MS)**.

Rara vez se utiliza la 2D-PAGE en la actualidad, ya que se ha visto reemplazada en gran medida por la **cromatografía líquida de gran resolución (HPLC)**, que puede acoplarse directamente con la MS. De este modo, las moléculas que se eluyen de la columna cromatográfica pueden medirse e identificarse en tiempo real. Como la identificación mediante MS funciona mejor con moléculas pequeñas, por motivos técnicos, las proteínas son digeridas con proteasas (normalmente tripsina) para generar péptidos pequeños antes del análisis por HPLC-MS. La HPLC separa las proteínas o los péptidos en función de las diferentes propiedades físico-químicas, principalmente por la carga de la molécula o su hidrofobicidad, usando cromatografía de intercambio iónico o de fase reversa, respectivamente. Esto se consigue acoplando grupos químicos a una resina particulada empaquetada en una columna a través de la cual fluye una fase móvil. Las proteínas se unirán a la resina (fase estacionaria) con afinidades diferentes. Las de mayor afinidad tardarán más tiempo en atravesar la longitud de la columna y, por tanto, se eluirán de la columna más tarde. Por tanto, las moléculas se separan en momentos diferentes en el eluido de la columna. La cromatografía de afinidad utiliza resinas especiales que se unen con fuerza a ciertos grupos químicos o epítomos biológicos y retienen las proteínas que contienen dichos grupos. Por ejemplo, las resinas que contienen Fe^{3+} o TiO_2 (**cromatografía de afinidad metálica inmovilizada [IMAC]**) se unen a fosfato y se usan para seleccionar péptidos fosforilados. La HPLC también puede llevarse a cabo en dos dimensiones. Al añadir una etapa de **cromatografía de intercambio catiónico fuerte (SCX, *strong cation exchange*)** antes de la IMAC se eliminan muchos péptidos no fosforilados, potenciando el enriquecimiento de fosfopéptidos en el paso de la IMAC.

El primer método de cromatografía líquida (LC)

bidimensional con acoplamiento directo de las dos dimensiones se denomina tecnología de identificación proteica multidimensional (MudPIT, multidimensional protein identification technology)

En la MudPIT, en primer lugar se digiere el contenido proteico de la muestra con tripsina y los péptidos resultantes se fraccionan en una columna de SCX, que separa los péptidos en función de su carga. A continuación, las fracciones peptídicas se separan aún más mediante LC de fase reversa y se inyectan directamente en la MS. Los instrumentos de MS modernos de alta resolución y barrido rápido, combinados con la separación mediante HPLC de alta resolución, han permitido prescindir de la primera dimensión en todas las muestras, salvo en las más complejas. Este método de identificación proteica basado en péptidos y facilitado mediante MS se denomina a menudo **proteómica «en perdigonada»**. En la **proteómica de arriba abajo**, se aíslan proteínas intactas en un espectrómetro de masas con atrapamiento de iones para fragmentar e identificar las proteínas.

Identificación de proteínas mediante espectrometría de masas

La espectrometría de masas es una técnica para determinar las masas moleculares de las moléculas de una muestra

La MS también puede utilizarse para seleccionar un componente individual de una mezcla, romper su estructura química y medir las masas de los fragmentos, los cuales pueden utilizarse a continuación para determinar la estructura de la molécula. Existen diferentes tipos de espectrómetros de masas, pero los fundamentos teóricos en los que se basan son relativamente simples. El primer paso del proceso consiste en generar moléculas cargadas, es decir, iones procedentes de las moléculas de la muestra. Esto es relativamente sencillo de lograr para gran parte de las biomoléculas solubles, ya que su polaridad proporciona grupos que se cargan fácilmente. Por ejemplo, al añadir

un protón (H^+) al aminoácido aminoterminal de las cadenas laterales de los aminoácidos básicos lisina, arginina o histidina se consigue una molécula cargada positivamente. Cuando una molécula cargada se sitúa en un campo eléctrico, será repelida por un electrodo del mismo signo y atraída por un electrodo del signo contrario, acelerando la molécula hacia el electrodo de la carga opuesta. Como la fuerza es la misma para todas las moléculas, las de mayor tamaño se acelerarán menos que las más pequeñas ($fuerza \times masa = aceleración$), de modo que las moléculas pequeñas adquirirán una velocidad mayor. Este concepto se utiliza para determinar la masa. Por ejemplo, después de haber acelerado las moléculas, puede medirse el tiempo que tardan en desplazarse una cierta distancia y relacionarlo con la masa. Esto recibe el nombre de **espectrometría de masas de tiempo de vuelo (TOFMS, *time-of-flight mass spectrometry*)**.

Un espectrómetro de masas en tándem consiste en dos analizadores espectrométricos de masas acoplados secuencialmente con un área entre ambos en la que las moléculas se fragmentan

El primer analizador se utiliza para seleccionar una de las moléculas de una mezcla en función de su masa molecular y, a continuación, se rompe en fragmentos menores, habitualmente mediante la colisión con una pequeña cantidad de gas en la región intermedia, denominada célula de colisión. Los fragmentos generados se analizan a continuación en el segundo espectrómetro de masas ([fig. 24.9](#)). Como los péptidos tienden a fragmentarse por el enlace peptídico, se origina un espectro que tiene picos separados por las masas de los diferentes aminoácidos en la secuencia correspondiente. Este resultado es, en principio, similar al método de Sanger de secuenciación del ADN (v. [cap. 2](#)), lo que permite deducir la secuencia peptídica. Sin embargo, a diferencia del método de secuenciación de Sanger, la fragmentación peptídica no es uniforme y los espectros solo cubren parte de la secuencia, dejando huecos y una reconstrucción ambigua de la secuencia. Además, la MS mide y fragmenta péptidos a medida que se eluyen de la LC, de manera que las proteínas

abundantes se identifican muchas veces, mientras que las menos abundantes suelen pasarse por alto si la MS se ve abrumada por un flujo de péptidos abundantes. Este es el principal motivo por el que el fraccionamiento previo de las proteínas o los péptidos aumenta el número de proteínas identificadas satisfactoriamente. Por último, **la secuencia peptídica se predice basándose en el emparejamiento estadístico de las masas observadas frente a una digestión y fragmentación peptídica virtual de las proteínas en una base de datos** (fig. 24.10). Gracias a la elevada precisión de la MS actual y a las bases de datos bien anotadas, las predicciones informáticas de las secuencias son sumamente fiables. La proteómica depende en gran medida de la calidad y la integridad de la secuenciación genómica y de las bases de datos que se utilizan para inferir la secuencia de las proteínas codificadas.

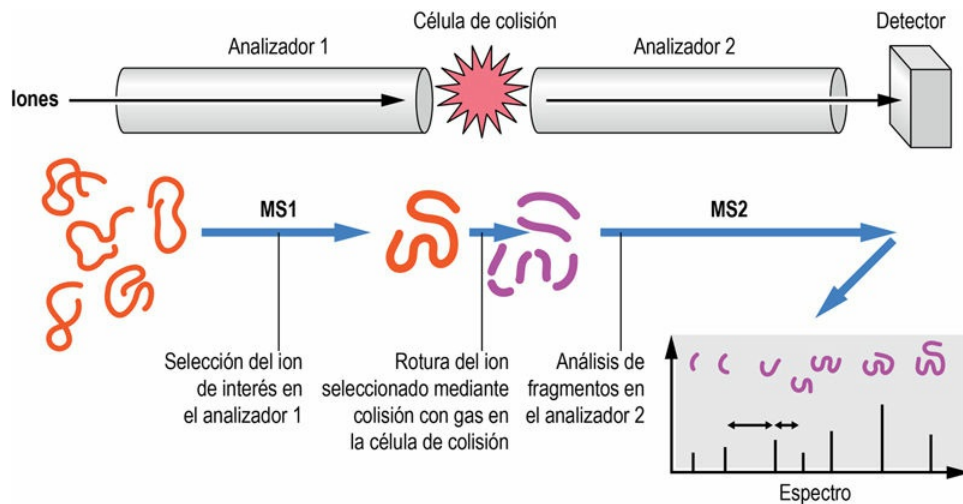


FIG. 24.9 Principios básicos de la espectrometría de masas en tándem.

Véanse los detalles en el texto. MS, espectrómetro de masas.

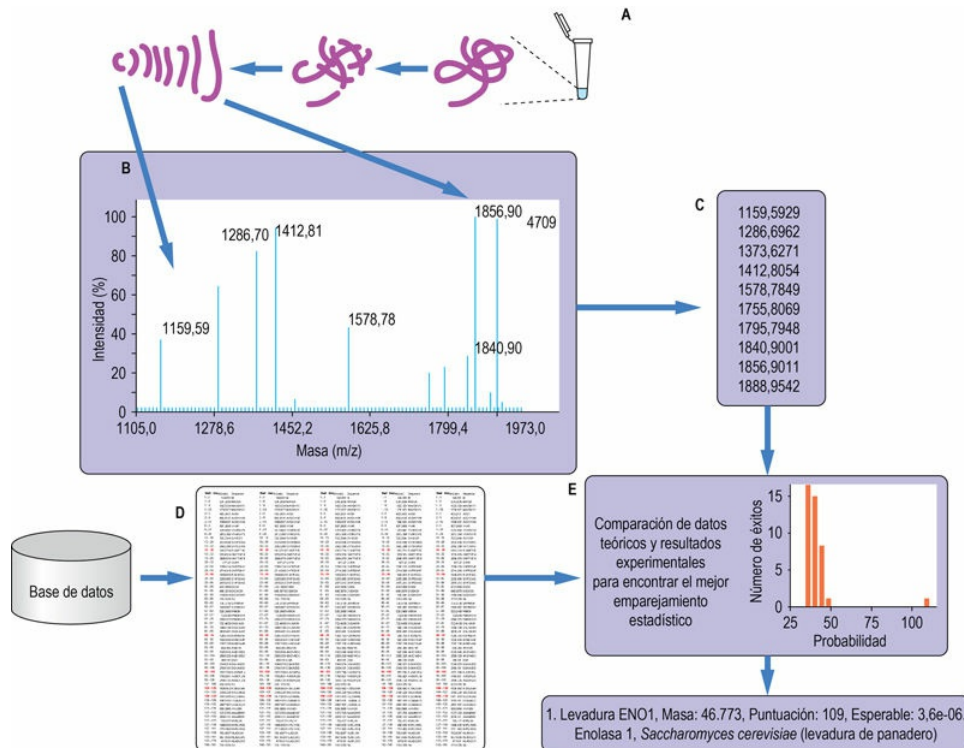


FIG. 24.10 Identificación de proteínas mediante espectrometría de masas.

Flujo de trabajo típico: (A) La muestra se digiere con una proteasa específica, habitualmente tripsina, para dar lugar a una serie de péptidos más pequeños que serán exclusivos de dicha proteína. (B) La masa de un subgrupo de los péptidos resultantes se mide mediante espectrometría de masas; en la MS en tándem, cada péptido se fragmenta y también se mide la masa de los fragmentos. (C) Se genera una lista de las masas experimentales observadas a partir del espectro de masas. (D) Se digiere teóricamente (y se fragmenta en el caso de la MS en tándem) una base de datos de secuencias de proteínas en una simulación por ordenador y se genera una serie de tablas de los péptidos esperados. (E) Los datos del experimento se comparan con la base de datos digerida teórica y se genera un valor estadístico de la equiparación entre los datos experimentales y los estadísticos, dando lugar a una puntuación «de confianza», que indica la probabilidad de una identificación correcta.

Para realizar una identificación de proteínas concretas, se ha diseñado una técnica denominada monitorización de reacción seleccionada (SRM) o monitorización de reacción múltiple (MRM)

Este método utiliza un primer espectrómetro de masas (MS1) para

seleccionar un ion peptídico de una mezcla, para luego fragmentarlo y seleccionar masas de fragmentos definidas para su detección en el segundo espectrómetro (MS2) (fig. 24.11). Un protocolo de programas informáticos para la selección del péptido mediante MS1 y la detección del fragmento mediante MS2 permite identificaciones proteicas exclusivas basadas en la determinación de unos pocos péptidos seleccionados. Este es un método potente para perfilar la identificación de proteínas a partir de muestras complejas monitorizando sistemáticamente solo las fragmentaciones peptídicas más informativas. El atlas peptídico es una base de datos de dichos fragmentos informativos que facilita notablemente el análisis sistemático de proteomas y subproteomas.

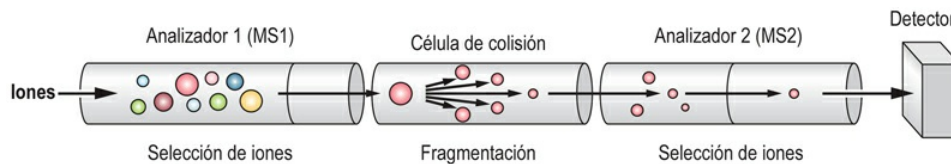


FIG. 24.11 Principios de los experimentos de monitorización de reacción seleccionada (SRM) o de monitorización de reacción múltiple (MRM).

Véanse los detalles en el texto.

Espectrometría de masas cuantitativa

La MS puede convertirse en cuantitativa de varias maneras. Si es posible, las células pueden dejarse crecer en un medio selectivo que proporcione un aminoácido esencial en su forma natural (la forma «ligera») o marcado con un isótopo estable (p. ej., ^{13}C o ^2H , la forma «pesada»), con lo que todos los péptidos que contengan este aminoácido aparecerán más pesados en el espectrómetro de masas. Este método se denomina **método SILAC** (*stable isotope labeling with amino acids in cell culture*, **marcaje de aminoácidos en cultivo con isótopos estables**) y constituye una de las tecnologías de etiquetado de uso más extendido (fig. 24.12). Las muestras se mezclan y se analizan mediante la técnica en perdigonada. Para cada péptido, las

proporciones entre formas «pesadas» y «ligeras» se emplean para calcular las cantidades relativas de la proteína de la que proceden.

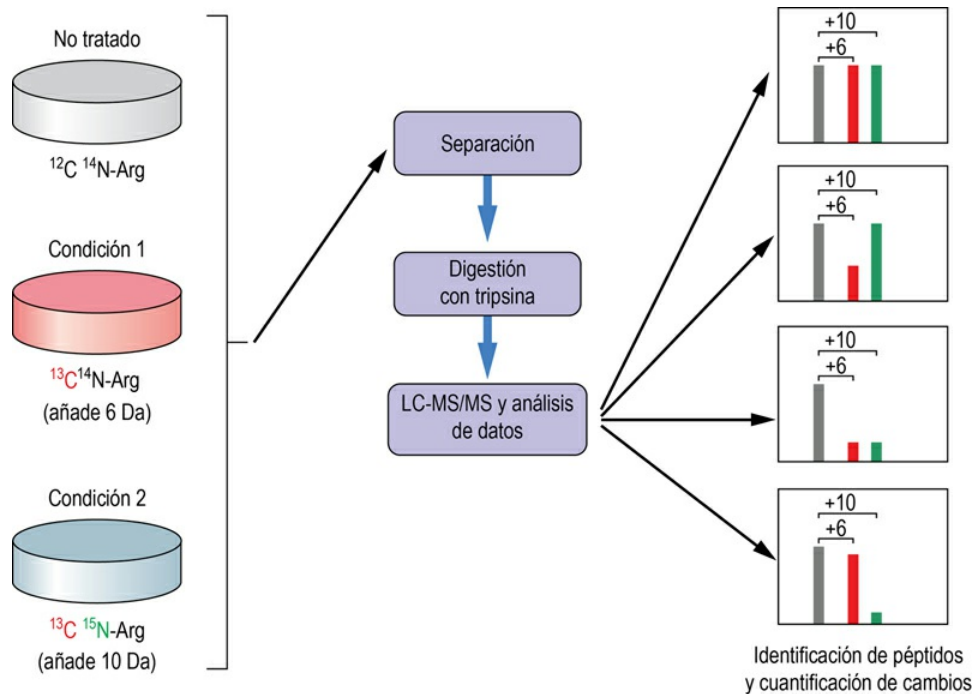


FIG. 24.12 Marcaje de aminoácidos en cultivo con isótopos estables (SILAC) para la espectrometría de masas cuantitativa.

Véanse los detalles en el texto.

Otros métodos alternativos de marcaje consisten en hacer reaccionar las proteínas de la muestra (p. ej., mediante **marcaje por afinidad isotópica** [ICAT, *isotope coded affinity tags*]) o bien los péptidos después de la digestión de la muestra (p. ej., mediante **marcaje isobárico diferencial** [iTRAQ, *isobaric tags for relative and absolute quantitation*]) con un reactivo químico «ligero» o con su equivalente «pesado» marcado isotópicamente, mezclando las muestras a continuación y analizándolas como en el método SILAC. La comparación directa del resultado de la cromatografía líquida unidimensional (1D-LC) basada en la intensidad de la señal normalizada sin necesidad de marcaje también es factible gracias a las mejoras técnicas de la LC y de los programas informáticos. Además, el recuento de iones peptídicos en el espectrómetro de masas ha dado lugar a los denominados **métodos**

de cuantificación sin marcaje, que se están optimizando con rapidez y pronto permitirán una cuantificación precisa sin necesidad de marcar células o proteínas. La ventaja de estas metodologías es que el análisis puede automatizarse con facilidad y puede obtenerse información sobre las proteínas que no funcionan bien en el isoelectroenfoque 2D, como las proteínas de membrana, las proteínas de pequeño tamaño y proteínas con pI (puntos isoeléctricos) extremos (p. ej., histonas). La desventaja radica en que suele perderse información relativa a modificaciones postraduccionales y que la digestión de las muestras genera una mezcla mucho más compleja para la etapa de separación.

Métodos de captura por afinidad para interacciones moleculares

Un adelanto reciente de la proteómica ha sido el uso de micromoléculas inmovilizadas en superficies sólidas para enriquecer las proteínas que se unen a la molécula. Esto se ha utilizado para detectar clases específicas de proteínas y para comprender los efectos de fármacos. Un ejemplo de ello es la inmovilización de inhibidores de cinasas poco selectivos en esferas sólidas, con el fin de enriquecer en afinidad a un gran número de cinasas (el «cinoma») de un lisado celular. El lisado se pasa por encima de las esferas y las proteínas que interaccionan con el fármaco inmovilizado se unen a él. A continuación se pueden liberar selectivamente las proteínas, induciendo una competencia con fármaco soluble, y posteriormente se analizan con técnicas de proteómica estándar. Esta tecnología se ha comercializado con el nombre de *kinobeads*. Se puede emplear este mismo método para establecer el perfil de selectividad de los fármacos, de forma que las proteínas que se unen identifican el fármaco diana junto con otros elementos que se unen al fármaco inespecíficamente y que podrían ser los responsables de los efectos secundarios. Posteriormente se puede recurrir a métodos químicos farmacológicos para mejorar el medicamento y la misma estrategia puede aplicarse para determinar si se ha mejorado la selectividad. Se han desarrollado sondas químicas que también permiten capturar

otras enzimas, como ATPasas, hidrolasas y proteasas.

Tecnologías no basadas en la MS

Aunque la MS sigue siendo uno de los puntales fundamentales de la proteómica, están apareciendo otros métodos. Las **micromatrices proteicas** son conceptualmente parecidas a las usadas en la transcriptómica. Existen tres versiones (fig. 24.13). En la **matriz proteica de fase reversa** (RPPA), los lisados de células o tejidos se depositan en cada celdilla de la matriz, que está sobre un portaobjetos que tiene un recubrimiento afín a proteínas. Estas matrices se tratan a continuación con un anticuerpo específico para una proteína determinada o una cierta modificación postraducciona, que será el anticuerpo primario. Después del lavado para eliminar los anticuerpos no unidos, se visualizan los unidos mediante un anticuerpo secundario que reconoce al primario y que está marcado, normalmente con un grupo químico fluorescente. De este modo, pueden compararse simultáneamente un número elevado de muestras o de condiciones terapéuticas. El éxito de este método depende por completo de la especificidad del anticuerpo y está restringido por la disponibilidad limitada de anticuerpos de alta calidad monoespecíficos. En la **matriz de captura**, los anticuerpos se depositan sobre la matriz, la cual se incubaba a continuación con un lisado proteico. Las proteínas capturadas se detectan con otro anticuerpo. Así pues, la especificidad global es el solapamiento entre las especificidades de los anticuerpos de captura y detección, flexibilizando el requisito de que cada anticuerpo debería ser absolutamente específico. Las **matrices dirigidas** contienen una única especie de proteína purificada en cada celdilla. Estas matrices se usan para encontrar proteínas que se unan a proteínas específicas. Pueden sondarse con otra proteína purificada, con un extracto celular o con una mezcla de anticuerpos (p. ej., el suero del paciente) para determinar si dicho paciente posee anticuerpos contra proteínas particulares. Las micromatrices proteicas pueden usarse para cuantificar la cantidad de proteína presente en una muestra y contribuir al diagnóstico clínico.

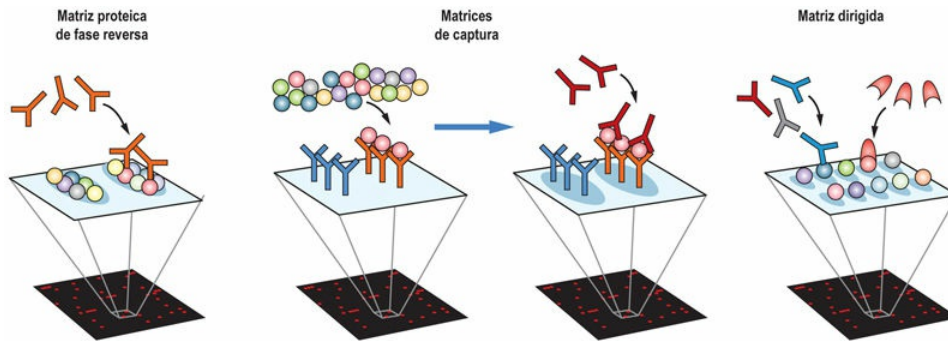


FIG. 24.13 Micromatrices proteicas.
Véanse los detalles en el texto.

La finalidad del Atlas Proteico Humano es generar anticuerpos contra cualquier proteína del proteoma humano y usarlos para visualizar proteínas y su localización subcelular en tejidos humanos sanos y enfermos

En 2016, el HPA comprendía más de 17.000 proteínas, es decir, más del 80% de los productos génicos, si no se consideran las formas de corte y empalme y otras variantes. Están llevándose a cabo esfuerzos por incluir variantes proteicas y modificaciones postraduccionales, con lo que el HPA se está convirtiendo en uno de los recursos principales para el análisis del proteoma.

La microscopia se ha convertido en un instrumento común en proteómica para valorar dónde están localizadas las proteínas en la célula y cómo varía dicha localización en determinadas condiciones. Esto ha sido posible gracias a los adelantos en la expresión intracelular de proteínas de fusión, derivadas de la fusión entre proteínas de interés y la proteína fluorescente verde (GFP) o sus análogos. La localización celular de la proteína puede seguirse con el microscopio detectando la señal fluorescente. Actualmente hay análogos de la GFP que emiten una amplia gama de longitudes de onda (colores), lo que significa que puede seguirse el rastro de tres o incluso cuatro proteínas en paralelo sin que se solapen sus espectros de emisión.



Conceptos avanzados

Espectroscopia de resonancia magnética

La espectroscopia de resonancia magnética (RM) proporciona información estructural útil sobre las moléculas que puede usarse para identificarlas. Los núcleos atómicos se comportan como imanes pequeños, por lo que, cuando se colocan en un campo magnético fuerte, se alinean con el campo. Al aplicar la energía adecuada (radiación electromagnética de radiofrecuencia), los núcleos giran y se alinean con el campo. A continuación giran regresando a su estado basal una vez que se apaga el campo y, al hacerlo, emiten frecuencias de radiación específicas. Dichas frecuencias pueden registrarse y trasladarse a una gráfica. Cada núcleo en una molécula que posee un entorno particular emitirá una frecuencia exclusiva, y los núcleos unidos o próximos entre sí en el espacio interactuarán con los núcleos adyacentes (acoplamiento), y esto también puede medirse. Esta valiosa información sobre la molécula permite determinar elementos estructurales y se puede utilizar la amplitud de las señales para cuantificar la cantidad de material con una precisión razonable. Esto resulta sumamente útil en **metabolómica**. La limitación principal es que el espectro de RM se congestiona enseguida con información procedente de una muestra compleja, por lo que se necesita una resolución elevada (procedente de campos magnéticos muy fuertes). Además, la técnica es relativamente insensible, con un límite de detección de tres a cuatro órdenes de magnitud peor que la espectrometría de masas.

Metabolómica

Los metabolitos son moléculas químicas pequeñas, como azúcares, aminoácidos, lípidos y nucleótidos, presentes en una muestra biológica. El estudio de los metabolitos de una muestra se denomina **metabolómica**, mientras que la medición cuantitativa de los cambios dinámicos en los niveles de metabolitos como resultado de un estímulo u otro cambio se denomina a menudo **metabonómica**. Los términos metabolómica y metabonómica suelen emplearse casi indistintamente, aunque los puristas señalan que, aunque ambos están implicados en la medición de varios parámetros de los metabolitos, la metabonómica se dedica al análisis de cambios dinámicos de los metabolitos, mientras que la metabolómica se centra en la identificación y la cuantificación de metabolitos en estados en equilibrio. El término más utilizado es metabolómica.

La metabolómica proporciona otro grado de información sobre un sistema biológico

La metabolómica determina las concentraciones de metabolitos y aporta información sobre los resultados de la actividad de las enzimas, que no dependen exclusivamente de la abundancia de la proteína, ya que esta abundancia puede estar modulada por el aporte de sustratos, la concentración de cofactores o productos y los efectos de otras proteínas o moléculas pequeñas que modulan la actividad de la enzima (efectores). En cierto modo, la metabolómica puede ser más sencilla que la proteómica. En el metaboloma hay una amplificación de cualquier cambio que tenga lugar en el proteoma, ya que las enzimas procesan muchas moléculas de sustrato por cada molécula de enzima. Los métodos empleados para buscar un metabolito en cada organismo serán los mismos, ya que muchos de los metabolitos son idénticos, a diferencia de las proteínas, cuyas secuencias están mucho menos conservadas entre organismos. Así pues, los entramados metabólicos están mucho más restringidos, por lo que son más fáciles de seguir.

No obstante, el análisis del metaboloma sigue siendo complejo, ya que es sumamente dinámico; muchos metabolitos dan lugar a un número de especies moleculares formando aductos con diferentes contraiones u otros metabolitos. Las moléculas que no proceden del propio organismo sino de los alimentos, los fármacos, el entorno o incluso la microflora intestinal complican notablemente el análisis. En realidad, el metaboloma real puede llegar a ser tan complejo como el proteoma.

De manera parecida, la **lipidómica** se ha convertido en una disciplina por derecho propio, al estudiar los cambios dinámicos en lípidos de funciones diversas, como componentes de membranas, lipoproteínas y moléculas de señalización. En 2007, el Proyecto Metaboloma Humano publicó el primer borrador del metaboloma humano con 2.500 metabolitos, 3.500 componentes alimentarios y 1.200 fármacos. En la actualidad existe información sobre aproximadamente 20.000 metabolitos, aproximadamente 1.600 fármacos y metabolitos de fármacos, 3.100 toxinas y contaminantes ambientales y alrededor de 28.000 componentes alimentarios.

Los métodos utilizados más frecuentemente para estudiar el metaboloma son la espectrometría de masas, combinada a menudo con cromatografía líquida (LC), tal y como se utiliza en proteómica, y la **espectroscopia de resonancia magnética (RM)**. La identificación de las señales correspondientes a metabolitos específicos puede utilizarse a continuación para cuantificar estos metabolitos en una muestra compleja y comprobar cómo varían.

La metabolómica puede desglosarse en una serie de campos

- **Huella metabólica:** obtener una «instantánea» del metaboloma de un sistema, generando una serie de valores para la intensidad de una señal de una sustancia, sin conocer necesariamente de qué sustancia se trata. A menudo no hay una separación cromatográfica de las distintas moléculas. Se utiliza para descubrir biomarcadores.

- **Perfil de metabolitos:** generar una serie de datos cuantitativos en un número de metabolitos, cuya identidad normalmente se conoce, a lo largo de una serie de situaciones o tiempos diferentes. Se utiliza en metabolómica, metabonomía y biología de sistemas, y para descubrir biomarcadores.
- **Análisis de metabolitos dirigido:** medición de la concentración de un metabolito concreto o de un pequeño grupo de metabolitos a lo largo de una serie de situaciones o tiempos diferentes.

Biomarcadores

Los biomarcadores son marcadores que pueden usarse en medicina para la detección precoz, el diagnóstico, la estadificación o el pronóstico de una enfermedad, o para determinar cuál es la terapia más eficaz

Por lo general, un **biomarcador** se define como un marcador específico para un estado concreto de un sistema biológico. Los marcadores pueden ser metabolitos, péptidos, proteínas o cualquier otra molécula biológica, o bien mediciones de propiedades físicas (p. ej., la presión arterial). La importancia de los biomarcadores está creciendo rápidamente, ya que los progresos en medicina personalizada precisan una caracterización detallada de los pacientes proporcionada por el análisis de biomarcadores. Estos biomarcadores pueden surgir de la enfermedad propiamente dicha o bien de la reacción del cuerpo a la enfermedad. De este modo, pueden detectarse en los fluidos y en los tejidos corporales. Para facilitar la recogida de la muestra y lograr la colaboración del paciente, la mayor parte de los estudios de biomarcadores se llevan a cabo en orina o plasma, aunque también se han empleado la saliva, el líquido intersticial, el aspirado del pezón y el líquido cefalorraquídeo.

Los métodos más habituales para descubrir biomarcadores se han desarrollado a partir de los

utilizados en transcriptómica, proteómica y metabolómica (es decir, micromatrices multigénicas, espectrometría de masas, combinada a menudo con cromatografía, y espectroscopia de RM)

El descubrimiento de biomarcadores se realiza a menudo en cohortes de pacientes pequeñas, pero, para que tengan utilidad clínica, se necesita un análisis estadístico potente de un gran número de muestras procedentes de individuos sanos y enfermos en estudios bien controlados. Los adelantos en los métodos de análisis estadístico, junto con los métodos de detección que pueden diferenciar desde cientos hasta decenas de miles de componentes individuales en una muestra compleja, han mejorado hasta tal punto la selectividad que estas metas parecen alcanzables. Normalmente se necesita definir una serie de marcadores (es decir, un **panel de biomarcadores**) específicos para una enfermedad concreta para intentar mejorar la selectividad en lugar de detectar simplemente una respuesta sistémica general, como la respuesta inflamatoria o una enfermedad estrechamente relacionada. En teoría, no es necesario identificar realmente qué tipo de marcador es, aunque, al hacerlo, puede darnos una visión de la bioquímica que subyace en la enfermedad, y numerosos organismos oficiales reguladores exigen que se identifiquen los marcadores antes de autorizar un método. Además, esto puede permitir el desarrollo ulterior de análisis de mayor rendimiento y más baratos.

Algunos ejemplos de biomarcadores sobradamente conocidos son la determinación de los valores de glucemia en la diabetes, el antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata y los genes HER-2 o BRCA1/2 en el cáncer de mama

La investigación de biomarcadores puede dilucidar también los mecanismos de algunas enfermedades, así como marcadores adicionales o dianas potenciales para fármacos. Por ejemplo, utilizando el isoelectroenfoque 2D para determinar qué vías de reparación del ADN se han perdido en el **cáncer de mama** se

descubrió que los cánceres deficientes en los genes *BRCA1/2* eran sensibles a la inhibición de otra proteína reparadora del ADN, la poli(ADP-ribosa) polimerasa 1, conocida como PARP-1. Los inhibidores de la PARP-1 están mostrándose prometedores en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores con déficit de *BRCA1/2*.

Análisis de datos e interpretación mediante bioinformática y biología de sistemas

Los experimentos ómicos pueden generar gigabytes o incluso terabytes de información. Sin embargo, **ni los datos son información ni la información supone conocimiento**. La aplicación práctica de estos datos depende fundamentalmente de métodos informáticos. **Bioinformática** es el término usado para los métodos informáticos de extracción de información útil a partir de series de datos complejos generados a partir de experimentos ómicos: por ejemplo, génesis de datos cuantitativos sobre la transcripción génica a partir de secuenciación masiva o identificación de proteínas a partir de fragmentos generados por espectrometría de masas. La anotación de estas series de datos, como, por ejemplo, en lo que respecta a la función y localización de las proteínas, y la organización jerárquica de los datos pueden considerarse información estática. La **biología de sistemas** va un paso más allá y genera modelos informáticos y matemáticos a partir de nuestros conocimientos sobre biología y los datos refinados procedentes del análisis bioinformático. Estos modelos se usan para simular procesos bioquímicos y biológicos *in silico* (expresión que significa «realizado por ordenador») y revelan cómo funcionan realmente los sistemas complejos, como las redes de señalización intracelular.

Aprendizaje activo

1. ¿Qué es un gen?
2. ¿Qué genomas se han secuenciado en el Proyecto Genoma Humano?

3. ¿Cómo aumenta el contenido de información al pasar sucesivamente de la genómica a la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica?
4. Los factores de transcripción corresponden a aproximadamente el 20% de las proteínas del genoma. Comentar las limitaciones de la tecnología de la proteómica para cuantificar los cambios de los factores de transcripción y su grado de fosforilación como respuesta a estímulos hormonales.

Resumen

- Las estrategias ómicas poseen un potencial extraordinario para la valoración del riesgo, la detección precoz, el diagnóstico, la estratificación y el tratamiento a la carta de determinadas enfermedades humanas.
- Las tecnologías ómicas están introduciéndose poco a poco en la práctica clínica, siendo la genómica y la transcriptómica las pioneras. Esto se debe fundamentalmente a que el ADN y el ARN poseen propiedades físico-químicas definidas que permiten la amplificación y el diseño de plataformas de ensayo robustas compatibles con las actuaciones de rutina de los laboratorios clínicos. Por ejemplo, la PCR y la secuenciación del ADN se utilizan de forma habitual para establecer la paternidad y, en medicina forense, para determinar la identidad de muestras de ADN obtenidas en la escena de un crimen. Ya se dispone de pruebas genéticas para enfermedades hereditarias.
- Se han aprobado pruebas de micromatrices basadas en la transcriptómica para el cáncer de mama y pronto se dispondrá de pruebas similares para otras enfermedades.
- La proteómica y la metabolómica requieren ciertos equipos y un personal especializado experto, lo que actualmente resulta difícil de introducir en la actividad habitual del laboratorio clínico. Sin embargo, su contenido de información supera al de la genómica y, con los adelantos que se prevén para el futuro, su aplicación clínica será una realidad.

Lecturas recomendadas

- Adamski J. Key elements of metabolomics in the study of biomarkers of diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:2497–2502.
- Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers - A General Review. *Current Protocols in Pharmacology*. 2017;76: 9.23.1–9.23.17.
- Corbo C, Cevenini A, Salvatore F. Biomarker discovery by proteomics-based approaches for early detection and personalized medicine in colorectal cancer. *Proteomics. Clinical Applications*. 2017;11(5–6)doi: 10.1002/prca.201600072.
- Duarte TT, Spencer CT. Personalized proteomics: The future of precision medicine. *Proteomes*. 2016;4(4):29.
- Faria SS, Morris CF, Silva AR, et al. A timely shift from shotgun to targeted proteomics and how it can be groundbreaking for cancer research. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:13.
- Fu S, Liu X, Luo M, et al. Proteogenomic studies on cancer drug resistance: Towards biomarker discovery and target identification. *Expert Review of Proteomics*. 2017;14(4):351–362.
- Lima AR, Bastos ML, Carvalho M, et al. Biomarker discovery in human prostate cancer: An update in metabolomics studies. *Translational Oncology*. 2016;9:357–370.
- Matthews H, Hanison J, Nirmalan N. Omics"-informed drug and biomarker discovery: Opportunities, challenges and future perspectives. *Proteomes*. 2016;4(3):28.
- Mokou M, Lygirou V, Vlahou A, et al. Proteomics in cardiovascular disease: Recent progress and clinical implication and implementation. *Expert Review of Proteomics*. 2017;14:117–136.
- Newgard CB. Metabolomics and metabolic diseases: Where do we stand? *Cell Metabolism*. 2017;25:43–56.
- O’Gorman A, Brennan L. The role of metabolomics in determination of new dietary biomarkers. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2017: 1–8.

Walsh AM, Crispie F, Claesson MJ, et al. Translating omics to food microbiology. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2017;8:113–134.

Páginas web de interés

Proyecto Genoma Humano: <https://www.genome.gov/10001772/>

Atlas del Genoma del Cáncer: <https://cancergenome.nih.gov/>

Proyecto Proteoma Humano: <http://www.thehpp.org/>

Base de datos del metaboloma humano: <http://www.hmdb.ca/>

Base de datos de micro-ARN: <http://www.mirbase.org>

Introducción a la proteómica:

<https://www.unil.ch/paf/files/live/sites/paf/files/shared/PAF/downlo>

Atlas del Proteoma Humano: <http://www.proteinatlas.org/>

Atlas de péptidos de múltiples organismos:

<http://www.peptideatlas.org>

Online Mendelian Inheritance in Man: <https://www.omim.org/>

Abreviaturas

ADNc ADN complementario

ARNc ARN complementario

ARNlnc ARN largo no codificante

ARNnc ARN no codificante

ARN-seq Métodos de secuenciación profunda para el análisis del transcriptoma

ARNsi ARN de interferencia pequeños

CGH Hibridación genómica comparativa

ChIP Inmunoprecipitación de cromatina

ChIP-on-chip Inmunoprecipitación de cromatina combinada con tecnología de micromatrices

ChIP-seq Inmunoprecipitación de cromatina combinada con secuenciación de ADN

CMA Análisis de ADN en micromatrices

FISH Hibridación fluorescente *in situ*

GWAS Estudios de asociación de genoma completo

IMAC Cromatografía de afinidad metálica inmovilizada

miARN Micro-ARN

MPT Modificación postraducciona

MRM Monitorización de reacción múltiple

MS Espectrometría de masas

MudPIT Tecnología de identificación proteica multidimensional

NGS Secuenciación masiva

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

PGH Proyecto Genoma Humano

SNP Polimorfismo de un solo nucleótido

SECCIÓN 5

Señalización y crecimiento celular

Capítulo 25: Receptores de membrana y transducción de señales

Capítulo 26: Neurotransmisores

Capítulo 27: Endocrinología bioquímica

Capítulo 28: Homeostasis celular: crecimiento celular y cáncer

Capítulo 29: Envejecimiento

CAPÍTULO 25

Receptores de membrana y transducción de señales

Ian P. Salt

Resumen

Las células responden de forma específica a múltiples señales de su entorno que no pueden atravesar la membrana plasmática usando módulos de transducción de señales, que incluyen receptores específicos de la membrana de la superficie celular, sistemas efectores de señalización y proteínas reguladoras. Estos módulos de transducción de señales sirven para detectar, amplificar e integrar diversas señales externas con el objetivo de generar una respuesta celular correcta. La unión de ligandos a la cara extracelular de los receptores de membrana estimula la transducción de señales a través de la membrana acoplándose a diferentes sistemas efectores intracelulares. Los receptores pueden tener una actividad enzimática intrínseca (p. ej., proteína cinasa, proteína fosfatasa, actividad de canales iónicos) o están acoplados a proteínas que estimulan la generación citosólica de moléculas de bajo peso molecular denominadas segundos mensajeros (p. ej., AMPc, IP₃, DAG y Ca²⁺). Los segundos mensajeros estimulan a continuación a proteínas de señalización intracelulares, como fosfolipasas y proteína cinasas, que producen el efecto funcional de la señal original. La especificidad tisular de la señalización se mantiene gracias a la expresión diferencial de receptores y proteínas efectoras.

Palabras clave

AMP cíclico

Fosfolipasa

Proteína cinasa

Receptor acoplado a proteína G

Receptor de membrana

Segundo mensajero

Transducción de la señal

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Diferenciar las hormonas esteroideas de las polipeptídicas y resumir sus mecanismos de acción.
- Describir los receptores acoplados a proteínas G (GPCR).
- Resumir la activación de las cascadas de señalización intracelulares por las proteínas G heterotriméricas.

- Describir la producción de segundos mensajeros como el AMP cíclico, el inositol trisfosfato (IP₃), el diacilglicerol (DAG) y el Ca²⁺, y saber cómo actúan activando proteína cinasas clave.
 - Comentar cómo las fosfolipasas generan una serie de segundos mensajeros de naturaleza lipídica.
 - Razonar el hecho de que la génesis de una serie de segundos mensajeros pueda amplificar señales hormonales y acabar generando respuestas biológicas específicas.
-

Introducción

Las señales celulares son procesadas por receptores específicos, elementos efectoros y proteínas reguladoras

Las células reconocen, responden e integran múltiples señales diferentes procedentes de su entorno. Estas señales pueden ser hormonas producidas en cualquier localización a distancia de sus lugares de acción (**señalización endocrina**), señales generadas localmente cerca de la célula diana (**señalización paracrina**), señales procedentes de células en contacto físico con la célula diana (**señalización yuxtacrina**) o señales generadas por la célula diana propiamente dicha (**señalización autocrina**). Las señales hidrofóbicas y las moléculas pequeñas pueden atravesar la membrana plasmática y ejercer sus efectos a través de receptores en el interior de la célula, mientras que la mayoría de las señales son hidrofílicas, no son capaces de atravesar la membrana lipídica y necesitan receptores de la superficie de la membrana celular específicos. En cualquier caso, las señales son percibidas y procesadas por **unidades funcionales de transducción de señales celulares**, que constan de receptores específicos, elementos de señalización efectoros y proteínas reguladoras que sirven para detectar, amplificar e integrar las diversas señales externas para generar la respuesta celular apropiada (fig. 25.1). En último término, las señales pueden alterar rápidamente procesos celulares tales como la exocitosis o el metabolismo, y modificar la actividad de factores de transcripción, dando lugar a cambios en la expresión de genes diana.

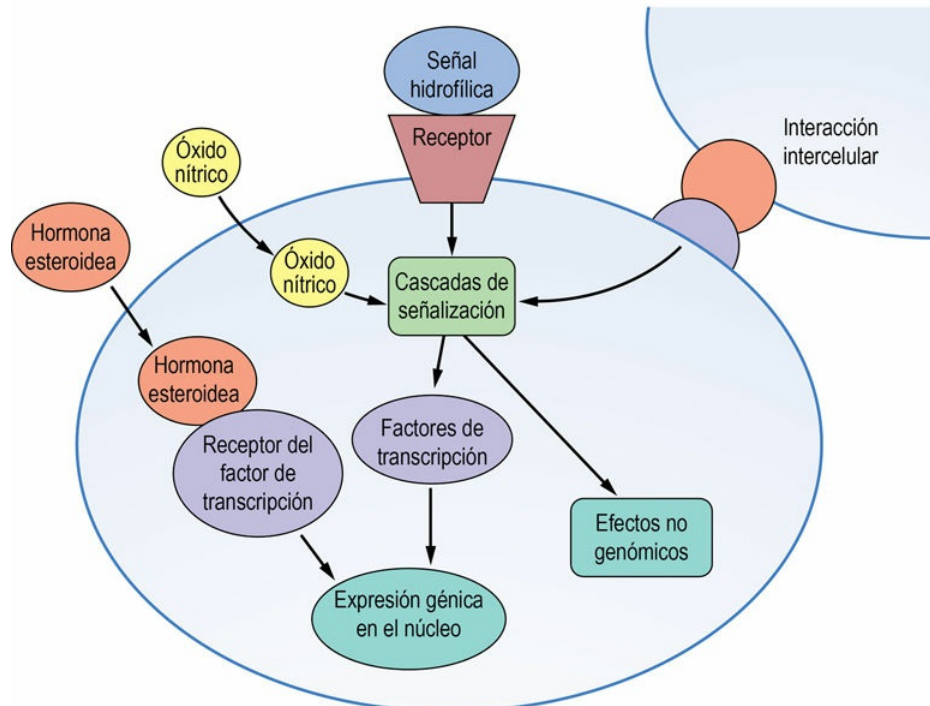


FIG. 25.1 Mecanismos de señalización celular.

En este capítulo se comenta en primer lugar cómo los receptores de la superficie celular perciben y transmiten sus señales específicas mediante un acoplamiento transmembrana a sistemas enzimáticos efectores, incluyendo la generación de moléculas de bajo peso molecular denominadas segundos mensajeros. Posteriormente se estudia la diversidad de estos segundos mensajeros y cómo influyen en la actividad de una serie de proteínas efectoras clave, determinando a la larga el tipo de respuesta biológica obtenida.

Tipos de receptores hormonales y de monoaminas

Los receptores de hormonas esteroideas son diferentes de los receptores de hormonas polipeptídicas y de monoaminas

Las hormonas son mensajeros bioquímicos que actúan integrando las respuestas de las diferentes células de los organismos pluricelulares (v. [cap. 27](#)). En general, se sintetizan en tejidos específicos y se segregan directamente al torrente sanguíneo, que las transporta hacia sus órganos diana efectores. La señalización hormonal puede dividirse en dos clases fundamentales:

- Señalización por hormonas esteroideas.
- Señalización por hormonas polipeptídicas y monoaminas.

Estas hormonas ejercen sus efectos biológicos mediante la interacción con receptores específicos, iniciando así las cascadas de señalización intracelulares ([tabla 25.1](#)).

Tabla 25.1

Clasificación de los receptores de membrana

Tipo de receptor	Domínios transmembrana	Actividad catalítica intrínseca	Moléculas reguladoras/acoplamiento accesorio	Ejemplos de subtipos de receptores/ligandos
Receptores acoplados a proteína G (receptores en serpentina)	Múltiples (7 hélices α transmembrana)	Ninguna	Proteínas G	Glucagón α -adrenérgicos, β -adrenérgicos (adrenalina) Muscarínicos (acetilcolina) Quimiocinas (IL-8) Rodopsina (visión)
Receptores de canales iónicos (canales operados por ligando)	Múltiples: generalmente forman complejos multiméricos	Actividad de canal iónico	Ninguna	Neurotransmisores Iones Nucleótidos Inositol trifosfato (IP ₃)
Receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca	Un único dominio transmembrana, pero pueden ser multiméricos (p. ej., receptor de insulina)	Tirosina cinasa	Ninguna	Insulina Factores de crecimiento peptídicos (p. ej., PDGF, FGF, NGF, EGF)
Receptores asociados a tirosina cinasas	Un único dominio transmembrana, pero generalmente forman receptores multiméricos	Ninguna	Algunas necesitan proteínas que contengan ITAM/ITIM	Receptores de antígenos (cinasas relacionadas con ITAM-Src) Fc γ R (cinasas relacionadas con ITIM-Src) Leptina, IL-6 (Janus cinasas)
Receptores con actividad tirosina fosfatasa intrínseca	Un único dominio transmembrana	Tirosina fosfatasa	Ninguna	Receptor CD45-fosfatasa
Receptores con actividad serina/treonina cinasa intrínseca	Un único dominio transmembrana	Serina/treonina cinasa	Ninguna	Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)
Receptores con actividad guanilato ciclasa intrínseca	Un único dominio transmembrana	Guanilil ciclasa (genera GMPc)	Ninguna	Proteína natriurética atrial (ANP)
Receptores con dominios de muerte	Un único dominio transmembrana	Ninguna	Proteínas accesorias de los dominios de muerte (TRADD, FADD, RIP, TRAF)	Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) Fas

EGF, factor de crecimiento epidérmico; FADD, dominio de muerte asociado a Fas; Fc γ R, receptor de Fc- γ (receptor para inmunoglobulina G); FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; IL, interleucina; ITAM/ITIM, secuencias con tirosina de activación/inhibición de inmunorreceptores; NGF, factor de crecimiento nervioso; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RIP, proteína de interacción con el receptor; Src, tirosina cinasa Src; TRADD, dominio de muerte asociado al receptor del TNF; TRAF, factores asociados al receptor TNF.

Las hormonas esteroideas atraviesan las membranas celulares

Las hormonas esteroideas, como los glucocorticoides, los mineralocorticoides, las hormonas sexuales y la vitamina D, proceden del colesterol y por lo tanto son hidrofóbicas. Así pues, pueden atravesar la membrana plasmática de las células y ejercer su acción mediante receptores hormonales esteroideos citoplasmáticos (v. [fig. 25.1](#)). Estos receptores de hormonas esteroideas pertenecen a una **superfamilia de receptores citoplasmáticos** conocida como superfamilia de receptores intracelulares, cuyos miembros también transducen señales de otras moléculas señalizadoras hidrofóbicas, como las hormonas tiroideas derivadas de la tirosina (p. ej., tiroxina) y los retinoides derivados de la vitamina A (p. ej., ácido retinoico).

Los receptores intracelulares para hormonas esteroideas y tiroideas y para los retinoides son factores de transcripción

Los receptores intracelulares de esteroides, hormonas tiroideas y retinoides son **factores de transcripción**; se unen a zonas reguladoras del ADN de determinados genes sensibles a una determinada hormona esteroidea/tiroidea. Esta «unión mediada por ligando» provoca un cambio conformacional en los factores de transcripción que permite activar o reprimir la inducción de genes. Aunque todas las células diana poseen receptores específicos para cada hormona, además expresan diferentes combinaciones de proteínas reguladoras específicas según el tipo celular. Estas proteínas reguladoras participan junto con el receptor hormonal intracelular en el dictado del repertorio concreto de genes que van a ser inducidos. Esto explica que una misma hormona provoque diferentes respuestas según el tipo de célula diana (v. [cap. 23](#)).

Las hormonas polipeptídicas actúan a través de receptores de membrana

A diferencia de las hormonas esteroideas, las polipeptídicas no

pueden atravesar la membrana celular y deben iniciar sus efectos sobre las células diana a través de **receptores de superficie** celular específicos (v. [fig. 25.1](#)). Al unirse a receptores específicos de la superficie celular provocan un cambio conformacional en el receptor que puede poner en marcha **cascadas de señalización** de diferentes formas. La unión al receptor puede:

- Regular la producción de moléculas de señalización de bajo peso molecular, denominadas **segundos mensajeros**, como adenosina monofosfato cíclico (AMPC) o ion calcio.
- Alterar la actividad catalítica intrínseca del receptor.
- Alterar el reclutamiento de moléculas reguladoras al receptor (v. [tabla 25.1](#)).
- Alterar otras moléculas que utilizan receptores de membrana para la señalización.

Además de las hormonas polipeptídicas, una amplia gama de moléculas de señalización utilizan la transducción de señales transmembrana para desencadenar sus efectos biológicos. Entre dichas señales están los factores de crecimiento polipeptídicos, las señales polipeptídicas que actúan de mediadoras en la inflamación y la inmunidad (citocinas y quimiocinas) y moléculas hidrofílicas pequeñas (como acetilcolina, catecolaminas, purinas, nucleótidos o inositol trisfosfato) (v. [tabla 25.1](#)).

Algunas moléculas señalizadoras de bajo peso molecular atraviesan la membrana celular

Aunque la mayoría de las señales extracelulares son mediadas a través de la interacción entre un receptor y un ligando en receptores localizados en la superficie de la membrana o en el citoplasma, algunas moléculas señalizadoras de bajo peso molecular son capaces de atravesar la membrana plasmática y modular directamente la actividad de los dominios catalíticos de los receptores transmembrana o de las enzimas transductoras de señal citosólicas (v. [fig. 25.1](#)). Por ejemplo, el óxido nítrico (NO), que participa en una serie de funciones

que incluyen la activación de la relajación de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, puede estimular la guanilil ciclasa, conduciendo a la formación de un segundo mensajero, el GMPc. En los pacientes con **angina de pecho** tratados con nitroglicerina tiene lugar una dilatación de los vasos sanguíneos por la conversión de este fármaco a NO, lo que aumenta el aporte de oxígeno y nutrientes al corazón. La mejoría consiguiente en el aporte de oxígeno al miocardio alivia el dolor causado por un flujo sanguíneo insuficiente al corazón.

Acoplamiento del receptor a la transducción intracelular de señales

Los receptores de membrana se acoplan a vías de señalización usando diversos mecanismos

Algunos de estos receptores, como los receptores β -adrenérgicos o los receptores de antígenos de los linfocitos, no tienen actividad catalítica intrínseca y sirven simplemente como unidades específicas de reconocimiento. Estos receptores emplean diversos mecanismos, incluidas moléculas adaptadoras o moléculas reguladoras de la actividad catalítica como las **proteínas G** (guanosa trifosfatasa [GTPasas], que hidrolizan el GTP), para acoplarlas a sus elementos de señalización efectoras, que suelen ser enzimas (llamadas a menudo enzimas efectoras o transductoras de señal) o bien canales iónicos (fig. 25.2). En cambio, otros receptores (p. ej., los receptores tirosina cinasa intrínsecos para la insulina y muchos factores de crecimiento o los receptores con actividad serina cinasa para moléculas como el factor de crecimiento transformante β) tienen dominios extracelulares para unión al ligando y dominios catalíticos en el citoplasma. Así, tras la unión del ligando, estos receptores pueden iniciar directamente sus cascadas de señalización mediante fosforilación y modulación de la actividad de moléculas diana transductoras de señal (enzimas de señalización anterógrada). Estas, a su vez, propagan la señal del factor de crecimiento modulando la actividad de otros transductores de señal o de factores de transcripción, consiguiendo la inducción génica (v. cap. 23). Además, los sistemas sensoriales, como la visión (v. cap. 39), el gusto y el olfato, utilizan mecanismos similares de transducción de señales mediante el acoplamiento a receptores de la membrana de la superficie celular (v. tabla 25.1).

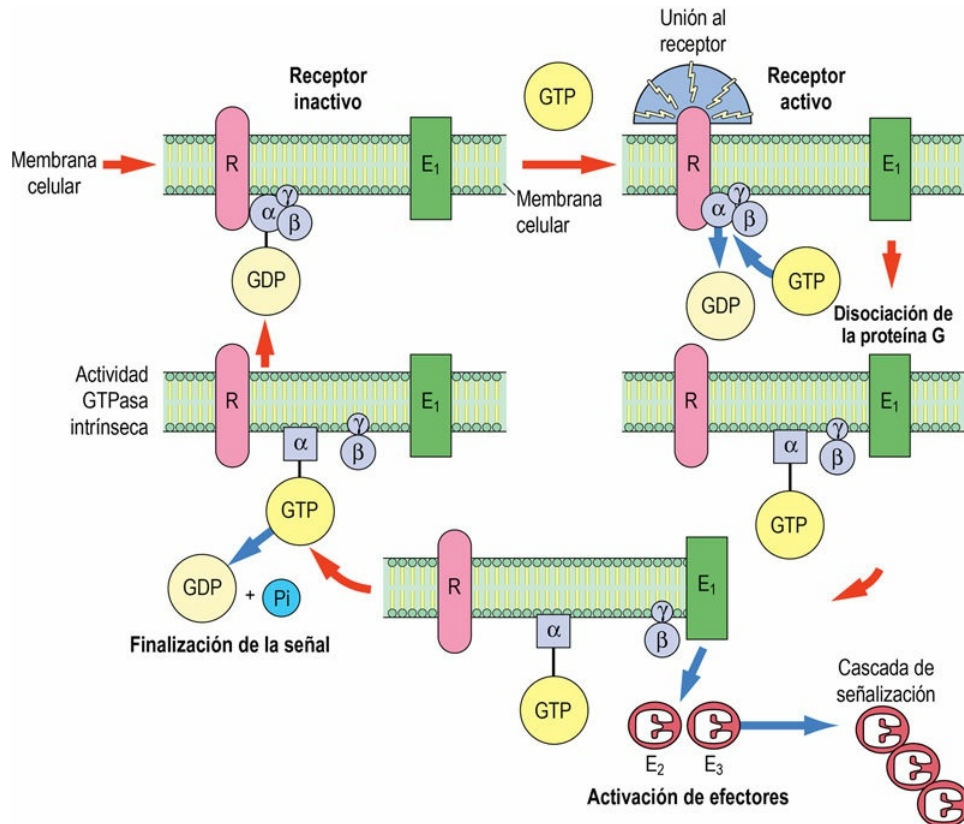


FIG. 25.2 Mecanismo de señalización de las proteínas G.

En estado inactivo, las proteínas G se encuentran como heterotrímeros que tienen GDP fuertemente unido a la subunidad α . Ninguna de las subunidades es una proteína integral de membrana; sin embargo, la proteína G está anclada en la membrana plasmática gracias a una modificación lipídica de las subunidades γ (prenilación) y de algunas subunidades α (miristilación en la familia $G_{i\alpha}$). La unión del ligando al receptor (R) impulsa el intercambio de GDP por GTP e induce un cambio conformacional en $G\alpha$, que resulta en una disminución de la afinidad tanto para el receptor como para las subunidades $\beta\gamma$, disociándose el complejo receptor-proteína G. La subunidad $G\alpha$ activa (unida a GTP) y/o las subunidades $\beta\gamma$ liberadas pueden interactuar con uno o más efectores y generar segundos mensajeros que activan a su vez cascadas de señalización más adelante. La señalización termina cuando la actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α hidroliza GTP a GDP y permite que vuelva a asociarse a la proteína G heterotrimérica inactiva, $G\alpha\beta\gamma$.

Algunos receptores poseen actividad proteína cinasa intrínseca

La unión de ligandos a muchos receptores de factores de crecimiento

estimula una actividad proteína cinasa de un dominio intracelular del complejo del receptor. El receptor activado fosforila posteriormente sustratos proteicos, en los que el γ -fosfato procedente del ATP se transfiere a grupos hidroxilo de cadenas laterales en los residuos de serina, treonina o tirosina. Todos los receptores con actividad proteína cinasa son serina/treonina cinasas o tirosina cinasas específicas, pero nunca ambas. Asimismo, las proteína cinasas fosforilan sustratos en residuos específicos de serina, treonina o tirosina en función de la secuencia que rodea el lugar de la fosforilación. Tras la unión del ligando, estos receptores proteína cinasa a menudo **se autofosforilan**. La introducción de una molécula voluminosa de fosfato cargado durante la autofosforilación o sobre otros sustratos proteicos altera notablemente la conformación de la proteína e induce cambios en su actividad o sirve como lugar de atraque para otras proteínas (adaptadoras). Las proteínas adaptadoras contienen dominios específicos que reconocen a las proteínas fosforiladas y se unen a ellas. Los receptores con actividad proteína cinasa se fosforilan a menudo en varios sitios, lo que puede dar lugar a que se recluten diferentes proteínas adaptadoras sobre el complejo del receptor activado. Posteriormente, estas proteínas adaptadoras pueden poner en marcha diversas vías de señalización.

El ejemplo de la vía de señalización de la insulina

Un ejemplo de esto es la señalización de la insulina. La unión de la insulina a su receptor (IR, *insulin receptor*) induce la activación y la autofosforilación de los dominios tirosina cinasa intracelulares. Proteínas adaptadoras, entre las que está el sustrato del receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrate*) y las proteínas Shc (homología con Src y pseudocolágeno, *Src-homology and collagen-like*), se unen a los residuos de fosfotirosina en el IR. A continuación, los IRS son fosforilados en residuos de tirosinas por el propio IR, generando sitios de atraque para la fosfatidilinositol 3'-cinasa de lípidos, que genera fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP₃) en la membrana plasmática. El PIP₃ recién formado recluta la serina/treonina proteína cinasa Akt en la membrana plasmática, y allí es fosforilada y activada por otras

cinastas (fig. 25.3). La activación de Akt es la vía de señalización clave mediante la cual ejerce la insulina la mayoría de sus efectos metabólicos, entre los que están la estimulación del transporte de glucosa y la supresión de la gluconeogénesis (v. cap. 31). La unión de la Shc al IR activado da lugar al reclutamiento de la proteína de unión al receptor del factor de crecimiento (Grb2, *growth factor receptor-bound protein 2*), que a su vez activa un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (SOS) que estimula la proteína G pequeña Ras, lo que inicia una cascada de proteína cinastas en la cual varias proteínas cinastas se fosforilan entre sí a su vez. La señalización a través de esta vía se asocia a las acciones mitogénicas promotoras del crecimiento de la insulina. Por tanto, **la unión del ligando puede iniciar múltiples vías de señalización con efectos celulares diferentes.**

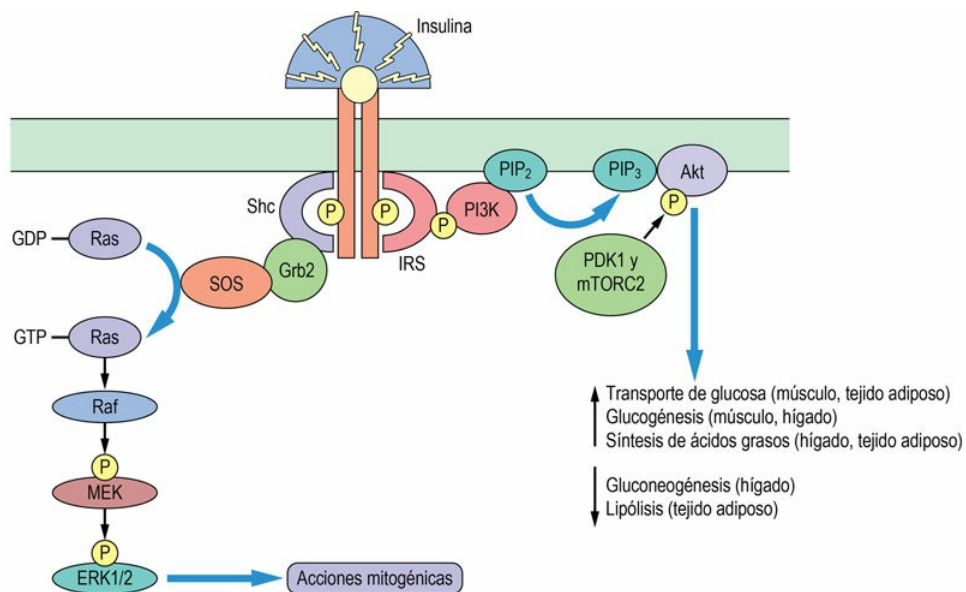


FIG. 25.3 Vías de señalización de la insulina.

La unión de insulina a su receptor dimérico, con actividad tirosina cinasa, estimula la autofosforilación del receptor. El sustrato del receptor de insulina (IRS) y la proteína adaptadora Shc de tipo colágeno y homología Src se unen a las fosfotirosinas del receptor de la insulina. Este, a su vez, fosforila a los IRS, generando puntos de ataque para la fosfatidilinositol 3'-cinasa (PI3K), que genera la molécula de señalización lipídica fosforilada fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP₃) a partir de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂). El PIP₃ recluta la serina/treonina proteína cinasa Akt a la membrana plasmática, donde se fosforila y se activa por la cinasa dependiente de

fosfoinositidos-1 (PDK1, *phosphoinositide-dependent kinase 1*) y por la diana en mamíferos del complejo 2 de la rapamicina (mTORC2). La Akt es esencial para los efectos metabólicos de la insulina en el músculo (M), el hígado (H) y el tejido adiposo (A). La Shc unida al receptor de la insulina recluta a la proteína Grb2 unida al receptor del factor de crecimiento (*growth factor receptor-bound protein 2*), que está unida al factor intercambiador de nucleótidos de guanina denominado SOS (*son of sevenless*). El SOS cataliza el intercambio de GDP por GTP en la proteína G pequeña Ras. La Ras activa, unida a GTP, inicia una cascada de proteína cinasas en la que la proteína cinasa Raf fosforila y activa a otra proteína cinasa MEK, la cual fosforila y activa posteriormente a las proteínas cinasas ERK1 y ERK2, que actúan como mediadoras de las acciones mitogénicas de la insulina. Pueden consultarse más detalles en el [capítulo 31](#), [fig. 31.4](#).

Algunos receptores de membrana se acoplan a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) comprenden una gran superfamilia de receptores de hormonas, neurotransmisores, mediadores de inflamación, proteinasas, moléculas gustativas y olfatorias, así como fotones de luz. Un ejemplo clásico de este tipo de receptores es el **receptor β -adrenérgico** (que tiene a la adrenalina como ligando), ya que sus propiedades estructurales y funcionales han sido ampliamente estudiadas en relación con la activación de cascadas de transducción de señales. Los GPCR son proteínas integrales de membrana caracterizadas por siete hélices transmembrana en el interior de su estructura. Generalmente constan de un extremo *N*-terminal extracelular, siete hélices α que atraviesan la membrana (con 20-28 aminoácidos hidrofóbicos cada una), tres bucles extracelulares y tres bucles intracelulares, así como una cola *C*-terminal intracelular. Los ligandos, como la adrenalina, se unen al GPCR interaccionando con una hendidura formada por las hélices transmembrana. Los GPCR no tienen actividad catalítica intrínseca; al activarse, reclutan proteínas G a través de su tercer bucle citoplasmático para acoplarse a los componentes implicados en la transducción de señales. Los GPCR son a menudo la diana de numerosos fármacos; de hecho, se ha calculado que aproximadamente el 30% de todos los fármacos disponibles en la actualidad actúan sobre

GPCR. Asimismo, usando la información obtenida mediante la secuenciación del genoma humano, es evidente que hay otros muchos miembros de la familia de GPCR para los cuales aún no se ha identificado la señal.

Las proteínas G regulan un amplio abanico de procesos biológicos

Las proteínas G constituyen un grupo de moléculas reguladoras que intervienen en el control de diversos procesos biológicos, como la transducción de señales, la síntesis proteica, el tráfico intracelular (dirigido a la membrana plasmática o hacia orgánulos intracelulares) y la exocitosis, así como en el movimiento, el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. La superfamilia de proteínas G está compuesta principalmente por dos grandes subfamilias: las proteínas G pequeñas y monoméricas de tipo *Ras* y las proteínas G heterotriméricas. Las proteínas G heterotriméricas regulan la transducción de señales transmembrana desde los receptores de la superficie celular hacia numerosos efectores intracelulares, como la adenilil ciclasa, la fosfolipasa C (PLC), la fosfodiesterasa del GMPc (PDE), así como sistemas efectores de canales iónicos. Estas proteínas G constan de tres subunidades: α (39-46 kDa), β (37 kDa) y γ (8 kDa). La subunidad α define la especificidad de efector de la proteína G, que contiene el sitio de unión a GTP y presenta actividad GTPasa intrínseca. Sin embargo, actualmente se sabe que los complejos $\beta\gamma$ también pueden regular directamente efectores como la fosfolipasa A_2 (PLA_2), isoformas de la PLC- β , adenilil ciclasa y canales iónicos. Se han identificado cuatro subfamilias principales de genes de subunidades α en función de la homología de su ADNc y funcionalidad: $G_s\alpha$, $G_i\alpha$, $G_{q/11}\alpha$ y $G_{12/13}\alpha$ (tabla 25.2). Se ha demostrado que muchas de estas subunidades $G\alpha$ tienen un patrón de expresión bastante ubicuo en mamíferos, al menos por lo que concierne al ARNm, pero también se sabe que ciertas subunidades α tienen un perfil de expresión tisular restringido. Además, también hay pruebas de expresión diferencial de las subunidades α durante el

desarrollo celular.

Tabla 25.2

Propiedades de las subunidades α de las proteínas G de mamíferos

Subfamilia de proteína G	Subunidad α	Distribución tisular	Sustrato de toxina	Ejemplos de efectores
$G_s\alpha$	$G_s\alpha$	Ubicua	Toxina del cólera	Activa la adenilil ciclasa ($G_s\alpha$, $G_{olf}\alpha$)
	$G_{olf}\alpha$	Neuronas olfatorias, sistema nervioso central	Toxina del cólera	Canales de K^+ ($G_s\alpha$) Src tirosina cinasas ($G_s\alpha$)
$G_i\alpha$	$G_i\alpha$	Ubicua	Toxina pertussis	Inhibe la adenilil ciclasa ($G_i\alpha$, $G_o\alpha$, $G_z\alpha$)
	$G_o\alpha$	Tejidos neuronales/neuroendocrinos	Toxina pertussis	Activa los canales de K^+ ($G_i\alpha$, $G_o\alpha$, $G_z\alpha$)
	$G_z\alpha$	Neuronas, plaquetas	Ninguno	Fosfodiesterasa del GMPc ($G_i\alpha$),
	$G_t\alpha$	Retina	Toxina pertussis	
	$G_{gust}\alpha$	Papilas gustativas	Toxina pertussis	
$G_{q/11}\alpha$	$G_q\alpha$	Ubicua	Ninguno	Activa la PLC indirectamente a través de la activación de los canales de calcio
	$G_{11}\alpha$	Ubicua	Ninguno	
	$G_{14}\alpha$	Pulmón, riñón, hígado, bazo, testículos	Ninguno	Activa los canales de K^+ ($G_q\alpha$)
	$G_{16}\alpha$ ($G_{15}\alpha$ en ratón)	Células hematopoyéticas	Ninguno	
$G_{12/13}\alpha$	$G_{12}\alpha$	Ubicua	Ninguno	Activa indirectamente la PLC ϵ a través de la activación de canales de calcio
	$G_{13}\alpha$	Ubicua	Ninguno	Activa la PLD Activa el Rho GEF

GMPc, guanosina monofosfato cíclico; PLC, fosfolipasa C; PLD, fosfolipasa D; Rho GEF, factor intercambiador de nucleótido de guanina de la GTPasa Rho.



Conceptos avanzados

Las toxinas bacterianas que tienen como diana las proteínas G causan diferentes enfermedades

Algunas toxinas bacterianas ejercen sus efectos tóxicos mediante modificaciones covalentes sobre las proteínas G, y así modulan

de forma irreversible su función. Por ejemplo, la **toxina del cólera** de *Vibrio cholerae* contiene una enzima (subunidad A) que cataliza la transferencia de ADP-ribosa desde el NAD⁺ intracelular a la subunidad α de la G_s; esta modificación impide la hidrólisis del GTP unido a G_s y da como resultado la activación constitutiva (permanente) de la proteína G. Como resultado, se incrementan de forma prolongada las concentraciones de AMPc en el interior de las células epiteliales intestinales, lo que da lugar a la fosforilación de los canales del Cl⁻ mediada por la proteína cinasa A (PKA), causando un importante flujo de electrolitos y agua hacia el intestino, responsable de la grave diarrea característica del cólera. La acción de la enterotoxina se inicia tras la unión específica de las subunidades B (de unión) de la toxina del cólera (AB₅) a la molécula oligosacárida del monosialogangliósido GM₁ de las células epiteliales. Se atribuye un mecanismo molecular similar a la acción de la **enterotoxina termolábil**, una toxina lábil segregada por varias cepas de *Escherichia coli* responsable de la «diarrea del viajero».

En cambio, la **toxina pertussis** (otra toxina AB₅) de *Bordetella pertussis*, causante de la tos ferina, favorece la ADP-ribosilación de G_i α , proceso que impide la interacción de G_i α con los receptores activados. Así, la proteína G es inactivada y no puede ejercer sus funciones sobre la inhibición de la adenilil ciclasa, la activación de PLA₂ o PLC, la apertura de los canales de K⁺ y la apertura/cierre de los de Ca²⁺, causando un desacoplamiento generalizado de los receptores hormonales con sus cascadas de señalización.

Las proteínas G actúan como «interruptores» moleculares

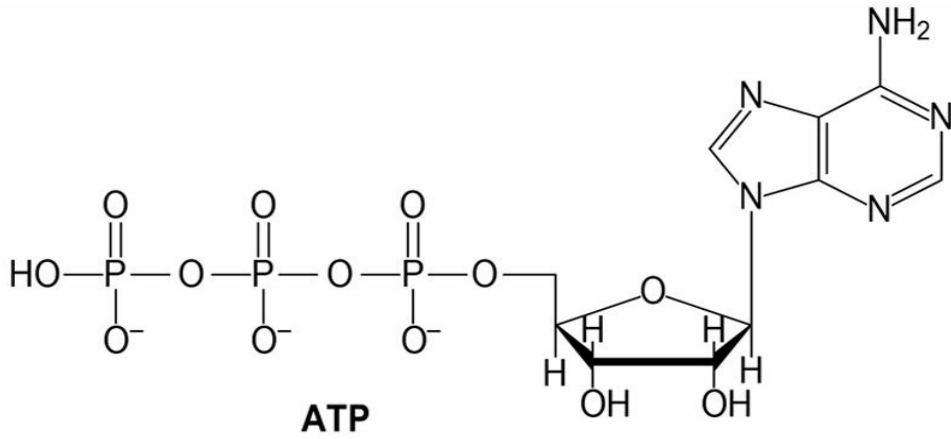
Las proteínas G heterotriméricas regulan las señales transmembrana actuando como si fueran interruptores moleculares, uniendo receptores de membrana acoplados a proteínas G de la superficie celular con una o más moléculas de señalización anterógradas (v. [fig. 25.2](#)). La unión del ligando con el GPCR inicia una interacción con

la forma inactiva de la proteína G heterotrimérica unida al GDP. Dicha interacción impulsa el intercambio de GDP por GTP, induciendo un cambio conformacional en $G\alpha$ que da lugar a una disminución de su afinidad por el GPCR y por las subunidades $\beta\gamma$, disociándose el complejo entre proteína G y GPCR. La forma activada de $G\alpha$ (unida a GTP), las subunidades $\beta\gamma$ libres, o ambas, son capaces entonces de interactuar con uno o más efectores para generar segundos mensajeros intracelulares que a su vez activen cascadas de señalización más distalmente. La señalización finaliza por medio de la actividad GTPasa intrínseca de la subunidad α , que hidroliza GTP a GDP para permitir que vuelva a asociarse la proteína G heterotrimérica inactiva ($G\alpha\beta\gamma$).

Segundos mensajeros

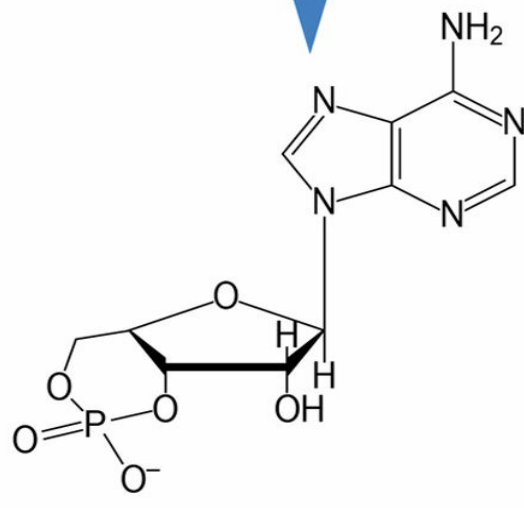
El AMP cíclico (AMPc) es una molécula crucial en la transducción de señales

El AMPc es una molécula pequeña que desempeña un cometido fundamental en la regulación de la transducción de señales intracelulares. Procede del ATP por la acción catalítica de la enzima de señalización **adenilil ciclasa** (fig. 25.4). Esta reacción de ciclación supone la unión intramolecular del grupo 3'-OH de la unidad de ribosa en el grupo α -fosforilo del ATP para formar un enlace fosfodiéster. La señal del AMPc finaliza con la hidrólisis del AMPc a 5'-AMP mediante fosfodiesterasas específicas de AMPc.



Etapa de activación

Adenilil ciclasa



Etapa de desactivación

Fosfodiesterasas de AMPc

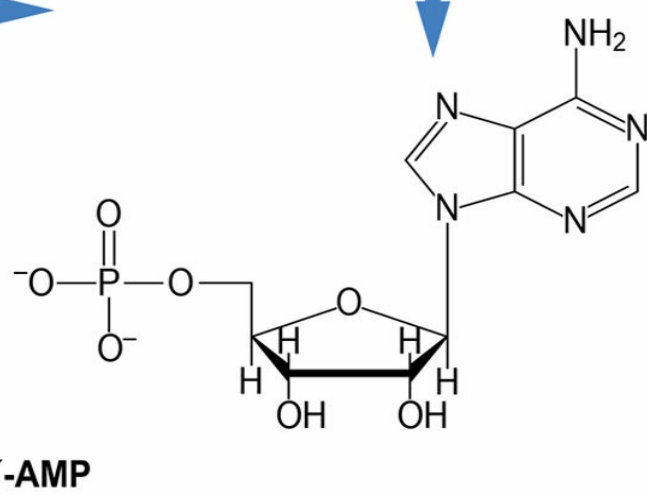


FIG. 25.4 Metabolismo del AMP cíclico.

La adenilil ciclasa cataliza una reacción de ciclación para producir AMPc activo, que posteriormente es desactivado por fosfodiesterasas de AMPc. AMPc, adenosina monofosfato cíclico.

El glucagón y los receptores β -adrenérgicos se acoplan al AMPc

El glucagón y los receptores β -adrenérgicos son GPCR que estimulan la génesis de AMPc. La adrenalina, una hormona de acción β -adrenérgica, induce la degradación del glucógeno a glucosa-1-fosfato en el músculo y, en menor medida, en el hígado. La degradación del glucógeno en el hígado está estimulada principalmente por la hormona polipeptídica glucagón, segregada por el páncreas cuando la glucemia es baja (v. caps. 12 y 31). La unión de la adrenalina o del glucagón a los receptores β -adrenérgicos o del glucagón, respectivamente, estimula la actividad de la adenilil ciclasa en el hígado y el músculo y estimula también la degradación de glucógeno, efectos que pueden ser imitados por los análogos del AMPc capaces de atravesar la membrana plasmática, como el dibutil AMPc en los hepatocitos, lo que recalca la importancia del AMPc.



Conceptos clínicos

Niña con desarrollo prematuro de las mamas: síndrome de McCune-Albright

Una madre acude con su hija de 3 años al hospital porque ha observado en la niña un desarrollo mamario evidente en los últimos 6 meses y una mancha de sangre en la ropa interior en la última semana. En la exploración se observó un estadio 3 de Tanner de desarrollo mamario. Además, la paciente presentaba en el torso 3 áreas de pigmentación cutánea marrón de bordes irregulares.

Comentario

Esta niña presenta un síndrome de McCune-Albright. Asimismo,

puede desarrollar displasia fibrosa poliostótica, con áreas de adelgazamiento y esclerosis en los huesos largos, con el consecuente riesgo de fractura, así como varias endocrinopatías, como tirotoxicosis, hipersecreción de GH, síndrome de Cushing (exceso de cortisol) e hiperparatiroidismo. Está causado por una mutación activadora con cambio de sentido (*missense*) del gen que codifica la subunidad $G_s\alpha$ de la proteína G, que estimula la formación de AMPc. El problema aparece tras una mutación celular somática, con signos clínicos que se manifiestan en una distribución en mosaico de los grupos de células aberrantes. Su incidencia se cifra en 1 de cada 25.000 niñas.



Conceptos clínicos

Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos y acondroplasia

El receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3, *fibroblast growth factor receptor 3*) es un receptor con actividad tirosina cinasa intrínseca con un cometido fundamental en la regulación del crecimiento óseo. En los condrocitos (células que sintetizan cartílago en las epífisis de los huesos largos), el FGF se une a dos monómeros de FGFR3 provocando la dimerización del receptor, lo cual permite que los dominios tirosina cinasa intracelulares se transfosforilen entre sí. Esta autofosforilación del FGFR3 conduce a la activación de vías de señalización, como la del factor de transcripción STAT1 y la de la proteína G pequeña Ras, que posteriormente activa la cascada de proteína cinasas Raf-MEK-ERK. La activación de estas vías inhibe la diferenciación y la proliferación de los condrocitos. De este modo, la estimulación del FGFR3 suprime el crecimiento del hueso largo, ya que el menor número de condrocitos disminuye el depósito de cartílago que en condiciones normales serviría de plantilla para que los osteoblastos formen hueso mediante osificación.

La acondroplasia, caracterizada por talla baja y macrocefalia, tiene una incidencia de 1 por cada 15.000-40.000 recién nacidos. La mayoría

de las personas con acondroplasia presentan mutaciones en el FGFR3 que aumentan la actividad de tirosina cinasa en ausencia de FGF. Como consecuencia, se deteriora la proliferación de los condrocitos y el depósito de cartílago, reduciéndose la longitud de los huesos largos.

La adenilil ciclasa está regulada por subunidades α de proteínas G

Los receptores β -adrenérgicos y de glucagón se acoplan a la activación de la adenilil ciclasa mediante una forma específica de la subunidad α de la proteína G ($G_s\alpha$; el subíndice s procede de *stimulatory*). A pesar de que la hidrólisis de GTP por la GTPasa intrínseca de la subunidad $G_s\alpha$ actúa como interruptor de la activación de la adenilil ciclasa, el complejo hormona-GPCR debe desactivarse con el fin de restituir el estado de reposo en la célula no estimulado. En el caso de los receptores β -adrenérgicos, dicha desensibilización del receptor, que tiene lugar tras una exposición prolongada a la hormona, supone la fosforilación del extremo C-terminal del receptor β -adrenérgico ocupado por la hormona por una cinasa conocida como cinasa de receptor β -adrenérgico. Otros receptores, como los receptores α_2 -adrenérgicos en el músculo liso, actúan inhibiendo la adenilil ciclasa y la producción de AMPc. En este caso, los receptores están acoplados a la forma inhibitoria de la subunidad α de la proteína G, denominada $G_i\alpha$ (v. [tabla 25.2](#)), que inhibe la actividad de la adenilil ciclasa y reduce las concentraciones de AMPc.

Las señales pueden activar diferentes subtipos de receptores con consecuencias distintas

Los subtipos de receptores para algunas hormonas, como adrenalina y angiotensina II, se expresan con especificidad tisular. Estos subtipos de receptores diferentes pueden acoplarse de varias maneras; por ejemplo, la adrenalina estimula la síntesis de AMPc a través de receptores β -adrenérgicos acoplados a la $G_s\alpha$ en el músculo esquelético, mientras en el músculo liso, la adrenalina inhibe la

síntesis de AMPc a través de los receptores α_2 -adrenérgicos acoplados a la $G_i\alpha$. **Por tanto, la misma señal puede tener efectos distintos sobre las cascadas de señalización intracelular dependiendo del tejido de que se trate.**

Proteína cinasa A

El AMPc transduce sus efectos sobre la interconversión entre glucógeno y glucosa-1-fosfato regulando una enzima de señalización clave, la proteína cinasa A (PKA), que fosforila proteínas diana en residuos de serina y treonina.

La proteína cinasa A se une al AMPc y fosforila a otras enzimas

La PKA es una enzima multimérica formada por dos subunidades reguladoras (R) y dos catalíticas (C): la forma tetramérica R_2C_2 de la PKA es inactiva, pero la unión de cuatro moléculas de AMPc a las subunidades R conduce a la liberación de las subunidades catalíticas C activas, que entonces pueden fosforilar y modular la actividad de dos enzimas fundamentales: fosforilasa cinasa y glucógeno sintasa (fig. 25.5), que intervienen en la regulación del metabolismo del glucógeno (v. cap. 12).

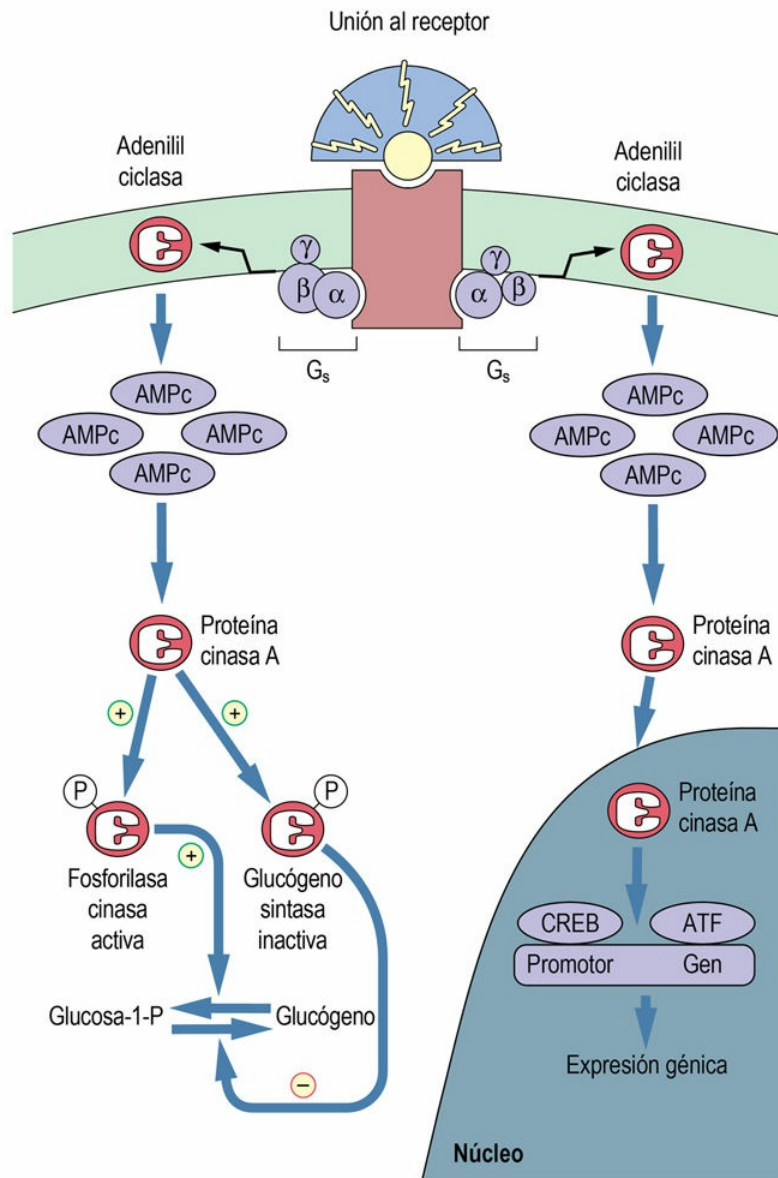


FIG. 25.5 La proteína cinasa A actúa como una enzima señalizadora del segundo mensajero AMPc.

La unión de la proteína G estimuladora (G_s) al complejo hormona-receptor activa la adenilil ciclasa, que cataliza la producción de AMPc. La proteína cinasa A se activa al unirse a cuatro moléculas de AMPc. La traslocación de PKA al núcleo modula la actividad de factores de transcripción, como CREB y ATF (v. texto), lo que da lugar a la inducción o represión de la expresión génica. (V. también [cap. 12](#))

Numerosas respuestas celulares pueden estar mediadas

por el sistema de señalización AMPc-PKA

La fosforilación mediada por la PKA puede regular la actividad de un gran número de canales iónicos, como canales de K^+ , Cl^- y Ca^{2+} , y la de fosfatasas que intervienen en la regulación de señales celulares. Además, la translocación de la PKA activada al núcleo permite la modulación de la actividad de factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB, *cAMP response element-binding protein*), y la activación de familias de factores de transcripción ATF, induciendo o reprimiendo la expresión de determinados genes (v. [fig. 25.5](#)).



Conceptos clínicos

Antagonistas del receptor de la orexina de GPCR huérfano para el tratamiento del insomnio

Aproximadamente el 30% de los fármacos usados actualmente en la clínica utilizan como diana los GPCR. La secuenciación del genoma humano identificó más de 800 genes que codifican miembros de la superfamilia GPCR, aunque se desconoce lo que modulan 140 de estos GPCR, por lo que reciben el nombre de «GPCR huérfanos». Dada la implicación de los GPCR en la regulación de una amplia gama de la fisiología y la fisiopatología humana, se han convertido en dianas terapéuticas sumamente populares para el desarrollo de fármacos y existe un interés creciente en la caracterización adicional de la biología, la estructura y el potencial terapéutico de los GPCR huérfanos. Para comprender la función de los GPCR huérfanos se ha estudiado su distribución tisular y su localización subcelular, y se ha estudiado el fenotipo fisiológico y conductual de modelos de animales que carecen del GPCR en cuestión. Por otra parte, se han identificado ligandos para los GPCR mediante cribado usando cultivos celulares manipulados genéticamente para expresar valores elevados del GPCR en cuestión, utilizándolos después como un «sistema de información» para comprobar si está influenciado el GPCR.

Dos GPCR huérfanos que fueron «sacados de la orfandad» de este modo son los receptores de la orexina. Los investigadores realizaron un cribado de fragmentos derivados de extractos tisulares enfrentándolos a líneas celulares que expresaban 1 o más de 50 GPCR huérfanos. Descubrieron varias fracciones procedentes de extractos cerebrales de rata que estimulaban a GPCR huérfanos individuales y a continuación purificaron dichas fracciones para determinar el componente que influía en el GPCR huérfano. De este modo, descubrieron dos péptidos que se unían a los GPCR y que estimulaban una conducta de alimentación cuando se administraban a los roedores. Por dicho motivo los denominaron orexina A y orexina B (del griego *orexis*, «apetito») y sacaron de la orfandad a dos GPCR, el receptor 1 de la orexina y el receptor 2 de la orexina. Esto condujo a un esfuerzo notable para comprender la biología de estos péptidos absolutamente novedosos y de sus receptores. Un hecho intrigante fue el descubrimiento de mutaciones en el receptor 2 de la orexina en perros que mostraban un fenotipo narcoléptico, y los estudios posteriores identificaron que una proporción elevada de personas con narcolepsia padecía un déficit de orexina. La narcolepsia es un trastorno de la organización del ciclo sueño-vigilia en el que las personas manifiestan una somnolencia diurna excesiva y cataplexia. Como consecuencia, se realizaron esfuerzos con el fin de identificar agonistas del receptor de la orexina con el objetivo de tratar la narcolepsia y antagonistas del receptor de la orexina para tratar el insomnio. Estos trabajos culminaron en la aprobación por parte de Estados Unidos del suvorexant como antagonista de receptor de la orexina para el tratamiento del insomnio.

El AMPc puede estimular la señalización celular de manera independiente de la PKA

Se ha demostrado que no todas las acciones del AMPc están mediadas por la PKA. El AMPc puede unirse también a proteínas intercambiadoras activadas directamente por AMPc (*Epac*, *exchange proteins directly activated by cAMP*), que son factores de intercambio de nucleótidos de guanina para la proteína G pequeña Ras. La activación

de las Epac se ha relacionado con la acción antiinflamatoria del AMPc y con el crecimiento y el desarrollo neuronal.

Las cascadas de señalización amplifican las señales iniciadas por la activación del receptor

Las concentraciones de hormonas y otras señales suelen estar en el orden nanomolar (10^{-9} mol/l) o picomolar (10^{-12} mol/l). Como consecuencia, es importante que se amplifique la señal. Las cascadas de transducción de señales de múltiples capas generan una amplificación sustancial de la señal original en cada una de las etapas de la cascada, garantizando que la unión de unas pocas moléculas de hormona conduzca a una respuesta biológica apropiada. Por ejemplo, la estimulación de la degradación del glucógeno por el glucagón o la adrenalina supone la amplificación de la señal en las etapas de las proteínas G, de la adenilil ciclasa, la PKA y la fosforilasa, asegurando que se libere gran cantidad de moléculas de glucosa-1-fosfato (fig. 25.6).

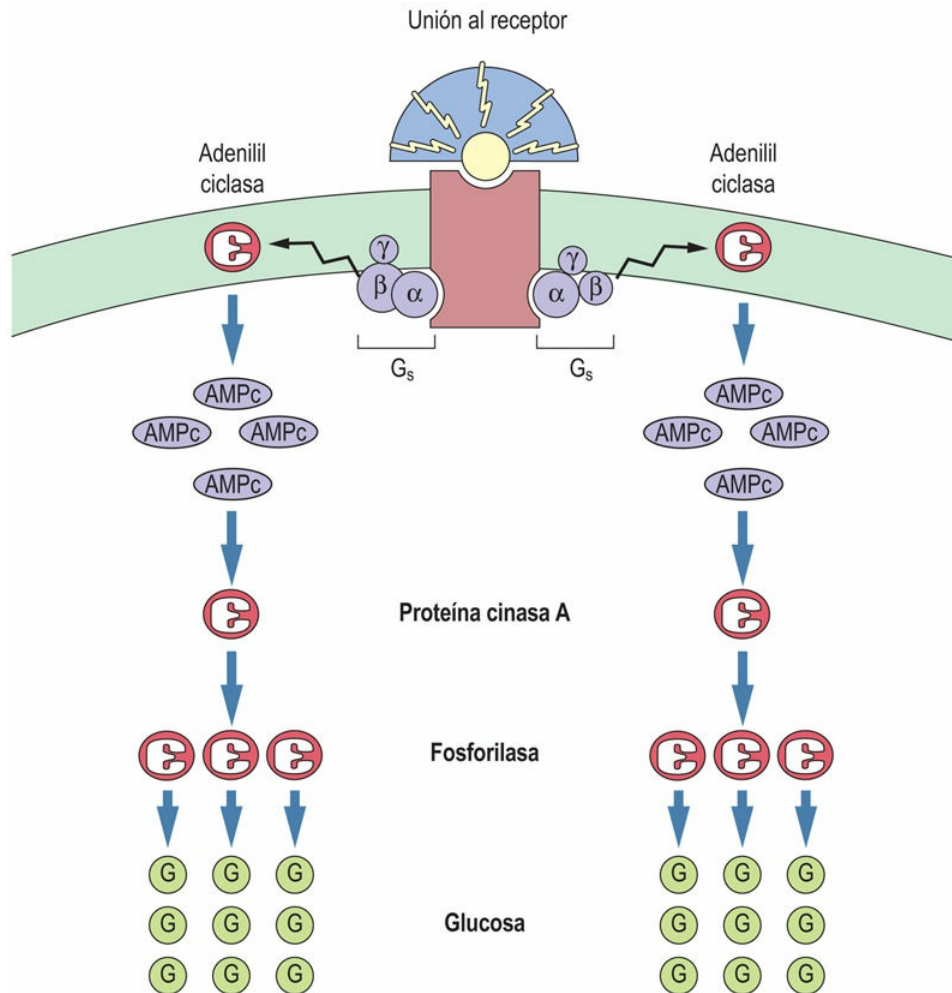


FIG. 25.6 La cascada de señalización amplifica la señal hormonal.

Cada complejo hormona-receptor activado puede estimular a varias moléculas de G_s . A su vez, cada adenilil ciclase puede catalizar la generación de numerosas moléculas de AMPc y cada proteína cinasa A activa multitud de moléculas de fosforilasa, dando lugar a la degradación del glucógeno en muchas moléculas de glucosa-1-fosfato. (V. también [cap. 12.](#))

Las fosfodiesterasas finalizan la señal del AMPc

Las fosfodiesterasas (PDE) finalizan la señal del AMPc al hidrolizarlo a 5'-AMP (v. [fig. 25.4](#)) y por lo tanto tienen la capacidad de llevar a cabo funciones clave para la regulación de diversas respuestas fisiológicas en muchas células y tejidos diferentes. Existen numerosas isoformas de las PDE que muestran un patrón de expresión con

especificidad tisular y una selectividad diferente para AMPc y GMPc. También se ha demostrado que las PDE regulan la activación plaquetaria, la relajación vascular, la contracción del músculo cardíaco y la inflamación. Se han usado inhibidores selectivos de las PDE como compuestos terapéuticos para el **asma** (metilxantinas), la **disfunción eréctil** (sildenafil) y la **insuficiencia cardíaca** (milrinona). La milrinona es selectiva para las isoformas PDE₃, que aumentan la fuerza de contracción del corazón, presumiblemente por elevación de las concentraciones de AMPc y de la actividad de la PKA, lo que conduce a la fosforilación de los canales de calcio cardíacos y el consecuente aumento de la concentración de calcio intracelular.

Segundos mensajeros derivados de fosfolipasas

La fosfolipasa C hidroliza el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato para generar segundos mensajeros

Los GPCR acoplados al subtipo G_qα de la subunidad α de las proteínas G estimulan la actividad de la **fosfolipasa C (PLC)**. Además, otros tipos de receptores de membrana, como el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), que poseen actividad tirosina cinasa intrínseca, también son capaces de estimular una actividad PLC. Dicha fosfolipasa cataliza la hidrólisis de un fosfolípido minoritario, el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), que supone normalmente el 0,4% del total de fosfolípidos de la membrana, generando dos segundos mensajeros: **inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃)** y **diacilglicerol (DAG)** (fig. 25.7). El IP₃ es hidrofílico y moviliza las reservas intracelulares de calcio al liberarse en el citosol. El DAG es un segundo mensajero lipídico que está anclado a la membrana plasmática gracias a sus cadenas laterales de ácidos grasos y activa una familia clave de enzimas de señalización conocida como proteína cinasa C (PKC).

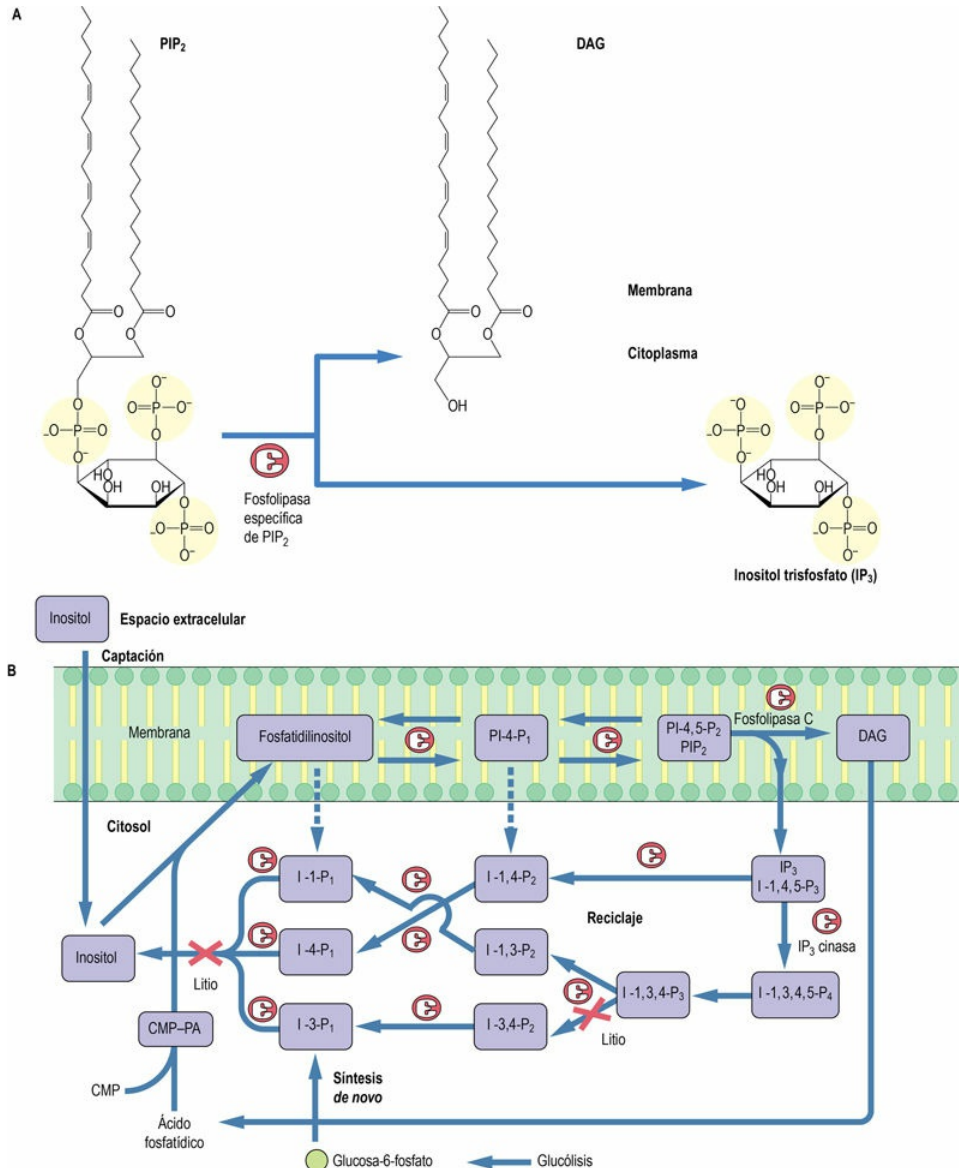


FIG. 25.7 Síntesis y metabolismo del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato.

(A) El fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) se hidroliza por una PLC específica del PIP₂ para generar dos segundos mensajeros: inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃) y DAG. El IP₃ es liberado al citosol y se ha demostrado que moviliza los depósitos de calcio intracelulares. El DAG es un segundo mensajero lipídico que está anclado en la membrana plasmática y activa las PKC. (B) El PIP₂ se genera a partir de fosfatidilinositol por la acción sucesiva de la fosfatidilinositol 4-cinasa y la fosfatidilinositol 5-cinasa. El IP₃ es degradado por (i) la acción secuencial de fosfatasas que transforman el inositol-1,4,5-P₃ a inositol, y (ii) una cinasa de IP₃, que genera inositol 1,3,4,5-P₄, que a su vez se degrada secuencialmente a inositol por fosfatasas específicas de inositoles fosfato, parte de las cuales pueden ser inhibidas por litio.

DAG, diacilglicerol; PA, ácido fosfatídico; CMP-PA, citidina monofosfato-ácido fosfatídico.

El IP₃ estimula la movilización de calcio intracelular

Una vez sintetizado a partir del PIP₂, el IP₃ se une a receptores que se localizan en el retículo endoplasmático de todas las células. Los receptores de IP₃ constituyen una familia de glucoproteínas relacionadas (con una masa molecular de 250 kDa) que contienen 6 dominios transmembrana. El receptor en su forma activa se expresa como un multímero de cuatro receptores de IP₃ que actúan como un **canal de Ca²⁺ activado por ligando**. La estructura tetramérica del receptor de IP₃ da lugar a cooperatividad en la actividad del canal de calcio. Se estima que la estimulación por una molécula de IP₃ provoca el transporte de entre 20 y 30 iones calcio. Este cálculo ejemplifica la amplificación inherente a la señalización de esta cascada. De acuerdo con la naturaleza transitoria de la liberación de calcio intracelular que se observa tras la unión de la hormona con el receptor, la concentración celular de IP₃ vuelve rápidamente a los valores previos de reposo (10 nmol/l) mediante varias vías de degradación (v. [fig. 25.7](#)).

Transducción de señales por iones calcio

El ion calcio (Ca²⁺) es un mensajero ubicuo con una importante función en la transducción de señales que conducen a diversas respuestas celulares, entre las que destacan **cambios de motilidad celular, fecundación del ovocito, neurotransmisión, secreción, proliferación y diferenciación**. La célula invierte una cantidad importante de energía manteniendo un gradiente de concentración de Ca²⁺, de manera que la concentración intracelular de este ion en células en reposo, no estimuladas, es del orden de 10⁻⁷ mol/l, mientras que la concentración de Ca²⁺ extracelular es habitualmente 10.000 veces mayor, de unos 10⁻³ mol/l. Dicha asimetría en el gradiente

permite cambios bruscos, rápidos y transitorios de la concentración de Ca^{2+} en respuesta a señales. La unión de ligandos a una amplia gama de receptores genera una respuesta mediada por la PLC, que supone un incremento rápido (en segundos) y transitorio de la concentración intracelular de Ca^{2+} , que puede alcanzar valores del orden micromolar (v. también [cap. 4](#)). Los cambios rápidos de las concentraciones de Ca^{2+} están estrechamente regulados y emplean una serie de mecanismos relacionados con la compartimentalización celular. Por ejemplo, las concentraciones de Ca^{2+} intracelulares pueden descender por el **secuestro del Ca^{2+}** , ya sea en el **retículo endoplásmico** mediante bombas Ca^{2+} -ATPasas, o bien en la **mitocondria**, al usar esta la energía derivada del gradiente electroquímico. El Ca^{2+} libre también puede ser **quelado** por proteínas de unión al Ca^{2+} , como la calsecuestrina.

Muchas respuestas distales mediadas por el Ca^{2+} están moduladas por una proteína sensora de unión al Ca^{2+} , la calmodulina

La **calmodulina** (CAM) es una proteína abundante de 17 kDa que contiene un dominio estructural de unión a Ca^{2+} denominado motivo mano EF ([fig. 25.8](#)). La CAM está formada por dos dominios globulares similares unidos por una hélice α larga, y cada lóbulo globular contiene dos dominios de mano EF. La unión de tres o cuatro iones calcio ocurre cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta hasta aproximadamente 500 nmol/l, induciendo un cambio conformacional que permite a la CAM unirse y modificar a proteínas diana. La unión de varios iones calcio permite una activación cooperativa de la CAM, de modo que pequeños cambios en la concentración de Ca^{2+} provocan grandes variaciones en la concentración del Ca^{2+} -calmodulina (Ca^{2+} /CAM) activo, amplificando la señal original de la hormona.

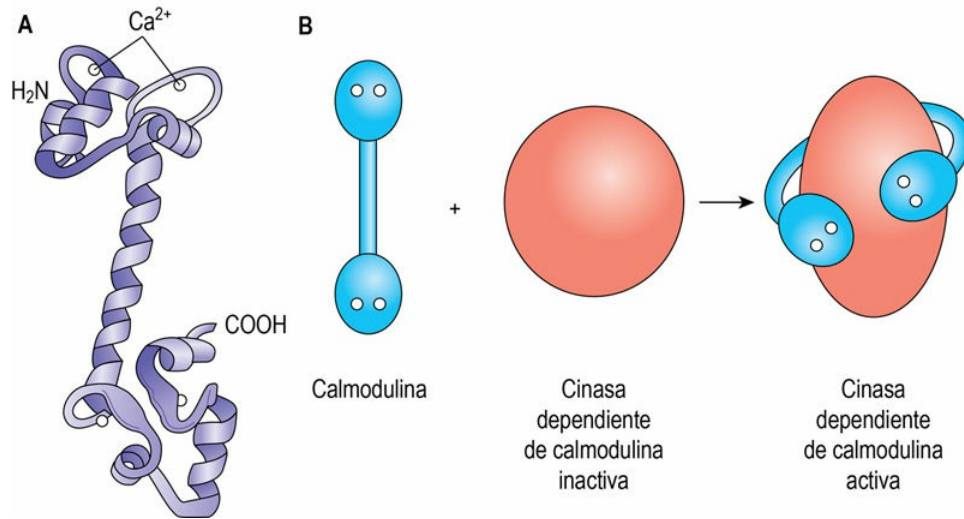


FIG. 25.8 Calmodulina.

(A) Estructura de la calmodulina. (B) La unión de calcio provoca cambios conformacionales que permiten a la calmodulina unirse a enzimas señalizadoras diana y modificar su actividad.

La calmodulina tiene una amplia serie de efectores diana

La calmodulina tiene una amplia serie de efectores diana, como la óxido nítrico sintasa (NOS), que estimula la **síntesis de NO** en respuesta a señales que inducen la movilización del calcio, y las **proteínas cinasas dependientes de Ca^{2+} /CAM**, que fosforilan residuos de serina-treonina en proteínas y regulan así una gran variedad de procesos. Por ejemplo, la cinasa de amplia especificidad, Ca^{2+} /CAM cinasa II, interviene en la regulación del metabolismo energético, en la permeabilidad iónica, en la biología de los neurotransmisores y en la contracción muscular. La CAM actúa también como una subunidad reguladora permanente de la fosforilasa cinasa y también es capaz de regular ciertas isoformas de la adenilil ciclasa y también PDE específicas del AMPc, permitiendo una «intercomunicación» entre vías de señalización dependientes de AMPc y vías dependientes de Ca^{2+} .

El diacilglicerol (DAG) activa la proteína cinasa C

El DAG desempeña su función como segundo mensajero activando isoformas de la proteína cinasa C (PKC) sensibles al DAG, que

fosforila en residuos de serina o treonina a una gran variedad de proteínas diana implicadas en la transducción de señales. Las PKC son una superfamilia de cinasas relacionadas entre sí con unos requerimientos de activación diferentes (tabla 25.3) y exhiben una expresión con especificidad tisular. No obstante, todas estas enzimas están compuestas de dos dominios principales: un dominio regulador (N-terminal) y un dominio cinasa catalítico (C-terminal). El dominio regulador contiene una secuencia de «seudosustrato» similar a la secuencia de fosforilación de consenso en los sustratos de las PKC. En ausencia de cofactores activadores (Ca^{2+} , fosfolípido, DAG), esta secuencia pseudosustrato interactúa con el centro activo de unión al sustrato, situado en el dominio catalítico, y reprime la actividad de la PKC. La unión de cofactores activadores reduce la afinidad de esta interacción, induciendo un cambio conformacional en la PKC y estimulando la activación de la PKC. De acuerdo con el hecho de que el activador/cofactor DAG se ancla en la membrana, la activación de la PKC se asocia generalmente a la traslocación desde el citosol a las membranas plasmáticas y nucleares.

Tabla 25.3

Superfamilia de las proteína cinasas C (PKC)

	PKC convencionales			PKC nuevas			PKC atípicas		
	α	β	γ	δ	ϵ	η	θ	λ (t en ratón)	ζ
Sensible al Ca^{2+}	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Sensible a DAG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

Otros fosfolípidos hidrolizan la fosfatidilcolina o la fosfatidiletanolamina dando lugar a varios segundos mensajeros lipídicos

Se han identificado vías adicionales de señalización lipídicas acopladas a receptor que mediante la hidrólisis de fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina generan DAG y otros lípidos biológicamente activos (fig. 25.9) en respuesta a una amplia variedad de factores de

crecimiento y mitógenos. **La fosfatidilcolina constituye alrededor de un 40% de los fosfolípidos totales en la célula.** Puede hidrolizarse mediante diferentes fosfolipasas, dando lugar a múltiples segundos mensajeros lipídicos, como el ácido araquidónico (formado por acción de la PLA₂), así como diferentes tipos de DAG (por acción de la PLC) y ácido fosfatídico (por acción de la fosfolipasa D [PLD]). Además, también se ha descrito activación hormonal de PLD-fosfatidiletanolamina. Ciertas hormonas y factores de crecimiento pueden estimular solamente a un tipo de estas fosfolipasas, pero existen otros ligandos capaces de estimular todas estas vías tras unirse a sus receptores específicos.

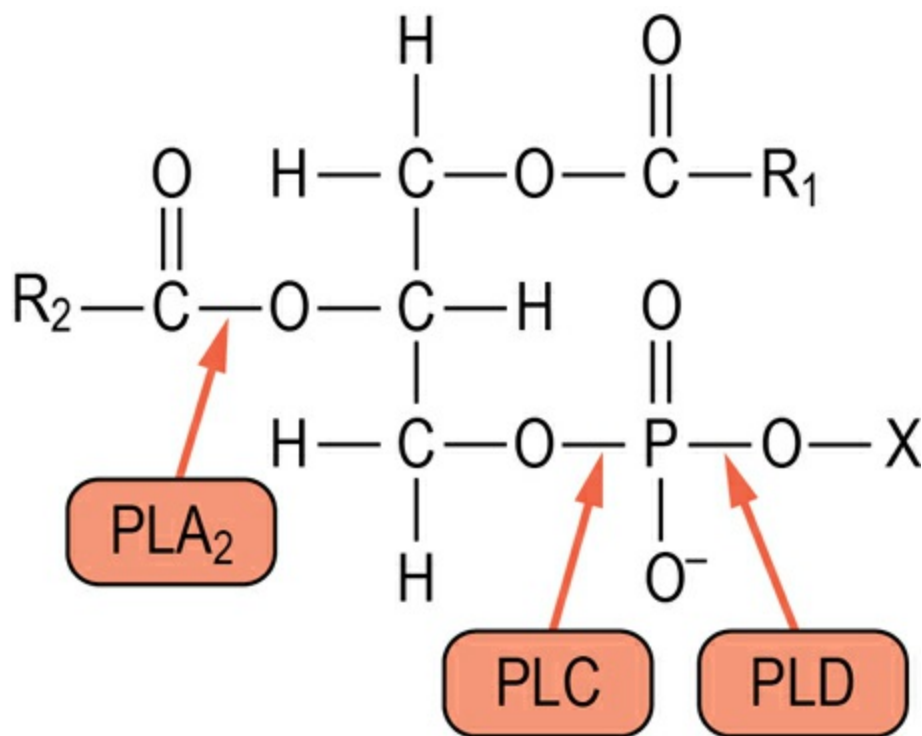


FIG. 25.9 Enlaces sobre los que actúan las fosfolipasas.

La hidrólisis de la fosfatidilcolina o la fosfatidiletanolamina por la fosfolipasa A₂ (PLA₂) da lugar a la producción de lisofosfatidilcolina o lisofosfatidiletanolamina y un ácido graso. La hidrólisis por la fosfolipasa C (PLC) genera DAG y fosfocolina o fosfoetanolamina. La hidrólisis de fosfatidilcolina o de fosfatidiletanolamina por la fosfolipasa D (PLD) da lugar a la producción de ácido fosfatídico y colina o etanolamina. R₁/R₂, cadenas de ácidos grasos; X, colina/etanolamina.

El ácido araquidónico es un segundo mensajero que regula fosfolipasas y proteína cinasas

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos que contiene cuatro enlaces dobles. Se ha demostrado que un aumento en la síntesis de ácido araquidónico regula varias enzimas de señalización, como la PLC y las isoformas convencionales de la PKC. Además, el ácido araquidónico es un intermediario fundamental de la inflamación. El ácido araquidónico es sintetizado por varias enzimas PLA₂, como la PLA₂ citosólica, que está regulada por calcio y por fosforilación de proteínas cinasas y la PLA₂ secretada, que es la responsable principal de las acciones inflamatorias del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico es el precursor de los icosanoides

Como mediador clave de la inflamación, el ácido araquidónico es el precursor principal del grupo de moléculas denominadas **icosanoides**, que comprenden las **prostaglandinas**, las **prostaciclina**s, los **tromboxanos** y los **leucotrienos**. Los icosanoides utilizan GPCR en sus procesos de señalización y poseen una amplia gama de actividades biológicas, como la modulación de la contracción del músculo liso vascular, la agregación plaquetaria, la secreción de ácido gástrico y el equilibrio hidroelectrolítico, además de actuar como mediadores en el dolor y en las respuestas inflamatorias. Las prostaglandinas, las prostaciclina y los tromboxanos se sintetizan en las membranas a partir del ácido araquidónico por la acción sucesiva de varias enzimas, empezando por la ciclooxigenasa (fig. 25.10).

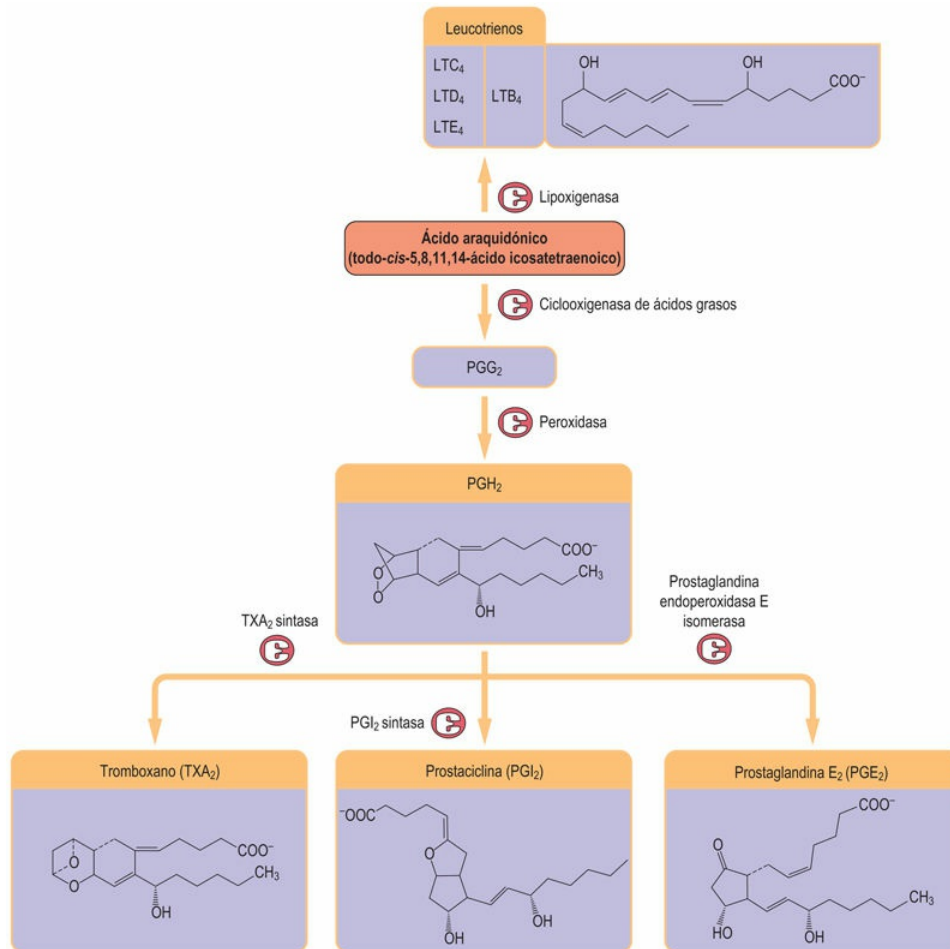


FIG. 25.10 Síntesis de icosanoides.

Los icosanoides derivan fundamentalmente del ácido araquidónico. Los leucotrienos (LT) se sintetizan por la vía dependiente de lipoxigenasa, mientras que las prostaglandinas (PG), las prostaciclinas y los tromboxanos (TX) provienen de las vías dependientes de la ciclooxigenasa.

Aprendizaje activo

1. Comparar y contrastar un receptor de una hormona polipeptídica y de un esteroide.
2. Describir el mecanismo de señalización de las proteínas G.
3. Dar un ejemplo de un receptor con actividad proteína cinasa y enumerar los componentes de su cascada de señalización.
4. Comentar la diversidad de las enzimas fosfolipasas.
5. Describir el mecanismo de finalización de la activación por

AMPc.

Resumen

- Las células responden de forma específica a múltiples señales de su entorno usando módulos de transducción de señales, que incluyen receptores específicos de la membrana de la superficie celular, sistemas efectores de señalización (p. ej., adenilil ciclasa, fosfolipasas, canales iónicos) y proteínas reguladoras (p. ej., proteínas G, proteína cinasas).
- Estos módulos de transducción de señales sirven para detectar, amplificar e integrar diversas señales externas con el objetivo de generar una respuesta celular correcta.
- Los receptores pueden tener una actividad enzimática intrínseca (p. ej., proteína cinasa, proteína fosfatasa, actividad de canales iónicos) o estar acoplados a proteínas que estimulan la generación citosólica de moléculas de bajo peso molecular, denominadas segundos mensajeros (p. ej., AMPc, IP₃, DAG y Ca²⁺), cuyas funciones de señalización están reguladas por proteínas de señalización claves.
- La especificidad de una respuesta concreta puede intensificarse adicionalmente por una amplia gama de actividades de señalización de fosfolipasa disponibles (PLC, PLD y PLA₂), que pueden generar una amplia gama de segundos mensajeros lipídicos.

Lecturas recomendadas

- Fredholm BB, Hökfelt T, Milligan G. G-protein-coupled receptors: An update. *Acta Physiologica*. 2007;190:3–7.
- Halls ML, Cooper DM. Regulation by Ca²⁺-signaling pathways of adenylyl cyclases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011;3:a004143.
- Houslay MD. Underpinning compartmentalized cAMP signaling through targeted cAMP breakdown. *Trends in Biochemical Sciences*. 2010;35:91–100.
- Jastrzebska B. GPCR: G protein complexes: The fundamental signaling assembly. *Amino Acids*. 2013;45:1303–1314.
- Leslie CC. Cytosolic phospholipase A2: Physiological function and role in disease. *Journal of Lipid Research*. 2015;56:1386–1402.
- Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2012;13:383–396.
- Michel T, Vanhoutte PM. Cellular signaling and NO production. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2010;459:807–816.
- Osborne JK, Zaganjor E, Cobb MH. Signal control through Raf: In sickness and in health. *Cell Research*. 2012;22:14–22.
- Parekh AB. Decoding cytosolic Ca²⁺ oscillations. *Trends in Biochemical Sciences*. 2011;36:78–87.
- Smith WL. Nutritionally essential fatty acids and biologically indispensable cyclooxygenases. *Trends in Biochemical Sciences*. 2008;33:27–37.
- Stockert JA, Devi LA. Advancements in therapeutically targeting orphan GPCRs. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:10.

Páginas web de interés

Entorno de conocimientos sobre la transducción de señales en la revista *Science*: www.stke.org

Páginas de biología de Kimball: <http://www.biology-pages.info/C/CellSignaling.html>

Mapas de señalización celular:
<http://www.cellsignal.com/reference/pathway/index.html>

Abreviaturas

Akt Proteína cinasa

AMPc Adenosina monofosfato cíclico

ATF Factor activador de la transcripción

CAM Calmodulina

CMP-PA Citidina monofosfato-ácido fosfatídico

CREB Proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc

DAG Diacilglicerol

EGF Factor de crecimiento epidérmico

Epac Proteínas de intercambio activadas directamente por el AMPc

ERK Cinasas reguladas por señales extracelulares

FADD Dominio de muerte asociado a Fas

FcγR Receptor Fc-γ (receptor para la inmunoglobulina G)

FGF Factor de crecimiento de los fibroblastos

FGFR3 Receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos

GMPc Guanosina monofosfato cíclico

GPCR Receptor acoplado a proteína G

Grb2 Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento

GTPasa Guanosina trifosfatasa

IP₃ Inositol 1,4,5-trisfosfato

IR Receptor de la insulina

IRS Sustrato del receptor de la insulina

ITAM/ITIM Molécula de activación/inhibición del inmunorreceptor de la tirosina

LT Leucotrieno

MEK Proteína cinasa activada por mitógenos

mTORC2 Diana en mamíferos del complejo de la rapamicina 2

NGF Factor de crecimiento nervioso

NO Óxido nítrico

NOS Sintetasa del óxido nítrico

PA Ácido fosfatídico

PDE Fosfodiesterasa

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PDK1 Cinasa 1 dependiente del fosfoinosítido

PG Prostaglandinas

PI3K Fosfatidilinositol 3'-cinasa

PIP₂ Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato

PIP₃ Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato

PK Proteína cinasa: PKA, PKC

PL Fosfolipasa: PLA₂, PLC, PLC-β, PLD

Raf Familia de serina/treonina cinasas

Ras Proteína G monomérica pequeña

Rho GEF Factor de intercambio del nucleótido de guanina GTPasa
Rho

RIP Proteína de interacción con el receptor

Shc Homología Src y proteínas adaptadoras de tipo colágeno

Src Tirosina cinasa

SOS Factor de intercambio de nucleótido de guanina *son of sevenless*

STAT1 Transductor de la señal y activador de la transcripción-1

TRADD Dominio de muerte asociado al receptor del TNF

TRAF Factores asociados al receptor TNF

TX Tromboxanos

VEGF Factor de crecimiento vascular endotelial

CAPÍTULO 26

Neurotransmisores

Simon Pope

Simon J.R. Heales

Resumen

Los neurotransmisores son moléculas que actúan como señales químicas entre las células nerviosas desencadenando una serie de efectos en sus células diana a través de receptores. Cada vez es mayor el número de moléculas que satisfacen los criterios para ser neurotransmisores, y lo mismo podría decirse de una lista creciente de receptores diversos y específicos. También es preciso describir unas moléculas parecidas a los neurotransmisores, como son los neuromoduladores, para poder identificar los mecanismos patológicos y poder desarrollar estrategias farmacológicas novedosas. Aunque se conocen varios trastornos genéticos primarios de neurotransmisores, muchos de ellos con opciones terapéuticas eficaces, cada vez se hace más evidente que la perturbación de vías metabólicas no relacionadas puede ocasionar una desorganización en el metabolismo del neurotransmisor. En este capítulo se describen las diferentes clases de neurotransmisores y cómo interactúan con sus células diana. También se comentan sus efectos sobre el cuerpo, cómo las alteraciones en su señalización pueden ocasionar patologías, y cómo puede usarse terapéuticamente la manipulación farmacológica de sus concentraciones.

Palabras clave

Catecolaminas

Convulsiones

Líquido cefalorraquídeo

Monoaminas

Neurotransmisores

Receptores ionotrópicos

Receptores metabotrópicos

Trastornos del movimiento

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los criterios que se precisan para clasificar una molécula como neurotransmisor.
- Identificar los principales tipos de neurotransmisores y recordar que algunas moléculas tienen propiedades neurotransmisoras, aunque estrictamente no se puedan clasificar como tales.

- Explicar cómo se generan los potenciales de acción, distinguir que los neurotransmisores pueden ser excitadores o inhibidores y resumir el proceso por el que el neurotransmisor es liberado desde la célula presináptica.
 - Describir los diferentes receptores de neurotransmisores y su modo de acción general.
 - Describir las principales vías bioquímicas para la síntesis y degradación de los neurotransmisores.
 - Identificar algunos trastornos clínicos originados por una alteración del metabolismo de los neurotransmisores.
-

Introducción

Los neurotransmisores son moléculas que actúan a modo de señales químicas entre las células nerviosas

Las células nerviosas se comunican entre sí y con los tejidos diana secretando una serie de mensajeros químicos denominados neurotransmisores. En este capítulo se describen las diversas clases de neurotransmisores y cómo interactúan con sus células diana. Se comentan sus efectos sobre el organismo, de qué forma las alteraciones en su señalización pueden originar enfermedades y cómo puede aplicarse terapéuticamente la manipulación farmacológica de sus concentraciones. Para que una molécula pueda definirse como neurotransmisor debe cumplir una serie de criterios:

- La síntesis de la molécula tiene lugar en el interior de la neurona (es decir, que todas las enzimas biosintéticas, sustratos, cofactores, etc., deben estar presentes para la síntesis *de novo*).
- La molécula se almacena en la terminación nerviosa antes de su liberación (p. ej., en las vesículas sinápticas).
- La liberación de la molécula desde el terminal presináptico tiene lugar como respuesta a un estímulo apropiado, como un potencial de acción.
- Existe unión y reconocimiento de la presunta molécula neurotransmisora sobre la célula diana postsináptica.
- Existen mecanismos para la inactivación y finalización de la actividad biológica del neurotransmisor.

El cumplimiento riguroso de estos criterios significa que algunas moléculas que intervienen en la comunicación entre neuronas no se clasifican como neurotransmisores en un sentido estricto. Así, el óxido nítrico (NO), la adenosina, los neuroesteroides y las poliaminas, entre otros, se denominan a menudo **neuromoduladores** en lugar de

neurotransmisores.

En la [tabla 26.1](#) aparece una **clasificación de los neurotransmisores** basada en su composición química. Numerosos neurotransmisores derivan de componentes sencillos, como los aminoácidos ([tabla 26.2](#)), aunque ahora se reconoce que los péptidos también son sumamente importantes. Los principales neurotransmisores del sistema nervioso periférico son la noradrenalina y la acetilcolina (ACh) ([fig. 26.1](#)).

Tabla 26.1

Clasificación de los neurotransmisores

Grupo	Ejemplos
Aminas	Acetilcolina (ACh), noradrenalina, adrenalina, dopamina, 5-HT
Aminoácidos	Glutamato, GABA
Purinas	ATP, adenosina
Gases	Óxido nítrico
Péptidos	Endorfinas, taquicininas, muchos otros

5-HT, 5-hidroxitriptamina o serotonina; GABA, ácido γ -aminobutírico.

Los neurotransmisores se clasifican de varias formas. El esquema mostrado se basa en similitudes químicas. Todos, salvo los péptidos, se sintetizan en las terminaciones nerviosas y se almacenan en vesículas; los péptidos se sintetizan en el soma neuronal y son transportados a lo largo del axón.

Tabla 26.2

Neurotransmisores de bajo peso molecular

Compuesto	Precursor	Lugar de producción
Aminoácidos		
Glutamato		Sistema nervioso central (SNC)
Aspartato		SNC
Glicina		Médula espinal
Derivados de aminoácidos		
GABA	Glutamato	SNC
Histamina	Histidina	Hipotálamo
Noradrenalina	Tirosina	Nervios simpáticos, SNC
Adrenalina	Tirosina	Médula suprarrenal, unos pocos nervios del SNC
Dopamina	Tirosina	SNC
Serotonina	Triptófano	SNC, células enterocromafines intestinales, nervios entéricos

Derivados de purinas

ATP		Nervios sensitivos, entéricos y simpáticos
Adenosina	ATP	SNC, nervios periféricos

Gases

Óxido nítrico	Arginina	Aparato genitourinario, SNC
---------------	----------	-----------------------------

Otros

ACh	Colina	Nervios parasimpáticos, SNC
-----	--------	-----------------------------

Numerosos neurotransmisores son compuestos sencillos y de bajo peso, derivados a menudo de aminoácidos comunes.

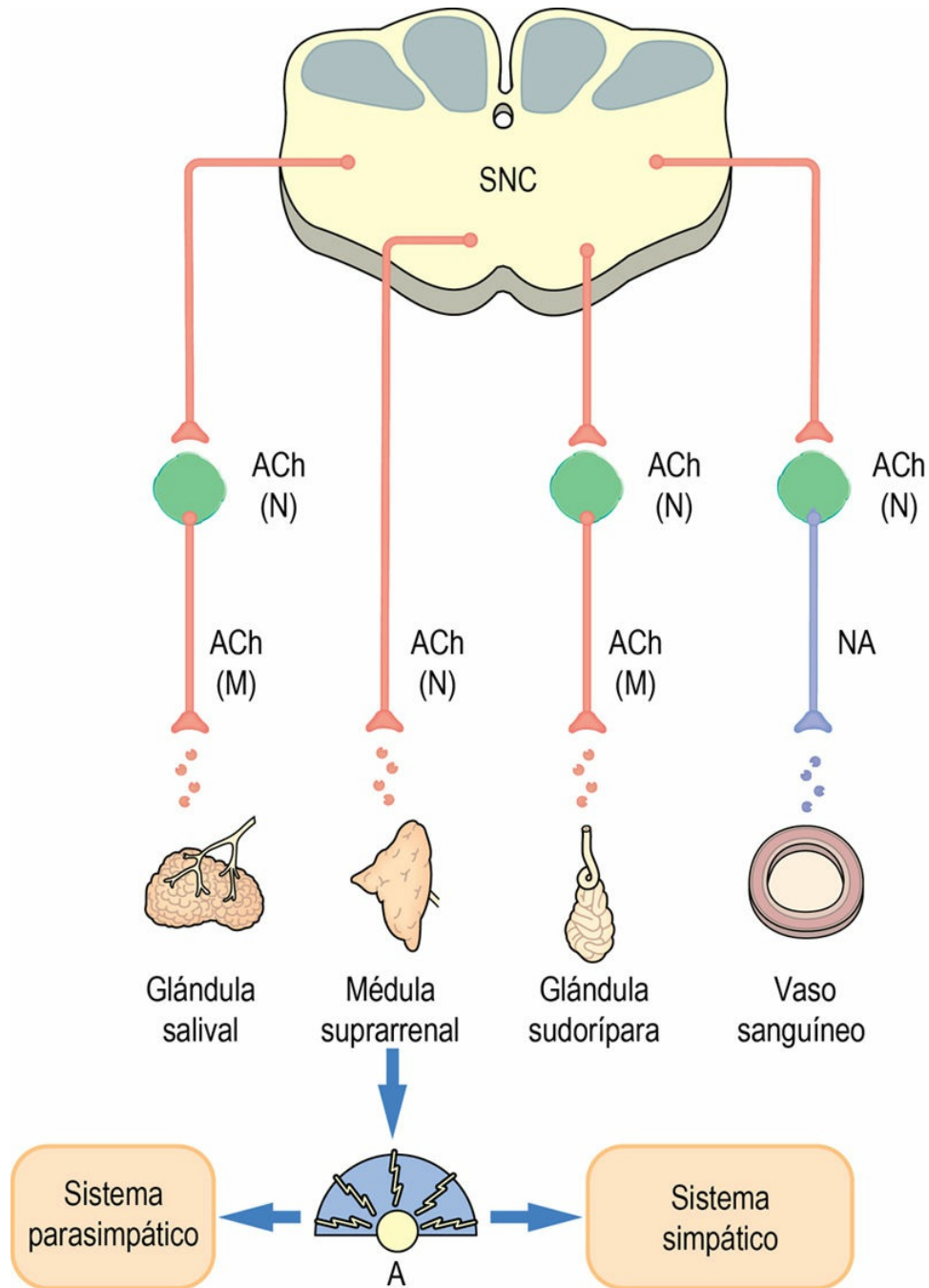


FIG. 26.1 Transmisores del sistema nervioso autónomo. Las catecolaminas y la acetilcolina (ACh)

son los transmisores del sistema nervioso **simpático** y **parasimpático**.

Todos los nervios preganglionares liberan ACh, que se une a los **receptores nicotínicos (N)**. La mayoría de los nervios simpáticos **posganglionares** liberan noradrenalina (NA), mientras que los nervios parasimpáticos posganglionares liberan ACh, que actúa en los **receptores muscarínicos (M)**. Las glándulas suprarrenales liberan adrenalina (**A**). Las motoneuronas liberan ACh, que actúa en receptores nicotínicos.

En un mismo nervio se pueden encontrar varios neurotransmisores

Un antiguo dogma de la función nerviosa afirmaba que cada nervio contenía un transmisor. Actualmente este concepto se considera excesivamente simplista, puesto que se ha comprobado que lo normal es la combinación de transmisores. El patrón que siguen los transmisores celulares puede caracterizar un papel funcional particular, pero los detalles de este no se han conseguido determinar todavía. Es frecuente la presencia mayoritaria de un transmisor de bajo peso molecular, como una amina, junto con varios péptidos, un aminoácido y una purina. En ocasiones puede existir más de un posible neurotransmisor en una vesícula en concreto, como parece ser el caso del adenosina trifosfato (ATP) y de la noradrenalina en los nervios simpáticos. A veces, la intensidad de la estimulación puede controlar la liberación del transmisor, como ocurre con los péptidos, que a menudo requieren niveles de estimulación muy altos. Además, diferentes transmisores pueden tener escalas de tiempo de acción diferentes. Un buen ejemplo de ello son los nervios simpáticos: se cree que el ATP produce su excitación rápida, mientras que la noradrenalina y el neuropéptido neuromodulador Y (NPY) dan lugar a una fase de acción más lenta. En algunos tejidos, el NPY es capaz por sí mismo de producir una excitación muy lenta.

Neurotransmisión

Los potenciales de acción se deben a cambios de flujos iónicos a través de las membranas celulares

La señal transmitida por una célula nerviosa refleja un cambio brusco en la diferencia de potencial eléctrico de la membrana celular. La diferencia de **potencial de reposo** normal es de unos pocos milivoltios, con el **interior de la célula cargado negativamente**, y se debe a un desequilibrio de los iones a través de la membrana plasmática: la concentración de iones K^+ es mucho mayor en el interior celular que en el exterior de la célula, mientras que con los iones de Na^+ ocurre lo contrario. Esta diferencia está mantenida por la acción de la **Na^+/K^+ -ATPasa** (v. [cap. 35](#)). Solamente los iones para los cuales es permeable la membrana celular pueden afectar al potencial, ya que pueden alcanzar un equilibrio electroquímico dinámico bajo las influencias combinadas de las diferencias de concentración y de voltaje. La membrana de todas las células en reposo es comparativamente permeable al K^+ , debido a la presencia de unos canales de K^+ independientes del voltaje (de pérdida), por lo cual este ion controla en gran medida el potencial de reposo.

El cambio de voltaje que lleva al potencial de reposo desde el voltaje negativo normal hacia el cero se conoce como despolarización, mientras que el proceso que incrementa el potencial negativo se conoce como hiperpolarización

Hasta el momento, este es el esquema para todas las células. Sin embargo, las células nerviosas poseen canales de sodio dependientes del voltaje que se abren con mucha rapidez cuando se aplica un cambio de voltaje despolarizante. Cuando se abren, permiten el paso al interior de una gran cantidad de iones Na^+ procedentes del medio

extracelular (fig. 26.2), que cambian el potencial de reposo y llevan el potencial de membrana a valores positivos. Esta inversión del voltaje es el **potencial de acción**. Casi inmediatamente después, los canales de sodio se cierran y entonces se abren los llamados canales de potasio tardíos. De esta manera se restaura el equilibrio normal en reposo de los iones a través de la membrana celular y, transcurrido un período refractario breve, la célula puede conducir otro potencial de acción. Mientras tanto, el potencial de acción se ha transmitido mediante conductancia eléctrica al segmento siguiente de la membrana del nervio, y comienza un nuevo ciclo completo.

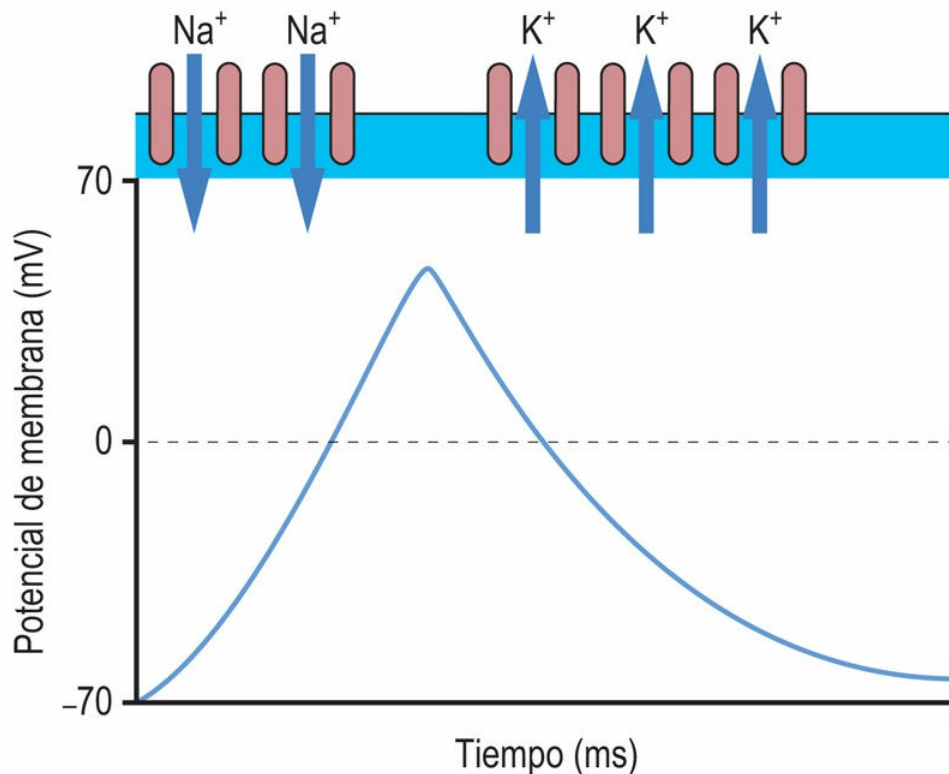


FIG. 26.2 Generación de un potencial de acción.

El potencial de acción se forma de la manera siguiente: al principio del potencial de acción, la membrana se encuentra en su potencial de reposo, alrededor de -70 mV, mantenido por los canales de K^+ independientes de voltaje. Cuando se inicia un impulso por la señal de un neurotransmisor, se abren los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Esto permite la entrada de iones Na^+ que alteran el potencial de membrana, el cual alcanza valores positivos. Entonces, los canales

de Na^+ se cierran y otros canales de K^+ , llamados canales rectificadores retardados, se abren para restaurar el equilibrio iónico inicial y el potencial de membrana negativo.

Los neurotransmisores modifican la actividad de varios canales iónicos para provocar cambios en el potencial de membrana

Los neurotransmisores **excitadores** causan un cambio **despolarizante** del voltaje, en cuyo caso es más probable que tenga lugar un potencial de acción. Por el contrario, los transmisores **inhibidores** **hiperpolarizan** la membrana, lo que disminuye la probabilidad de que se produzca el potencial de acción.

Los neurotransmisores actúan en las sinapsis

Los neurotransmisores se liberan en el espacio que existe entre las células en un área especializada conocida como sinapsis (fig. 26.3). En el caso más sencillo, desde la membrana presináptica difunden al espacio o hendidura sináptica y se unen a receptores de la membrana postsináptica. Sin embargo, muchas neuronas, especialmente las que contienen aminas, poseen unas varicosidades a lo largo del axón que contienen transmisor. Puede suceder que estas varicosidades no tengan cerca ninguna célula vecina y de esta manera el neurotransmisor que liberan puede afectar a muchas neuronas. Los nervios que inervan la musculatura lisa suelen ser de esta clase.

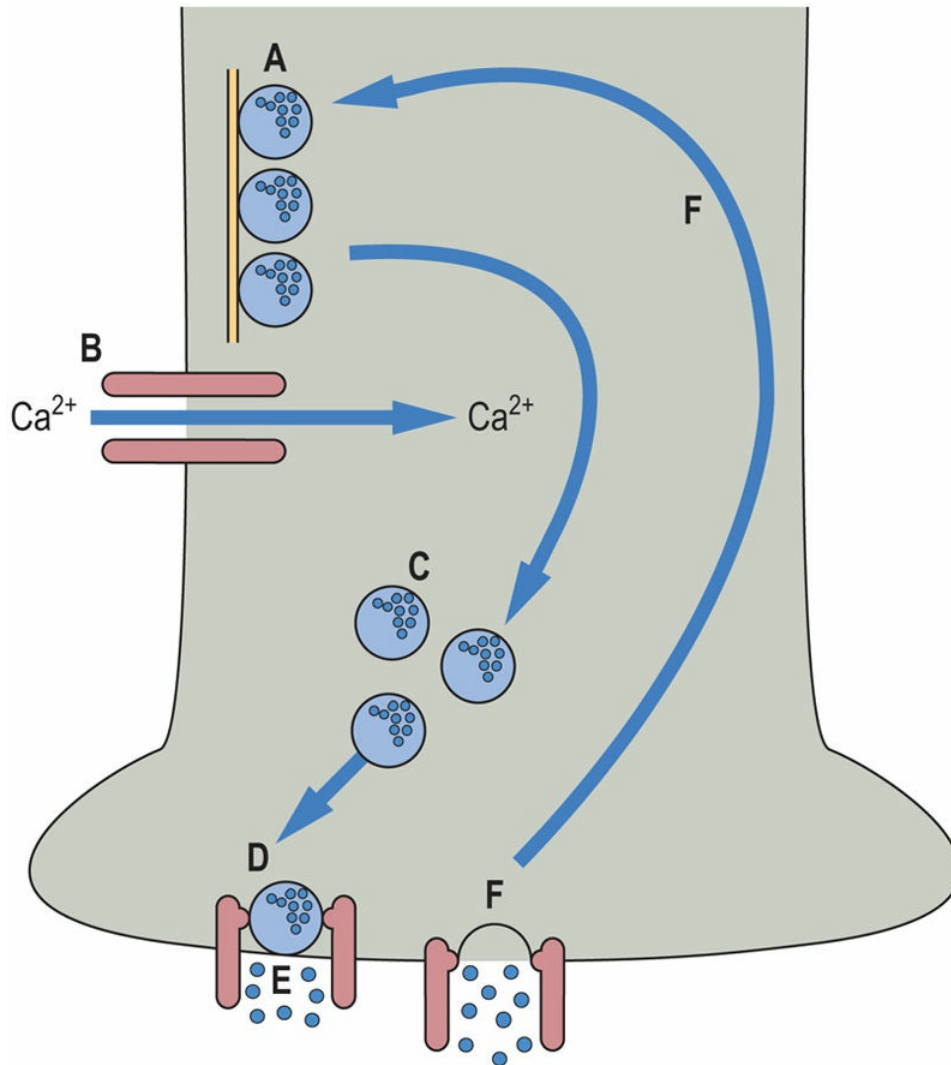


FIG. 26.3 Liberación de neurotransmisores.

Los neurotransmisores se liberan a partir de las vesículas en la membrana sináptica. (A) En estado de reposo, las vesículas están unidas a los microtúbulos. (B) Cuando llega un potencial de acción, se abren canales de calcio. (C) Las vesículas se desplazan hacia la membrana plasmática y a continuación (D) se unen a un complejo de proteínas de atraque. (E) Se libera el neurotransmisor y (F) se reciclan las vesículas.

Cuando el potencial de acción llega al extremo del axón, el cambio de voltaje abre los canales de calcio. La entrada de calcio es esencial para la movilización de las vesículas que contienen el transmisor y para su fusión final con la membrana sináptica y su liberación a través de ella.

Como los transmisores se liberan desde las vesículas, los impulsos

llegan a la célula postsináptica en paquetes individuales o «cuantos». En las uniones neuromusculares entre los nervios y las células musculares esqueléticas, numerosas vesículas descargan a la vez y, por tanto, un único impulso puede ser suficiente para estimular la contracción de la célula muscular. Sin embargo, el número de vesículas liberadas en las sinapsis entre neuronas es mucho más pequeño y, en consecuencia, la célula receptora se estimulará solamente si la suma algebraica total de todos los estímulos, positivos y negativos, excede su umbral. Como en el cerebro cada célula recibe aferencias procedentes de un considerable número de neuronas, lógicamente existe una mayor capacidad de control refinado de las respuestas en el sistema nervioso central (SNC) que en la unión neuromuscular.

Receptores

Los neurotransmisores actúan mediante la unión a receptores específicos y abriendo o cerrando canales iónicos

Existen varios mecanismos a través de los cuales los receptores de neurotransmisores excitadores pueden provocar la propagación de un potencial de acción en la neurona postsináptica. Directa o indirectamente provocan cambios en el flujo de iones que atraviesan la membrana, hasta que el potencial alcanza el punto crítico, o umbral, para que se inicie un potencial de acción. Los receptores que controlan directamente la abertura de un canal de iones se llaman **ionotrópicos**, mientras que los receptores **metabotrópicos** causan cambios en los sistemas de segundos mensajeros que, a su vez, alteran la función de canales que están separados del receptor.

Receptores ionotrópicos (canales iónicos)

Los receptores ionotrópicos contienen un canal iónico en su estructura (fig. 26.4; v. también cap. 4). Como ejemplos tenemos el **receptor nicotínico de la ACh** y algunos receptores del glutamato y del **ácido**

γ -aminobutírico (GABA). Se trata de proteínas transmembrana con varias subunidades, normalmente cinco, que rodean un poro que atraviesa la membrana. Cada subunidad tiene cuatro regiones transmembrana. Cuando se une el ligando, tiene lugar un cambio en la estructura tridimensional del complejo que permite el flujo de iones a su través. El efecto sobre el potencial de membrana depende de qué iones concretos pasen por este canal: el receptor nicotínico de ACh es comparativamente inespecífico para el sodio y el potasio, y causa despolarización, mientras que el receptor GABA_A es un canal de cloruro y causa hiperpolarización.

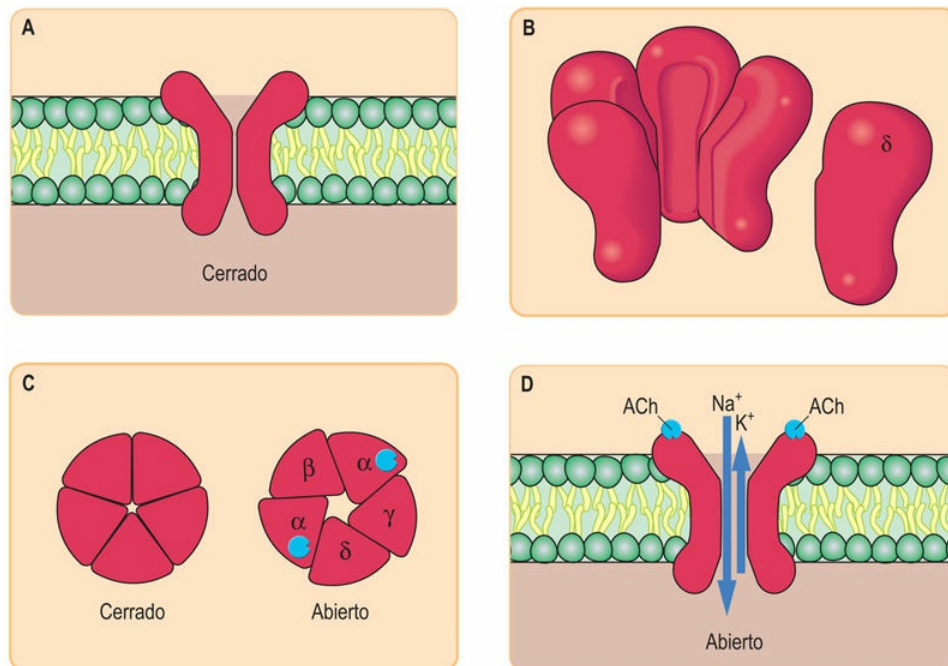


FIG. 26.4 Mecanismo de acción de los receptores ionotrópicos. Los receptores ionotrópicos abren directamente canales iónicos (de hecho, ellos mismos son canales). El ejemplo mejor estudiado es el receptor nicotínico de ACh, que es una proteína transmembrana (A) con cinco subunidades no idénticas (B), cada una de las cuales atraviesa completamente la membrana. Las subunidades rodean un poro (C) que permite selectivamente el paso de determinados iones a su través cuando se abre por un ligando (D).

Receptores metabotrópicos

Todos los receptores metabotrópicos conocidos están acoplados a proteínas G

Los receptores metabotrópicos están acoplados a las vías de segundos mensajeros y actúan más lentamente que los receptores ionotrópicos. Todos los receptores metabotrópicos conocidos están acoplados a **proteínas G** (v. [cap. 25](#)) y, al igual que los receptores de hormonas, tienen siete regiones transmembrana. En general se acoplan con la adenilil ciclasa, alterando la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), o con la vía del fosfatidilinositol, que altera el flujo de calcio. Los canales iónicos, que son entidades moleculares distintas del receptor, quedan entonces normalmente modificados por fosforilación. Por ejemplo, el receptor β -adrenérgico, que responde a la adrenalina y a la noradrenalina (v. [cap. 25](#)), provoca un aumento del AMPC, el cual estimula una cinasa que fosforila y activa un canal de calcio. Algunas clases de receptores muscarínicos de ACh tienen efectos semejantes sobre los canales de K^+ .

Regulación de los neurotransmisores

La acción de los transmisores debe detenerse eliminándolos de la hendidura sináptica

Cuando los transmisores han cumplido su función, deben ser eliminados del espacio sináptico. Probablemente, la difusión simple es el principal mecanismo de eliminación de los neuropéptidos. Enzimas, como la **acetilcolinesterasa**, que escinde la ACh, se encargan de destruir cualquier resto de este transmisor. Los transmisores sobrantes también pueden ser recaptados hacia la neurona presináptica para reutilizarlos, siendo esta la principal vía de eliminación de catecolaminas y aminoácidos. Interferencias en los mecanismos de recaptación aumentan la concentración del transmisor en el espacio sináptico y, en ocasiones, esto tiene consecuencias terapéuticas útiles.

Las concentraciones de los neurotransmisores se pueden manipular

Los efectos de los neurotransmisores pueden alterarse variando sus concentraciones efectivas o el número de receptores. Las concentraciones pueden variarse:

- Cambiando la velocidad de síntesis;
- alterando la velocidad de liberación en la sinapsis;
- bloqueando la recaptación, o
- bloqueando la degradación.

Los cambios en el número de receptores pueden estar implicados en las adaptaciones a largo plazo que tienen lugar en respuesta a la administración de fármacos.

Clases de neurotransmisores

Aminoácidos

Ha resultado especialmente difícil demostrar que los aminoácidos son verdaderos neurotransmisores; por sus variadas funciones metabólicas están presentes en concentraciones altas y, por consiguiente, la simple medición de sus concentraciones no suponía una prueba concluyente. Estudios farmacológicos de respuestas a diferentes análogos de aminoácidos, así como la clonación de sus receptores específicos, proporcionaron la prueba concluyente.

Glutamato

El glutamato es el transmisor excitador más importante en el SNC

Actúa sobre receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Desde un punto de vista clínico, el receptor caracterizado *in vitro* mediante la unión de **N-metil-D-aspartato (NMDA)** es especialmente importante (fig. 26.5).

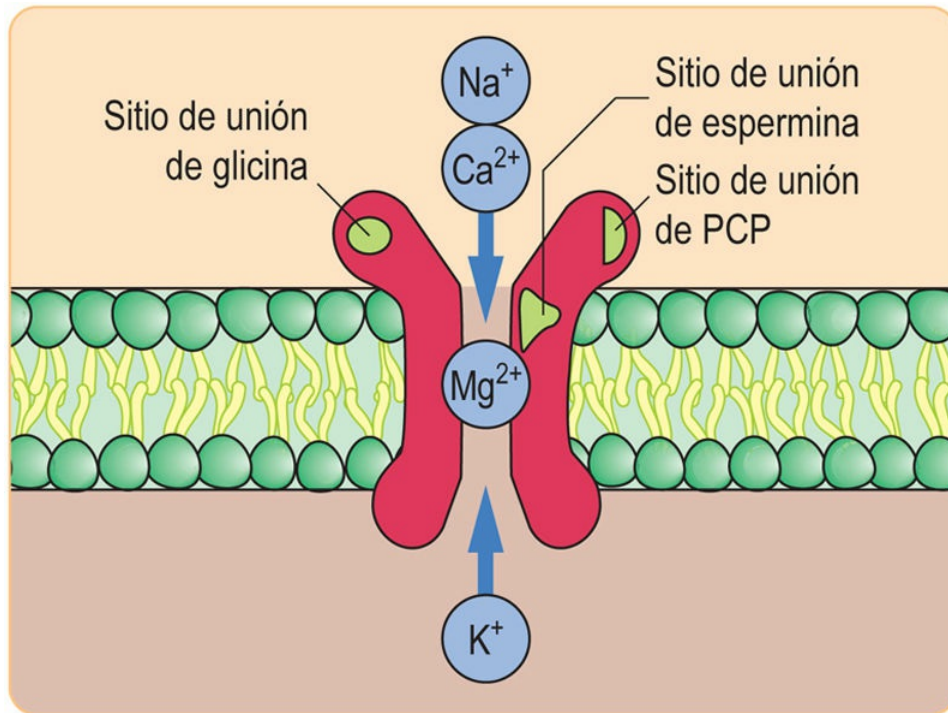


FIG. 26.5 El receptor NMDA de glutamato.

El receptor de glutamato que se une a *N*-metil-D-aspartato (NMDA) es complejo. Clínicamente es un receptor importante porque puede dañar las neuronas después de un ictus (excitotoxicidad). Contiene varios sitios de unión para moduladores, por lo que es posible desarrollar fármacos que alteren esta función. La glicina es un cofactor obligatorio, así como algunas poliaminas, como la espermina. El magnesio bloquea fisiológicamente el canal a valores de reposo del potencial de membrana, de forma que el canal se abre solamente cuando la célula es parcialmente despolarizada por un estímulo independiente. Así, la estimulación del receptor NMDA prolonga la excitación. Este receptor se une también a la fenciclidina (PCP). Como esta droga adictiva puede causar síntomas psicóticos, es posible que la disfunción de las vías que implican a los receptores NMDA desencadene algunos síntomas de esquizofrenia.

El hipocampo (fig. 26.6) es un área del sistema límbico cerebral que interviene en las emociones y la memoria. Algunas vías sinápticas se vuelven más activas cuando se estimulan crónicamente, fenómeno conocido como potenciación a largo plazo. Esto podría representar un modelo de la forma en que se establece la memoria, y para ello se requiere la activación del receptor NMDA con la consiguiente entrada de calcio.

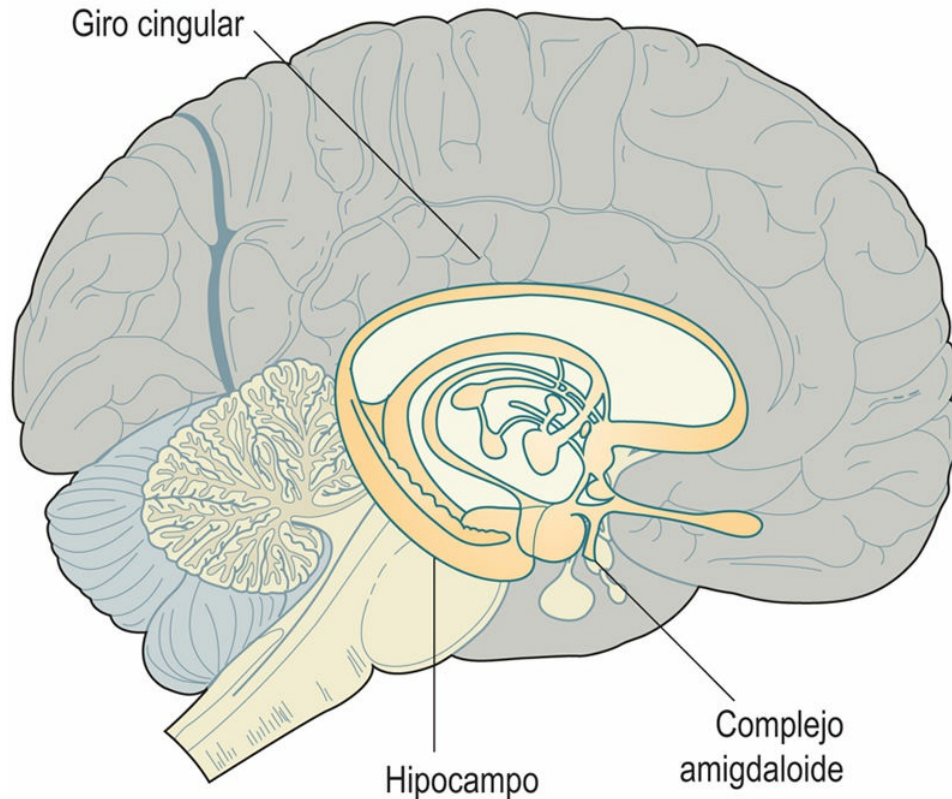


FIG. 26.6 Sistema límbico.

El sistema límbico del cerebro está relacionado con las emociones y la memoria. Consta de varias áreas que rodean al tronco encefálico superior, incluido el hipocampo, el complejo amigdalóide y el giro cingular. La eliminación del hipocampo previene el establecimiento de la memoria reciente, mientras que para la emoción del miedo se necesita una función amigdalóide intacta.

El glutamato se recicla mediante transportadores de alta afinidad que lo captan hacia el interior de neuronas y células gliales. Las células gliales lo convierten en glutamina, que difunde a su vez de vuelta hacia las neuronas. La glutaminasa mitocondrial en las neuronas regenera el glutamato para su reutilización.

Glutamato y excitotoxicidad

La concentración extracelular de glutamato aumenta después de los **traumatismos** y los **ictus**, durante las convulsiones intensas y en algunas enfermedades orgánicas del cerebro, como la **corea de Huntington**, la **demencia relacionada con el SIDA** y la **enfermedad de Parkinson**. Esto se debe a la liberación de glutamato desde las

células dañadas y a las perturbaciones de las vías de captación del glutamato.

El exceso de glutamato es tóxico para las células nerviosas

La activación del receptor NMDA permite que el calcio entre en la célula. Esto activa varias proteasas que, a su vez, inician la vía de la muerte celular programada o **apoptosis** (v. [cap. 28](#)). De igual manera pueden existir cambios en otros receptores ionotrópicos de glutamato que provoquen también una entrada aberrante de calcio. La captación de iones sodio también está implicada y es la causa del edema celular. Igualmente, la activación de los receptores NMDA aumenta la producción de óxido nítrico, que a su vez puede ser tóxico. La muerte celular en algunos modelos experimentales de excitotoxicidad puede evitarse mediante inhibidores de la producción de óxido nítrico, aunque el mecanismo de la toxicidad no está claro.

Se ha intentado desarrollar fármacos para inhibir la activación por NMDA y suprimir la excitotoxicidad. La meta es lograr que los daños secundarios al ictus puedan limitarse o incluso invertirse. Por desgracia, muchos de estos fármacos tienen efectos secundarios porque se unen al lugar de unión de la fenciclidina y tienen efectos psicológicos desagradables, como paranoia y delirios.

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es sintetizado a partir del glutamato por la glutamato descarboxilasa

El GABA es el transmisor inhibitor más importante del cerebro ([fig. 26.7](#)). Se conocen dos receptores de GABA: el receptor GABA_A es ionotrópico y el receptor GABA_B es metabotrópico. El receptor GABA_A consta de cinco subunidades que provienen de varias familias de genes, dando una cantidad enorme de receptores potenciales con diferentes afinidades por el ligando. Este receptor es la diana de varios fármacos útiles. Las **benzodiazepinas** se unen a él y potencian la

respuesta al GABA endógeno; estos fármacos reducen la ansiedad y provocan también relajación muscular. Los **barbitúricos** también se unen al receptor y lo estimulan directamente en ausencia de GABA; debido a esta independencia de un ligando endógeno, su sobredosificación es más probable que genere efectos secundarios tóxicos.

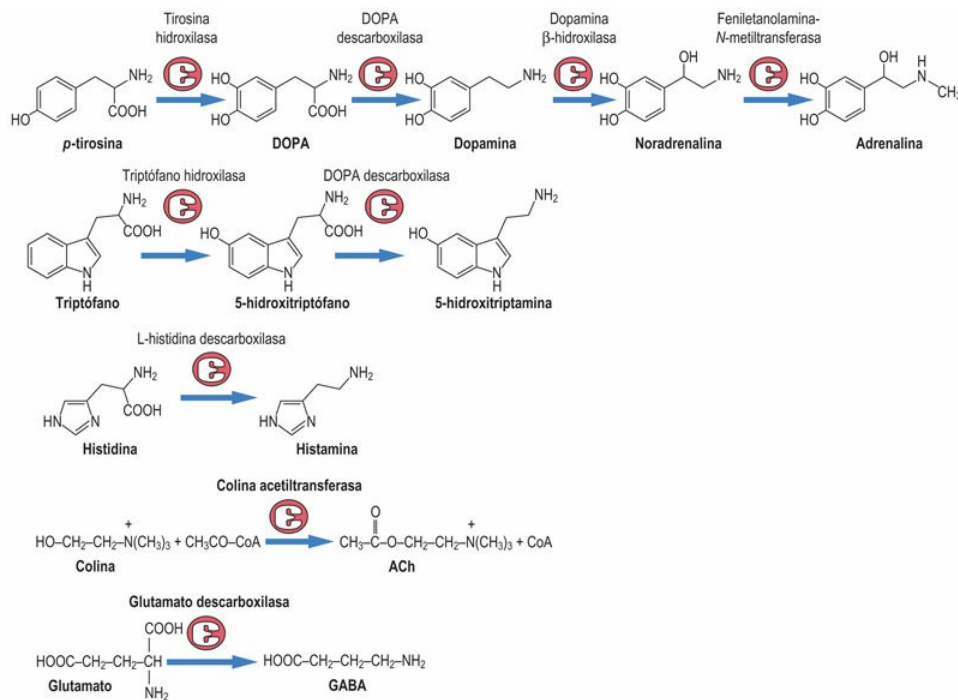


FIG. 26.7 Síntesis de neurotransmisores y sus precursores. El aminoácido tirosina es el precursor de dopamina, noradrenalina y adrenalina. El triptófano es el precursor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la histamina procede del aminoácido histidina. La colina, un aminoalcohol, es la precursora de la acetilcolina, mientras que un aminoácido, el ácido glutámico, es el precursor del GABA. Obsérvese que la DOPA descarboxilasa se conoce también como descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (AADC).



Conceptos avanzados

Encefalopatía por glicina

La glicina actúa como un neurotransmisor inhibitor en la médula

espinal y en el tronco encefálico, pero también ejerce efectos excitadores sobre la corteza. Las concentraciones de glicina son reguladas por un sistema de escisión de glicina (GCS), un complejo de cuatro proteínas que degradan la glicina a amoníaco y dióxido de carbono. El GCS está presente en valores altos en el hígado, el cerebro y el tejido placentario. Los defectos en este sistema desencadenan un aumento de las concentraciones de glicina en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR) y provocan la denominada encefalopatía por glicina, conocida también como hiperglicinemia no cetósica (NKH). En esta encefalopatía, las concentraciones de glicina en el LCR están desproporcionadamente elevadas en relación con las del plasma y parece que su fisiopatología se debe fundamentalmente a los efectos de la hiperglicinemia en el cerebro. La encefalopatía por glicina se manifiesta normalmente con síntomas neurológicos consistentes en hipotonía, crisis comiciales, retraso mental y malformaciones cerebrales. Suele ser una enfermedad grave de inicio precoz de mal pronóstico, si bien existen fenotipos de comienzo más tardío y más leves en función de la mutación concreta. Actualmente no existe ninguna medicación eficaz.

Glicina

La glicina se encuentra principalmente en las interneuronas inhibitorias de la médula espinal, donde bloquea los impulsos descendentes hacia las motoneuronas que estimulan el músculo esquelético. El receptor de glicina de las motoneuronas es ionotrópico y se bloquea por estricnina; en este caso, los impulsos motores pueden pasar sin control negativo, lo que explica la rigidez y las convulsiones provocadas por esta toxina.

Catecolaminas

La adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, conocidas como catecolaminas, derivan del aminoácido tirosina (v. [fig. 26.7](#)). Junto con otros compuestos que contienen grupos amino, como la serotonina, también se las denomina **aminas biogénicas**. Los nervios que liberan

catecolaminas tienen varicosidades a lo largo del axón en vez de una única área de liberación en su extremo. El transmisor se libera por las varicosidades y difunde por el espacio extracelular hasta que encuentra un receptor, consiguiendo de esta manera abarcar una extensa zona de tejido. Se cree que estos compuestos tienen un efecto modulador general sobre algunas funciones globales del cerebro, como los estados de ánimo y la alerta.

Noradrenalina y adrenalina

La noradrenalina (conocida también como norepinefrina) es uno de los transmisores principales del sistema nervioso simpático

Los nervios simpáticos se originan en la médula espinal y se dirigen a los ganglios situados junto a ella, desde donde los nervios posganglionares se dirigen hacia sus tejidos diana. La noradrenalina (v. [figs. 26.1](#) y [26.7](#)) es el transmisor de estos nervios posganglionares, mientras que el transmisor en los ganglios intermedios es la ACh. La estimulación de estos nervios es la responsable de algunas características de la respuesta de «lucha o huida», como la estimulación de la frecuencia cardíaca, la sudoración, la vasoconstricción cutánea y la broncodilatación.

En el SNC también existen neuronas que contienen noradrenalina, sobre todo en el tronco encefálico ([fig. 26.8](#)). Sus axones se extienden en un entramado amplio por toda la corteza y modifican el estado global de atención y vigilia. Los efectos estimuladores de las **anfetaminas** se deben a su gran semejanza química con las catecolaminas.

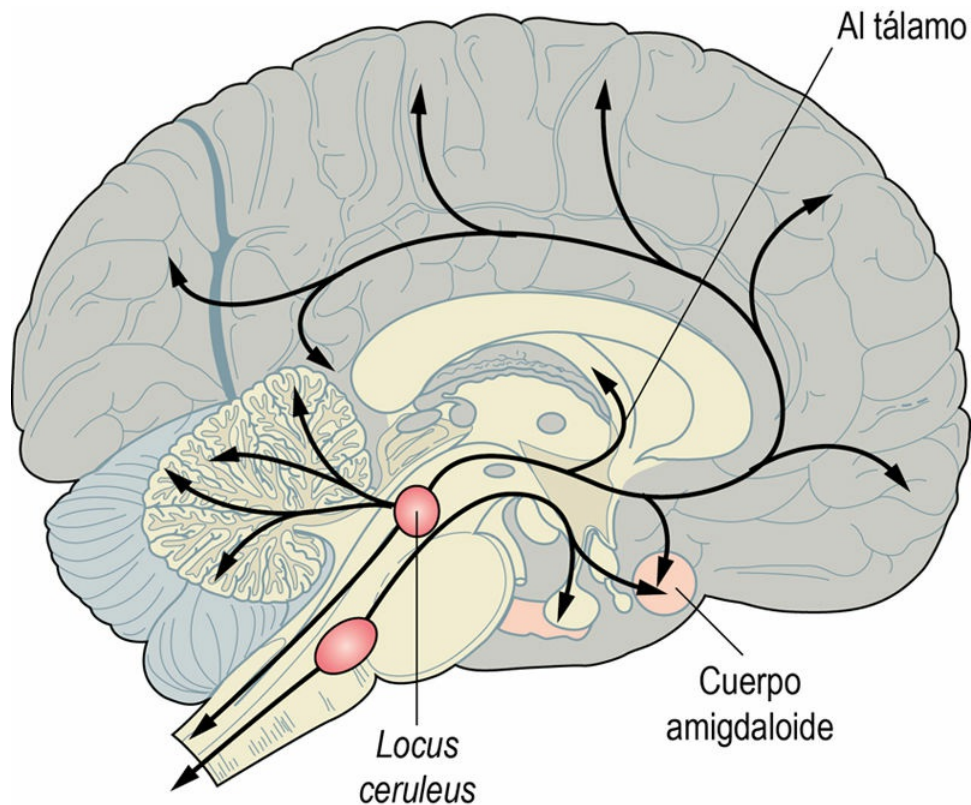


FIG. 26.8 Neuronas noradrenérgicas en el sistema nervioso central (SNC).

Las neuronas que contienen noradrenalina se originan en el *locus ceruleus* del tronco encefálico y se distribuyen por toda la corteza.



Conceptos clínicos

Varón con cefalea intensa e hipertensión

Un varón de 50 años sufría depresión desde hacía algunos años. Se le trató con tranilcipromina, un inhibidor de las monoaminooxidasas tipos A y B. Desarrolló un intenso dolor de cabeza y la presión arterial subió hasta 200/110 mmHg. El único dato destacable fue que la noche anterior había acudido a una fiesta en la que comió canapés de queso y bebió algunas copas de vino tinto.

Comentario

El paciente estaba experimentando una crisis hipertensiva causada por una interacción entre el alimento que había ingerido y el fármaco

que tomaba, un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO). Este fármaco inhibe la principal enzima que cataboliza las catecolaminas. Varios alimentos, entre los que se incluye el queso, los arenques en salazón y el vino tinto, contienen una amina llamada tiramina, cuya estructura es semejante a la de las aminas transmisoras naturales y que también son catabolizadas por la MAO. Si esta enzima no funciona, las concentraciones de tiramina aumentan y empieza a actuar como neurotransmisor, lo que puede causar la crisis hipertensiva que sufrió este paciente.

La adrenalina (conocida también como epinefrina) se produce en la médula suprarrenal bajo la influencia de nervios que contienen ACh, análogos a los nervios preganglionares simpáticos

La adrenalina es más activa que la noradrenalina en el pulmón y el corazón, reconduce la sangre desde la piel al músculo esquelético y posee efectos estimuladores importantes sobre el metabolismo del glucógeno en el hígado. En respuesta a la adrenalina se libera súbitamente una cantidad extra de glucosa para el músculo, y el corazón y los pulmones funcionan a mayor rendimiento para bombear oxígeno a la circulación, quedando el cuerpo preparado para correr o para defenderse (v. [cap. 31](#)). No obstante, la adrenalina no es esencial para la vida, ya que es posible reseca la médula suprarrenal sin consecuencias graves.

Los receptores para noradrenalina y adrenalina se denominan **adrenorreceptores**. Se dividen en clases y subclases de receptores α y β según su farmacología. La adrenalina actúa sobre todas las clases de receptores, mientras que la noradrenalina es más específica para los receptores α . Los **β -bloqueantes**, como el atenolol, se utilizan para tratar la **hipertensión** y el dolor torácico (angina) en la **cardiopatía isquémica**, ya que antagonizan los efectos estimuladores de las catecolaminas sobre el corazón. Los **α -bloqueantes inespecíficos** tienen aplicaciones limitadas, aunque los α_1 -bloqueantes más específicos, como la prazosina, y los α_2 -bloqueantes, como la

clonidina, pueden usarse para tratar la **hipertensión**. Ciertas subclases de receptores β pueden encontrarse en tejidos concretos; por ejemplo, el receptor β_2 está presente en el pulmón y las vías respiratorias y los **agonistas de los receptores β_2** , como el **salbutamol**, pueden utilizarse para dilatar los bronquios en casos de asma sin estimular los receptores β_1 del corazón.

La noradrenalina es captada por las células mediante un transportador de alta afinidad y se cataboliza por la monoaminoxidasa (MAO). La oxidación posterior y la metilación por parte de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) convierten los productos a **metanefrinas** y **ácido vanililmandélico (ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico)** (fig. 26.9), que pueden medirse en la orina y servir de índices de la función de la médula suprarrenal. Su concentración es especialmente elevada en los pacientes con un tumor de la médula suprarrenal conocido como feocromocitoma. Este tumor provoca hipertensión por la acción vasoconstrictora de las catecolaminas que produce.

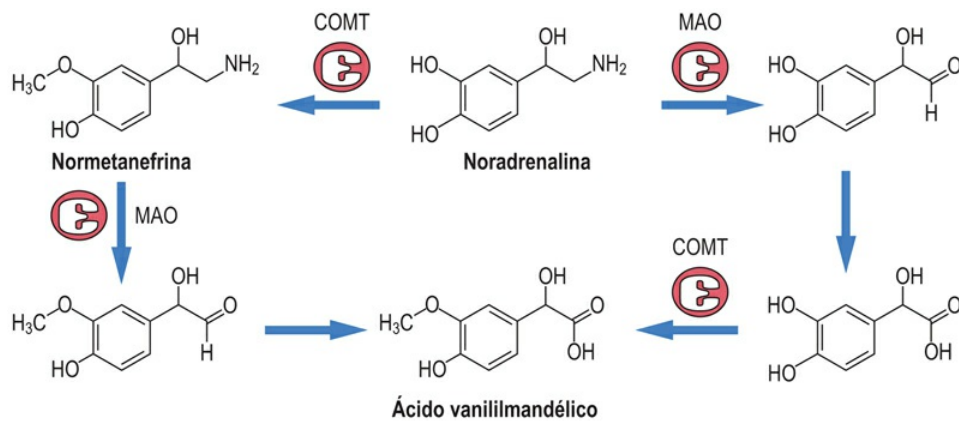


FIG. 26.9 Catabolismo de las catecolaminas.

Las catecolaminas se degradan por oxidación del grupo amino por la monoaminoxidasa (MAO) y por metilación por la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La vía que aparece en la figura es la de la noradrenalina, aunque las vías de la adrenalina, la dopamina y la 5-HT son análogas.



Conceptos avanzados

Depresión como enfermedad de neurotransmisores aminérgicos: antidepresivos

Los **inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** impiden el catabolismo de las catecolaminas y de la serotonina. Por tanto, aumentan las concentraciones de estos compuestos en las sinapsis y potencian su acción neurotransmisora. Los compuestos con estas propiedades son **antidepresivos**. La reserpina, un antihipertensivo que agota las reservas de catecolaminas, ocasionaba depresión y por ello se ha dejado de usar. Estos hallazgos suscitaron la «teoría aminérgica de la depresión»: en ella se considera que la depresión se debe a una deficiencia relativa de neurotransmisores de tipo amina en las sinapsis del SNC, y predice que los fármacos que aumentan las concentraciones de aminas deberían mejorar los síntomas de esta patología.

Como respaldo de esta teoría, los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina por las neuronas, aumentando de este modo su concentración en la hendidura sináptica. Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, como la fluoxetina, también son **antidepresivos** sumamente eficaces. Sin embargo, como los síntomas de la depresión no se resuelven hasta haber transcurrido varios días desde la instauración del tratamiento, probablemente las adaptaciones a largo plazo de las concentraciones de los transmisores y de sus receptores sean, al menos, tan importantes como los cambios agudos en las concentraciones de aminas en la hendidura sináptica.

Este papel de las monoaminas en la depresión es sin duda alguna una simplificación excesiva. Así, la cocaína también es un inhibidor selectivo de la recaptación, pero no es antidepresiva, y las anfetaminas bloquean la recaptación y liberan catecolaminas desde las terminaciones nerviosas, pero ocasionan manía en lugar de aliviar la depresión.

Dopamina

La dopamina es un intermediario en la síntesis de noradrenalina y un neurotransmisor

Es un transmisor fundamental en los nervios que interconectan los núcleos de los ganglios basales del cerebro y controlan el movimiento voluntario (fig. 26.10). El deterioro de estos nervios provoca la enfermedad de Parkinson, caracterizada por temblor y dificultad en la iniciación y el control de los movimientos. La dopamina se encuentra igualmente en las vías que afectan al sistema límbico, implicadas en respuestas emocionales y la memoria. Los defectos en los sistemas dopaminérgicos se relacionan con la **esquizofrenia**, ya que se ha comprobado que muchos fármacos antipsicóticos empleados en el tratamiento de esta enfermedad se unen a los receptores de dopamina.

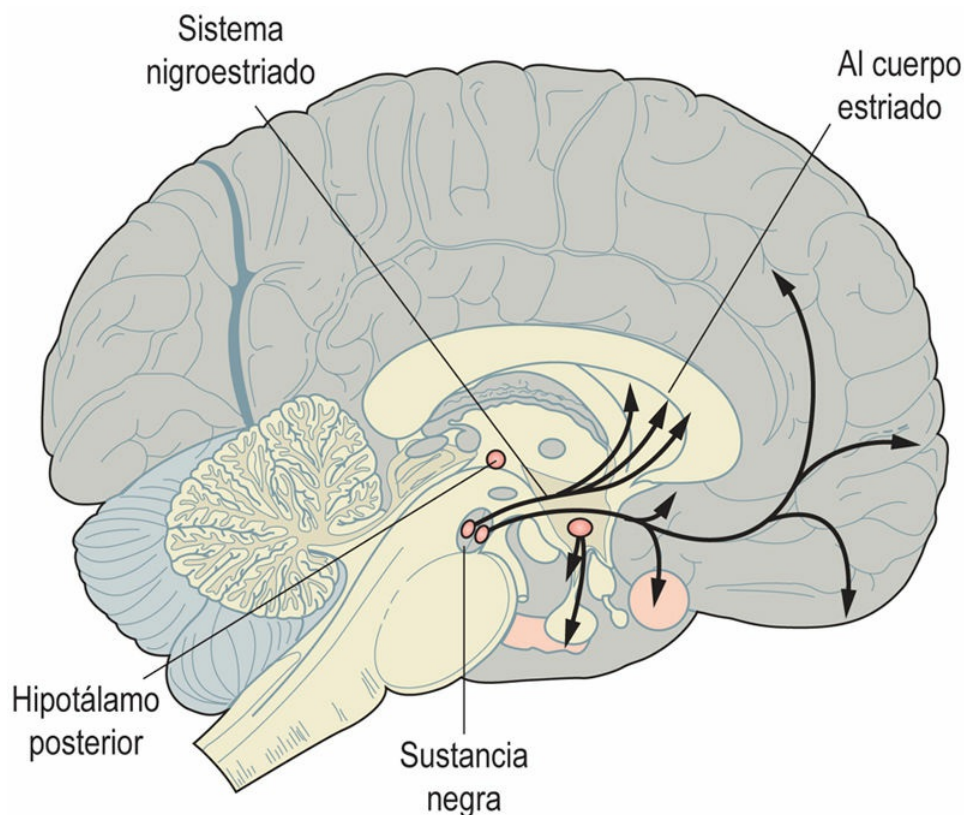


FIG. 26.10 La dopamina en la vía nigroestriada. Los nervios que contienen dopamina circulan por fascículos bien

definidos. Uno de los fascículos más importantes, el tracto nigroestriado, conecta la sustancia negra en el mesencéfalo con los ganglios basales que están bajo el córtex. Su deterioro causa la enfermedad de Parkinson, en la que hay pérdida de control de la motricidad fina.

En la periferia, la dopamina causa vasodilatación y, por ello, se emplea en la clínica para estimular el flujo sanguíneo renal, siendo un fármaco importante para el tratamiento de la **insuficiencia renal**. El catabolismo de la dopamina es comparable al de la noradrenalina. Sin embargo, el metabolito principal formado es el **ácido homovanílico (HVA)**.



Conceptos clínicos

Mujer de 56 años con hipertensión grave: feocromocitoma

Una mujer de 56 años acudió a consulta con hipertensión grave. Sufrió crisis de sudoración, cefaleas y palpitaciones. Su presión arterial alta no había respondido al tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y un diurético. Se obtuvo una muestra de orina para medir las catecolaminas y sus metabolitos. La tasa de excreción de noradrenalina era de 1.500 nmol/24 h (253 mg/24 h; valores de referencia, <900 nmol/24 h [<152 mg/24 h]), la de adrenalina era de 620 nmol/24 h (113 mg/24 h; valores de referencia, <230 nmol/24 h [<42 mg/24 h]), y la de ácido vanililmandélico era de 60 mmol/24 h (11,9 mg/24 h; valores de referencia, <35,5 mmol/24 h [<7,0 mg/24 h]).

Comentario

La paciente padecía un feocromocitoma, un tumor de la médula suprarrenal que secreta catecolaminas. Puede secretar tanto adrenalina como noradrenalina: la noradrenalina causa hipertensión por activación de los adrenorreceptores α_1 del músculo liso vascular y la adrenalina aumenta el ritmo cardíaco por activación de los adrenorreceptores β_1 del músculo cardíaco. La hipertensión puede ser paroxística y grave, provocando ictus o insuficiencia cardíaca.

El diagnóstico se establece mediante la determinación de las catecolaminas en plasma o en orina, o de sus metabolitos, como las metanefrinas y el ácido vanililmandélico en orina. El tumor suele localizarse con técnicas de resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC).

Aunque es una causa inusual de hipertensión (constituye solo un 1% de los casos) es muy importante recordarla, porque es una enfermedad peligrosa y a menudo corregible quirúrgicamente.



Conceptos clínicos

Deficiencia de tiroxina hidroxilasa y de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC): causas congénitas del metabolismo defectivo de aminas biógenas

La tirosina hidroxilasa cataliza el primer paso en la biosíntesis de dopamina y los trastornos congénitos que afectan su actividad dan lugar a deficiencia de dopamina en el cerebro. Se han descrito diversos fenotipos clínicos, entre los que se incluyen un trastorno progresivo de la marcha y el parkinsonismo infantil. El tratamiento del déficit de tirosina hidroxilasa consiste en la administración de L-dopa. Para evitar la descarboxilación de la L-dopa a dopamina en la sangre (por la AADC periférica), junto con ella se administra un inhibidor (que no afecta a la actividad de la AADC cerebral). Dicha inhibición optimiza el transporte de L-dopa a través de la barrera hematoencefálica. En el interior del cerebro, la AADC puede convertir entonces la L-dopa en dopamina.

La AADC cataliza la conversión de la L-dopa a dopamina y del 5-hidroxitriptófano a serotonina. Consecuentemente, un error innato del metabolismo que afecte a la actividad de esta enzima provocará una deficiencia cerebral de dopamina y de serotonina. Los pacientes con deficiencia de AADC presentan un cuadro clínico caracterizado por trastornos del movimiento, movimientos oculares anormales y deterioro neurológico. El tratamiento de la deficiencia de AADC consiste en evitar la degradación de cualquier cantidad de dopamina

y serotonina que pudiera producirse por una actividad residual de la AADC (es decir, mediante la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa). Asimismo, se utilizan agonistas dopaminérgicos, como pergolida y bromocriptina, para «simular» los efectos de la dopamina.

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

La serotonina, denominada también 5-hidroxitriptamina (5-HT), deriva del triptófano

La biosíntesis de serotonina tiene ciertas similitudes químicas con la síntesis de dopamina. La triptófano hidroxilasa, al igual que la tirosina hidroxilasa, requiere como cofactor a la tetrahidrobiopterina (BH_4) (v. más adelante). Además, el 5-hidroxitriptófano se convierte en serotonina por la dopa descarboxilasa (conocida también como descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) (v. [fig. 26.7](#)).



Conceptos clínicos

La pérdida de actividad de un transportador de dopamina conduce a un cuadro clínico que sugiere una deficiencia de dopamina

La dopamina liberada en la hendidura sináptica se recapta mediante el transportador de dopamina (DAT;SLC6A3) hacia las neuronas presinápticas, donde puede reciclarse. Se han documentado mutaciones autosómicas recesivas que afectan al DAT y que dan lugar a una deficiencia neuronal intracelular de dopamina y a un aumento notorio de los valores extracelulares del neurotransmisor. Este exceso de dopamina es metabolizado a **ácido homovanílico (HVA)** mediante la monoaminoxidasa no neuronal y la catecol-O-metiltransferasa. Concentraciones elevadas de HVA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) constituyen un indicador claro de déficit de DAT. En este trastorno también puede estar aumentada la prolactina

sérica. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con mutaciones del DAT pueden manifestar distonía parkinsoniana, asociada a un trastorno del movimiento ocular y rasgos piramidales. Aún no se ha logrado un tratamiento adecuado.



Aplicaciones clínicas

La concentración sérica de hormonas puede apuntar hacia una deficiencia central de neurotransmisores: prolactina y dopamina

La dopamina hipotalámica es un inhibidor de la liberación de **prolactina** desde la hipófisis. En consecuencia, un déficit grave de dopamina central puede dar lugar a elevaciones en la concentración sérica de prolactina. Sin embargo, uno de los aspectos cruciales para usar este biomarcador periférico es la adopción de intervalos de referencia adecuados asociados a la edad, ya que, por ejemplo, la concentración sérica de prolactina disminuye notoriamente durante el primer año de vida. Aunque es posible que la concentración sérica de prolactina no esté elevada en todos los casos de déficit de dopamina central, se han observado elevaciones en trastornos hereditarios del metabolismo de la tetrahidrobiopterina, así como en estados de deficiencia de tirosina hidroxilasa y de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Además, la corrección del déficit de dopamina central puede acompañarse de una disminución de la concentración sérica de prolactina, permitiendo monitorizar la eficacia del tratamiento.



Conceptos avanzados

Factores secundarios que simulan trastornos de neurotransmisores

Conforme se van caracterizando más mutaciones genéticas en trastornos neurometabólicos/neurodegenerativos, va haciéndose evidente que pueden tener consecuencias negativas secundarias sobre

la neurotransmisión. Entre los ejemplos cabe destacar el **deterioro mitocondrial** con la pérdida consiguiente de disponibilidad de ATP cerebral. A su vez, esto puede limitar el empaquetamiento de neurotransmisores, como la dopamina, en el interior de las vesículas, acelerando el metabolismo. La pérdida de **función lisosomal** también parece deteriorar el metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos, aunque aún no se conoce su mecanismo exacto. Sin embargo, el reciclado mitocondrial neuronal (mitofagia) depende de la función lisosomal. En consecuencia, la función mitocondrial puede verse de nuevo comprometida, aumentando el catabolismo de los neurotransmisores. Cabe destacar que las mutaciones que afectan al metabolismo mitocondrial o lisosomal se asocian a parkinsonismo, que es un estado de deficiencia de dopamina.

Las neuronas serotoninérgicas están concentradas en los núcleos del rafe del tronco encefálico superior ([fig. 26.11](#)), pero se proyectan por arriba hacia el córtex cerebral y por abajo hacia la médula espinal. Son más activas cuando el sujeto está despierto que cuando duerme y la serotonina puede controlar la capacidad de respuesta de las motoneuronas de la médula espinal. Además, interviene en los llamados comportamientos vegetativos, como la alimentación, la conducta sexual y el control de la temperatura.

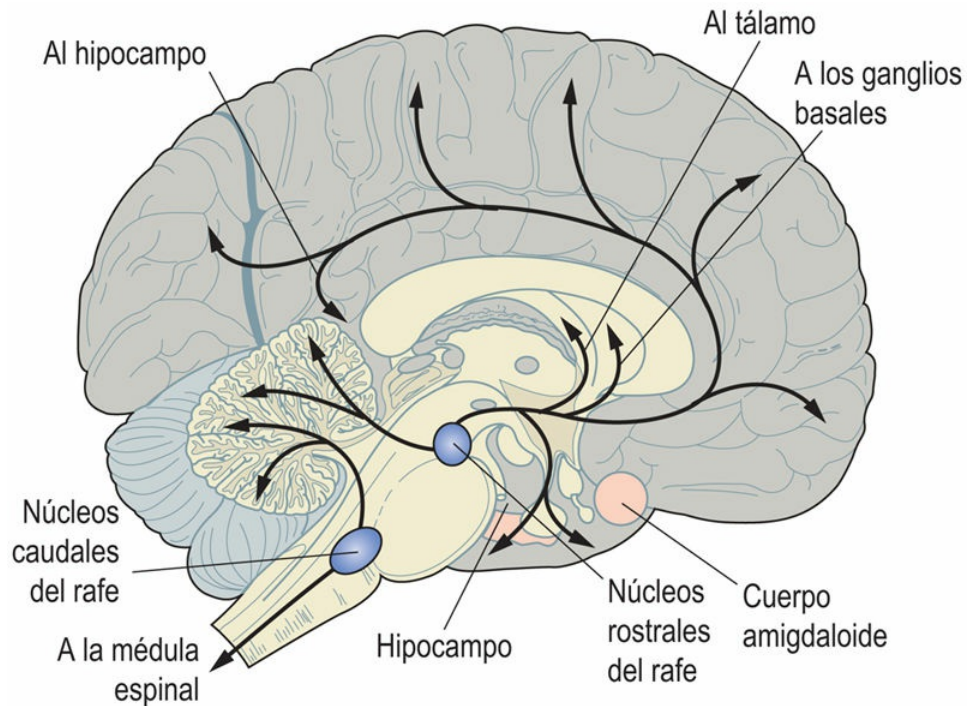


FIG. 26.11 Vías serotoninérgicas del sistema nervioso central (SNC).

Los nervios que contienen serotonina se originan en los núcleos del rafe, que es una parte de la formación reticular del tronco encefálico superior. Una característica común con los nervios que contienen noradrenalina es su amplia distribución.

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) es el transmisor del sistema nervioso autónomo parasimpático y de los ganglios simpáticos (v. fig. 26.1)

La estimulación del sistema parasimpático causa efectos totalmente opuestos a los del sistema simpático, como enlentecimiento del ritmo cardíaco, broncoconstricción y estimulación del músculo liso intestinal. La ACh también actúa en las uniones neuromusculares, donde los nervios motores entran en contacto con las células de los músculos esqueléticos para que se contraigan. Aparte de estas funciones, la ACh puede intervenir en el aprendizaje y la memoria, ya que neuronas que contienen este transmisor también están presentes

en el cerebro.



Conceptos avanzados

Receptores de dopamina y serotonina

Se han identificado numerosos tipos de receptores de dopamina y de serotonina. No todos los que se han clonado han demostrado ser funcionales, pero es evidente la importancia que ha supuesto para la obtención de nuevos fármacos. En algunos casos, las manipulaciones específicas sobre determinados receptores se pueden aprovechar terapéuticamente.

Se conocen cinco receptores de dopamina que se distribuyen en dos grupos principales (**tipo D₁**: D₁ y D₅; y **tipo D₂**: D₂, D₃ y D₄), que difieren en las vías de señalización. Los receptores D₁ aumentan la producción de AMPc, mientras que los D₂ la inhiben. Los fármacos antipsicóticos, como las fenotiazinas y el haloperidol, tienden a inhibir los receptores de tipo D₂, lo que sugiere que la actividad excesiva de la dopamina puede ser una causa importante de los síntomas de esquizofrenia.

El receptor D₂ es un receptor importante en los nervios que interconectan los ganglios basales. Se sabe que la destrucción de estos nervios provoca la **enfermedad de Parkinson**, por lo que no sorprende que los fármacos antipsicóticos que inhiben el receptor D₂ presenten como efectos secundarios la aparición de movimientos anormales. Los fármacos, como la clozapina, que se unen preferentemente al receptor D₄, no parecen poseer estos efectos secundarios, aunque este fármaco en particular se une también a otros receptores.

Mediante técnicas de biología molecular se han identificado más de una docena de **receptores de serotonina (5-HT)**, que se dividen en clases y subclases atendiendo a sus propiedades farmacológicas y estructurales. La mayoría son metabotrópicos, aunque el receptor 5-HT₃ es ionotrópico y media una señalización rápida en el sistema

nervioso entérico. El receptor 5-HT_{1A} se encuentra en muchas neuronas presinápticas, donde actúa como un autorreceptor que inhibe la liberación de 5-HT.

En general, el aumento de concentración de 5-HT en el cerebro parece incrementar la **ansiedad**, mientras que la disminución de su concentración tiene un efecto beneficioso para este trastorno. El antidepresivo buspirona actúa como un agonista de los receptores 5-HT_{1A} y probablemente disminuye la producción de 5-HT. Además de sus efectos sobre el receptor de dopamina D₄, la clozapina se une fuertemente al receptor 5-HT_{2A}, y puede ser que la combinación de un alto grado de antagonismo sobre la 5-HT_{2A} y una baja fijación a los D₂ sea un perfil deseable para los fármacos útiles en el tratamiento de la esquizofrenia con mínimos efectos secundarios. El antagonista de los receptores 5-HT₃ ondansetrón es un antiemético profusamente empleado para la prevención del vómito durante la quimioterapia. La migraña se puede tratar con sumatriptán, un agonista 5-HT_{1D}.

El protagonismo central de la 5-HT en el control de la función cerebral y la enorme cantidad de receptores asociados sugieren que es posible desarrollar numerosos fármacos para el tratamiento de trastornos específicos y que la manipulación farmacológica de las funciones del sistema nervioso se encuentra probablemente en su infancia.



Conceptos clínicos

Varón de 60 años con crisis de rubefacción y diarrea: síndrome carcinoide

Un varón de 60 años padecía crisis de rubefacción con aumento de la frecuencia cardíaca. También padecía diarrea y dolor abdominal molestos y había perdido peso. Los síntomas hacían sospechar un síndrome carcinoide causado por secreción excesiva de serotonina y otros compuestos metabólicamente activos procedentes de un tumor.

Para su confirmación se obtuvo una muestra de orina con objeto de medir el **ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)**, el principal metabolito de la 5-HT. La concentración fue de 120 mmol/24 h (23 mg/24 h; valores de referencia, 10-52 mmol/24 h [3-14 mg/24h]).

Comentario

El paciente padecía un síndrome carcinoide, que está causado por tumores de las células enterocromafines que suelen originarse en el íleon y que han metastatizado al hígado. Estas células están relacionadas con las células cromafines productoras de catecolaminas de la médula suprarrenal, y convierten el triptófano en serotonina (5-HT). La serotonina puede ser la causante de la diarrea, pero en las crisis vasomotoras se atribuye más importancia a otros mediadores, como la histamina y la bradisinina. La concentración en orina de 5-HIAA proporciona una prueba diagnóstica muy útil que se puede emplear para monitorizar la respuesta al tratamiento del cáncer.

La ACh se sintetiza a partir de colina por la colina acetiltransferasa. Después de secretarse a la hendidura sináptica, la mayor parte se degrada por la acetilcolinesterasa. La colina resultante se recapta hacia la célula nerviosa por transportadores semejantes a los de las aminas.

Existen dos clases de receptores principales de la ACh: **nicotínicos** y **muscarínicos** (v. [cap. 39](#), [fig. 39.3](#)). Ambos responden a la ACh, pero se distinguen por sus agonistas y antagonistas asociados; son bastante diferentes desde el punto de vista estructural y difieren en sus mecanismos de acción.

- **Los receptores nicotínicos son ionotrópicos.** Se unen a la nicotina y se localizan en los ganglios y en la unión neuromuscular. Cuando se unen a la ACh o a la nicotina, se abre un poro que permite el paso de Na^+ y K^+ . Como la acción del ligando en el canal es directa, el efecto es rápido.
- **Los receptores muscarínicos son metabotrópicos y se pueden activar por muscarina, una toxina fúngica.** Su expresión en el cerebro es más amplia que la de los receptores nicotínicos y

son los receptores principales en la musculatura lisa y en las glándulas inervadas por los nervios parasimpáticos. La **atropina** inhibe selectivamente estos receptores. Existen varios receptores muscarínicos que difieren en su distribución hística y en sus vías de señalización. Hasta el momento no se dispone de un patrón claro de sus funciones específicas.



Conceptos clínicos

Mujer con visión doble ocasional y cambio del tono de voz: miastenia grave

Una mujer de 35 años experimentaba dificultades para mantener los ojos abiertos. También sufría períodos de visión doble, voz ininteligible y nasal, y dificultad al deglutir. Su médico sospechó miastenia, una enfermedad de la conducción neuromuscular. Se determinó la concentración sérica de anticuerpos contra los **receptores de acetilcolina** y se comprobó que estaban elevados.

Comentario

La paciente padecía miastenia grave. Es una enfermedad que se manifiesta con debilidad de la musculatura voluntaria y que se corrige administrando inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se debe a la presencia de **autoanticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina**, que circulan en el suero. Debido a estos autoanticuerpos, la transmisión de los impulsos nerviosos al músculo es menos eficiente de lo normal.

Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa aumentan la concentración de acetilcolina en el espacio sináptico, compensando así el reducido número de receptores. La mejoría de la conducción neuromuscular que se presenta en respuesta al edrofonio puede servir como prueba diagnóstica, pero precisa observar algunas precauciones. Para tratar la enfermedad se pueden emplear inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción prolongada, como la piridostigmina, pero, asimismo, los corticoides suelen ser eficaces.

Desde el punto de vista clínico, los agonistas de la ACh, al igual que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, se usan para tratar el **glaucoma**, una afección ocular caracterizada por hipertensión intraocular por hipertonía de la musculatura de acomodación del ojo. También se usan para estimular la función intestinal después de la cirugía. Por otra parte, cuando la acetilcolinesterasa es inhibida por **insecticidas organofosforados** o **gases nerviosos**, aparece un síndrome tóxico causado por el exceso resultante de ACh. Puede manifestarse por diarrea, aumento de la actividad secretora de varias glándulas y broncoconstricción. Este síndrome puede antagonizarse con atropina, aunque el tratamiento a largo plazo supone la administración de fármacos que puedan eliminar el insecticida de la enzima, como la pralidoxima.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) se genera en los nervios autónomos y entéricos a partir de arginina por óxido nítrico sintasas dependientes de tetrahidrobiopterina

Al NO se le atribuyen varias funciones fisiológicas, como la relajación de la musculatura lisa intestinal y vascular y la posible regulación de la producción de energía mitocondrial. Además, en el cerebro, el NO puede desempeñar un papel importante en la formación de la memoria. La formación excesiva de NO se ha relacionado con procesos neurodegenerativos asociados a las enfermedades de **Parkinson** y de **Alzheimer**. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el exceso de NO provoca la muerte celular, pero va ganando peso la sospecha de que, en gran parte, se debería al daño irreversible de la cadena de transporte de electrones mitocondrial.

El NO no se almacena en vesículas, sino que se libera directamente hacia el espacio extracelular

En consecuencia, no cumple en un sentido estricto todos los criterios aceptados para ser considerado un neurotransmisor.

Comparativamente, el NO difunde con más facilidad entre las células y se une directamente con los grupos hemo de la enzima guanilato ciclasa, estimulando la producción de guanosina monofosfato cíclico.

Otras moléculas pequeñas

Actualmente se sabe que el ATP y otras purinas derivadas de este ejercen funciones transmisoras

El ATP está presente en las vesículas sinápticas de los nervios simpáticos, junto con la noradrenalina, y es responsable de los potenciales de excitación rápidos de la musculatura lisa. Los receptores de adenosina están ampliamente distribuidos en el cerebro y en los tejidos vasculares. La adenosina actúa primordialmente como inhibidor en el SNC y parece que la inhibición de los receptores de adenosina subyace tras los efectos estimuladores de la **cafeína**.

El estudio de la histamina neuronal se complica por la gran cantidad existente en los mastocitos

La histamina se halla en unas pocas neuronas, sobre todo en el hipotálamo, aunque sus proyecciones están diseminadas por todo el cerebro. Se ha comprobado que interviene en la liberación de hormonas hipofisarias, en el estado de vigilia y en la ingestión de alimentos. Los **antihistamínicos** diseñados para controlar las **alergias** secundarias a la liberación de histamina por los mastocitos actúan sobre los receptores H_1 y tienden a producir sedación, lo que sugiere que probablemente ejerzan otras funciones centrales. El **receptor de la histamina en el estómago** es de la clase H_2 , por lo que los inhibidores H_2 , como la **cimetidina** y la **ranitidina**, empleados para el tratamiento de la úlcera péptica, no tienen efectos sobre la alergia.

Péptidos

Numerosos péptidos actúan como neurotransmisores

Sigue sin respuesta la pregunta de si todos los péptidos que se han descrito son realmente verdaderos neurotransmisores. No obstante, se ha comprobado que existen más de 50 pequeños péptidos que influyen en la función neural. Todos los receptores conocidos de péptidos son metabotrópicos y se acoplan a proteínas G (v. [cap. 25](#)), actuando de forma comparativamente lenta. No existen vías específicas de captación ni enzimas degradativas, y la principal vía de eliminación es la difusión simple seguida de la acción de peptidasas en el líquido extracelular. De esta manera, un péptido puede afectar a varias neuronas antes de su degradación final.



Conceptos clínicos

Deficiencia de fosfato de piridoxal: una causa de epilepsia neonatal

El fosfato de piridoxal (PLP), la forma biológicamente activa de la vitamina B₆ (v. [cap. 7](#)), es utilizado como cofactor por más de 100 enzimas, como las reacciones catalizadas por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC), la treonina deshidratasa o el sistema de escisión de la glicina. La vitamina B₆ está presente en el cuerpo humano como una serie de «vitámeros», que son precursores del PLP. Una de las enzimas fundamentales en la formación del PLP es la piridox(am)ina-5'-fosfato oxidasa (PNPO). Esta enzima cataliza la conversión de los precursores piridoxina fosfato y piridoxamina fosfato a PLP. La deficiencia de PNPO disminuye la disponibilidad de PLP; estos pacientes, en el período neonatal, manifiestan un cuadro clínico caracterizado por epilepsia grave. El análisis bioquímico del LCR pone de relieve una elevación de la treonina y la glicina y signos de deterioro de la actividad de la AADC. Asimismo, la concentración de PLP en el LCR está disminuida. El tratamiento, que puede ser sumamente eficaz, consiste en la administración de PLP.

El **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** es uno de los numerosos péptidos que afectan a la función intestinal a través del sistema

nervioso entérico. Originalmente se describió como una hormona intestinal que afectaba al flujo sanguíneo y a la secreción de líquidos, pero actualmente se sabe que constituye un neuropéptido entérico importante que inhibe la contracción del músculo liso. También da lugar a vasodilatación en varias glándulas secretoras y potencia la estimulación por ACh.

Numerosos neuropéptidos pertenecen a familias multigénicas

Los **péptidos opiáceos** proporcionan un buen ejemplo de familia multigénica. Son los ligandos endógenos de receptores diana de analgésicos opiáceos, como morfina y codeína. El control del dolor es complejo y los péptidos opiáceos y sus receptores están tanto en la médula espinal como en el cerebro. Existen al menos tres genes que codifican estos péptidos y cada uno contiene las secuencias para varias moléculas activas:

- La **proopiomelanocortina** contiene β -endorfina, que se une a los receptores μ de opiáceos, así como hormona adrenocorticotropa (ACTH) y hormona estimulante de melanocitos o melanotropina (MSH), que son hormonas hipofisarias (v. [cap. 27](#)).
- La **proencefalina A** contiene las secuencias de las Met- y Leu-encefalinas, que se unen a los receptores δ de opiáceos e intervienen en la regulación del dolor a nivel local en el cerebro y en la médula espinal.
- La **prodinorfina** contiene secuencias de la dinorfina y otros péptidos, que se unen a los receptores κ de opiáceos.

Los opiáceos afectan a las vías del placer del cerebro, lo cual explica sus efectos euforizantes, pero tienen efectos secundarios, como depresión respiratoria, que limitan su empleo. En exceso causan contracción de los músculos del ojo, lo cual conduce a las pupilas «puntiformes». Según se ha comprobado, las **endorfinas** se liberan después de un ejercicio intenso, dando el llamado «**subidón del**

corredor». Es de esperar que, al aumentar el conocimiento sobre los distintos receptores de opiáceos y de las vías neurales que regulan, se lleguen a obtener analgésicos con menos efectos secundarios y menos posibilidades de adicción.

La **sustancia P** es otro ejemplo de un miembro de una familia multigénica conocida como familia de las taquicininas. Está presente en las fibras aferentes de los nervios sensitivos y transmite señales en respuesta al dolor. También interviene en la denominada inflamación neurógena estimulada por los impulsos nerviosos y es un neurotransmisor importante en el intestino.

Los neuropéptidos pueden actuar como neuromoduladores

Algunos péptidos actúan como verdaderos neurotransmisores, pero además ejercen otras muchas acciones. Acostumbran a alterar la acción de otros transmisores, actuando como neuromoduladores, pero sin tener acción por sí solos. Por ejemplo, el VIP potencia el efecto de la ACh sobre la secreción de las glándulas salivales submandibulares del gato (glándulas localizadas bajo la mandíbula) al provocar vasodilatación y potenciar el componente colinérgico. El NPY, que por sí mismo tiene una acción débil, inhibe la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas autónomas, actuando a través de autorreceptores presinápticos, y en cambio potencia la acción de la noradrenalina en ciertas arterias. Los péptidos opiáceos también son capaces de modular la liberación de neurotransmisores.

Aprendizaje activo

1. ¿Cumple el óxido nítrico todos los criterios para ser definido como un auténtico neurotransmisor?
2. Explicar cómo un neurotransmisor como la serotonina puede tener tantos efectos diferentes en el sistema nervioso central.
3. Explicar por qué los neurotransmisores pueden ser excitadores o inhibidores.

4. ¿Qué tipos de neurotransmisores tienen más probabilidades de encontrarse en un estado deficiente en el cerebro de un paciente con una anomalía congénita que afecte a la tiroxina hidroxilasa, a la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y al metabolismo de la tetrahidrobiopterina?
5. Enumerar los factores que hay que tener en cuenta para establecer un método diagnóstico para los trastornos del metabolismo de la dopamina y la serotonina.
6. Explicar el concepto de receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

Resumen

- Las neuronas se comunican en las sinapsis por medio de neurotransmisores.
- Un gran número de compuestos, ya sean de bajo peso molecular, como las aminas biogénicas, o péptidos más grandes, pueden actuar como neurotransmisores.
- Los neurotransmisores actúan sobre receptores específicos y normalmente hay más de un receptor para cada neurotransmisor.
- La presencia de varios transmisores en los mismos nervios y la identificación de múltiples receptores sugiere la existencia de un grado elevado de flexibilidad y complejidad en las señales que pueden producirse en el sistema nervioso.

Lecturas recomendadas

- Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013;50:156–158.
- Clayton PT. B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006;29:317–326.
- De la Fuente C, Burke D, Eaton S, et al. Inhibition of neuronal mitochondrial complex I or lysosomal glucocerebrosidase is associated with increased dopamine and serotonin turnover. *Neurochemistry International*. 2017: doi:10.1016/J.neuroint.2017.02.013.
- Kurian MA, Zhen J, Meyer E, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: An observational cohort and experimental study. *The Lancet. Neurology*. 2011;10:54–56.
- Lam AAJ, Hyland K, Heales SJR. Tetrahydrobiopterin availability, nitric oxide metabolism and glutathione status in the hph-1 mouse: Implications for the pathogenesis and treatment of tetrahydrobiopterin deficiency states. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30:256–262.
- Ng J, Papandreou A, Heales SJ, et al. Monoamine neurotransmitter disorders – clinical advances and future perspectives. *Nature Reviews. Neurology*. 2015;11(10):567–584.

Páginas web de interés

The AADC Research Trust: www.aadcresearch.org

Bases de datos de trastornos de neurotransmisores pediátricos (PND):
www.BioPKU.org

PND Association, organización que representa a niños y familias afectados por enfermedades pediátricas de neurotransmisores:
www.pndassoc.org

Abreviaturas

AADC Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

ACh Acetilcolina

ACTH Hormona adrenocorticotropa

AMPc Adenosina monofosfato cíclico

ATP Adenosina trifosfato

BH4 Tetrahidrobiopterina

COMT Catecol-*O*-metiltransferasa

DAT Transportador de dopamina

GABA Ácido γ -aminobutírico

GCS Sistema de escisión de la glicina

5-HIAA Ácido 5-hidroxiindolacético

5-HT 5-hidroxitriptamina, serotonina

HVA Ácido homovanílico

MAO Monoamino oxidasa

MSH Hormona estimulante de los melanocitos

NKH Hiperglicinemia no cetósica

NMDA *N*-metil- *D*-aspartato

NO Óxido nítrico

NPY Neuropeptido Y

PCP Fenciclidina

PLP Fosfato de piridoxal

PNPO Piridox(am)ina-5'-fosfato oxidasa

RM Resonancia magnética

SNC Sistema nervioso central

TC Tomografía computarizada

VIP Péptido intestinal vasoactivo

CAPÍTULO 27

Endocrinología bioquímica

David Church

Robert Semple

Resumen

Las hormonas endocrinas son mensajeros químicos que coordinan el metabolismo corporal, el crecimiento y la reproducción, y son el eje de la regulación de los procesos homeostáticos que necesita el cuerpo para mantener el equilibrio en un entorno continuamente cambiante. La secreción de las hormonas puede ser pulsátil, circadiana o infradiana, y los sistemas hormonales están influenciados normalmente por mecanismos de retroalimentación. La inactivación hormonal es la clave para su función como controladores de la homeostasis. Tanto la hiperactividad como la hipoactividad de estos sistemas endocrinos pueden ocasionar síndromes clínicos. Las determinaciones de hormonas en la sangre y los líquidos corporales forman parte de la valoración de la acción hormonal y de los ejes endocrinos y permite a los médicos diagnosticar y tratar a los individuos con trastornos de la función endocrina.

Palabras clave

Degradación hormonal

Hormonas gonadales

Hormonas hipofisarias

Hormonas hipotalámicas

Hormonas suprarrenales

Hormonas tiroideas

Prolactina

Secreción hormonal

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Definir una hormona y explicar su acción en los sistemas endocrino, paracrino y autocrino.
- Explicar la clasificación de las hormonas según su estructura.
- Describir la organización y la función reguladora del hipotálamo y la hipófisis.
- Explicar los procesos que controlan la biosíntesis,

el transporte y el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

- Explicar los mecanismos que regulan la síntesis y actividad de los glucocorticoides.
 - Describir la regulación de la síntesis y la actividad de las hormonas esteroideas sexuales y su función en la reproducción humana.
 - Explicar las acciones directas e indirectas de la hormona del crecimiento.
 - Describir las acciones de la prolactina.
 - Describir las manifestaciones clínicas de la deficiencia y el exceso de las hormonas.
 - Describir los principios de la investigación de una disfunción endocrina.
-

Introducción

La regulación de los procesos celulares es imprescindible para mantener el equilibrio del cuerpo en presencia de un entorno constantemente fluctuante. El hipotálamo integra al sistema nervioso con el sistema endocrino para actuar como mediador en los procesos adaptativos. El sistema nervioso actúa rápidamente a través de reflejos y acciones motoras para las respuestas de «lucha o huida» que pueden requerir una reacción ante una amenaza en fracciones de segundos. El sistema endocrino instiga la aparición de cambios en cuestión de segundos, o de días a semanas, y puede alterar procesos como el metabolismo celular, el crecimiento y la función sexual. Los fallos en la regulación de estos mecanismos pueden conducir a una desorganización de la homeostasis corporal y, en último término, a la aparición de enfermedades.

Hormonas

Existen hormonas endocrinas, paracrinas y autocrinas

Las hormonas son mensajeros químicos producidos por células secretoras especializadas que interactúan con receptores en células diana para desencadenar una respuesta. Clásicamente, las **hormonas endocrinas** (p. ej., cortisol, insulina y prolactina) son mensajeros transportados en la sangre hasta una diana situada a cierta distancia del lugar de su secreción, mientras que las **hormonas paracrinas** (p. ej., neurotransmisores y factores del crecimiento) ejercen su acción localmente en el lugar donde se secretan. Asimismo, cuando las hormonas actúan sobre las células de su lugar de síntesis se describen como **hormonas autocrinas** (p. ej., IL-2 en los linfocitos activados). Estas últimas pueden influir en su propia hormonogénesis.

Clasificación de las hormonas

Desde un punto de vista estructural, las hormonas pueden ser aminoácidos modificados, glucoproteínas o esteroides

Las hormonas pueden clasificarse en función de su estructura en: 1) aminoácidos modificados, 2) péptidos, 3) glucoproteínas o 4) esteroides. Desde el punto de vista químico, los **aminoácidos modificados** están entre las hormonas más simples ([tabla 27.1](#)). Algunos ejemplos son la tiroxina, presente en el plasma y unida fundamentalmente a proteínas plasmáticas (y en particular a la globulina de unión tiroidea [TBG]), y catecolaminas como la adrenalina (epinefrina) y la noradrenalina (norepinefrina), que circulan en forma de hormonas libres. Las **hormonas peptídicas** tienen un tamaño variable, desde simples tripéptidos (p. ej., hormona liberadora de tirotrópina [TRH]) hasta **glucoproteínas** complejas (p. ej., hormona luteinizante [LH]). Las hormonas peptídicas más

pequeñas suelen sintetizarse a partir de precursores polipeptídicos más grandes, o prohormonas, que sufren una escisión postraduccional por parte de enzimas proteolíticas, dando lugar a la secreción de hormonas bioactivas desde la glándula endocrina. Un ejemplo es la insulina, la cual se produce con un péptido de conexión (péptido C) a partir de la escisión proteolítica de la proinsulina por endopeptidasas (v. [cap. 31](#)). Numerosas hormonas peptídicas y de tipo amina interaccionan con receptores situados en la superficie celular para iniciar una respuesta de «segundo mensajero». Se valen de una cascada de fenómenos de fosforilación tras su activación que, a su vez, modifican la actividad enzimática y la expresión génica (v. [cap. 25](#)). Las **hormonas esteroideas** proceden del colesterol, son hidrofóbicas y están presentes en el plasma, unidas principalmente a proteínas, mientras que la hormona no unida («libre») está disponible para ejercer su acción (v. [caps. 14](#) y [40](#)). La concentración hormonal total se ve afectada por los cambios en la cantidad de proteína transportadora, como el cortisol en las pacientes que toman anticonceptivos orales. Las hormonas esteroideas interaccionan con receptores intracelulares tras su difusión pasiva a través de las bicapas lipídicas celulares. La investigación sobre nuevas hormonas continúa y hay muchos receptores potenciales para hormonas aún no descubiertas que se han identificado en virtud de la homología de secuencia. Estos genes codificadores de posibles receptores suponen el eje de la investigación de la diana de posibles fármacos para la experimentación farmacéutica.

Tabla 27.1

Procedencia química de las hormonas

Derivados de tirosina	Tiroxina
	Triyodotironina
	Adrenalina (epinefrina)
	Noradrenalina (norepinefrina)
Péptidos	Hormona liberadora de tirotropina
	Hormona liberadora de corticotropina
	Hormona adrenocorticotropa
	Hormona liberadora de gonadotropina
	Hormona liberadora de hormona del crecimiento

	Ghrelina
	Hormona del crecimiento
	Somatostatina
	Insulina
	Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)
	Prolactina
Glucoproteínas	Hormona estimulante del tiroides
	Hormona estimulante del folículo
	Hormona luteinizante
	Inhibina
Hormonas derivadas del colesterol	Cortisol
	Testosterona
	Androstenediona
	Dehidroepiandrosterona
	Estradiol
	Progesterona
	Aldosterona

Principios de la acción hormonal

Los sistemas endocrinos exhiben una serie de propiedades generales: 1) liberación de hormonas en respuesta a un estímulo, 2) transporte de la hormona al tejido diana, 3) estimulación hormonal de los receptores celulares, 4) regulación de la secreción hormonal mediante retroalimentación ([fig. 27.1](#)) y 5) aclaramiento de las hormonas.

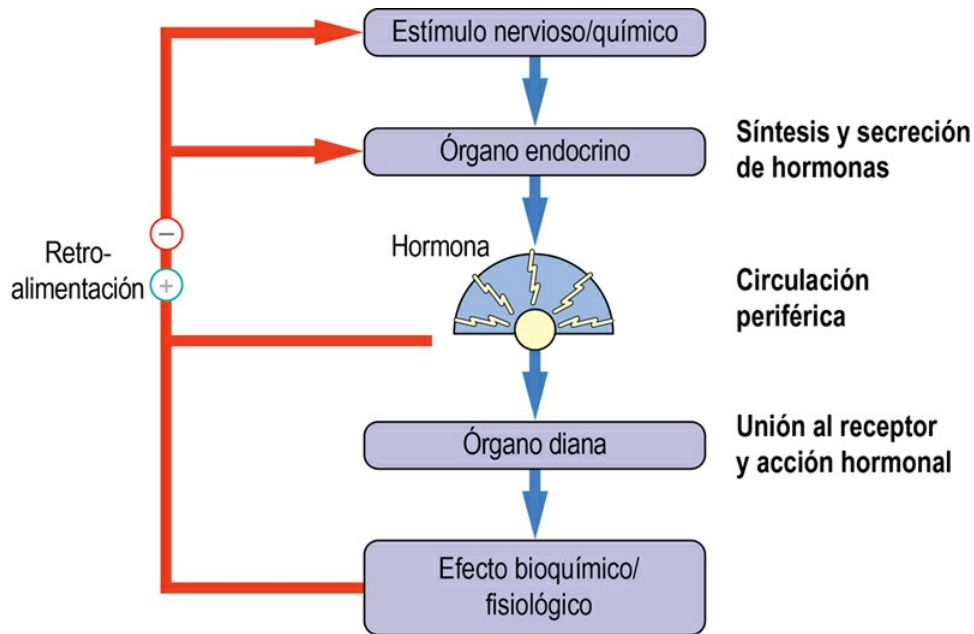


FIG. 27.1 Procesos endocrinos básicos.

La regulación por retroalimentación de la acción hormonal es un ejemplo clásico de autorregulación y los bucles de retroalimentación pueden actuar a diferentes niveles del sistema endocrino.

Regulación de la producción hormonal

Los sistemas hormonales están controlados normalmente por mecanismos de retroalimentación

La **retroalimentación negativa** describe la inhibición de la producción hormonal a partir de la propia hormona o bien como respuesta a la acción de la hormona, y constituye la variedad de retroalimentación más frecuente en los sistemas de homeostasis. Un ejemplo es el efecto de la **tiroxina (T4)** y la **triyodotironina (T3)** sobre el hipotálamo y la hipófisis. No existen mecanismos de retroalimentación negativa sin influencia externa; si los hubiera, la hormonogénesis se mantendría constante. De hecho, muchos órganos endocrinos, y en particular los que están bajo el control hipotalámico, muestran ritmicidad, la cual está influenciada por aferencias neuronales. La **retroalimentación positiva** se refiere a la estimulación de la producción hormonal a partir de la hormona propiamente dicha o en respuesta a la acción de

la hormona. Es más inusual y entre sus ejemplos destaca la secreción de LH en el ciclo menstrual femenino, donde las concentraciones hormonales aumentan rápidamente antes de la ovulación.

Degradación y aclaramiento hormonal

La inactivación de las hormonas es crucial para su función como controladores de la homeostasis

La disminución de la secreción es un mecanismo para reducir las concentraciones plasmáticas; sin embargo, es posible que la acción de la hormona persista hasta que se elimine adecuadamente de la circulación. La degradación hormonal puede producirse en la sangre, en órganos como el hígado o los riñones, o en los propios tejidos diana tras la internalización mediada por el receptor. El aclaramiento de las hormonas es sumamente variable, desde minutos (insulina) a horas (glucocorticoides) o a días (T4). El aclaramiento puede verse alterado también en estados patológicos, como lo ejemplifica el aclaramiento tardío de la insulina en las hepatopatías.

Determinación analítica de la acción hormonal

Las determinaciones de hormonas en sangre y otros líquidos (p. ej., orina y saliva) forman parte de la valoración de la acción hormonal y de los ejes endocrinos

Las determinaciones de las concentraciones hormonales en sangre y otros líquidos (p. ej., orina y saliva) forman parte de la valoración de la acción hormonal y de los ejes endocrinos, y los criterios diagnósticos para los trastornos endocrinos frecuentes suelen basarse en la medición en condiciones estandarizadas. Los valores hormonales son variables continuas, con límites de referencia o límites de acción diseñados de acuerdo con correlaciones clínicas con la finalidad de guiar a los médicos en la interpretación de los resultados. Para una interpretación clínica correcta de los resultados endocrinos es preciso tener en cuenta el escenario clínico, junto con la determinación hormonal y los resultados bioquímicos relacionados. Los valores individuales pueden tener connotaciones sumamente diferentes en función del contexto clínico, ya que un resultado endocrino puede ser anormal, aunque se encuentre dentro de los límites de referencia proporcionados. Un ejemplo podría ser la hormona paratiroidea (PTH), cuyo valor podría estar dentro de los límites de referencia y ser anómalo (es decir, no suprimida) en casos de hipercalcemia. Otro ejemplo es el cortisol sérico; su interpretación exige conocer la cronología de la obtención de la muestra y si el paciente está tomando algún medicamento, como anticonceptivos orales o glucocorticoides exógenos. Las pruebas analíticas no solo pueden identificar a los pacientes con una enfermedad clínica, sino también a los individuos cuyos resultados son compatibles con trastornos «subclínicos» que podrían precisar de una monitorización o de un tratamiento por derecho propio.

Lo más frecuente es que se mida la **hormona** de interés en la sangre como parte de la valoración endocrina. Sin embargo, desde el punto de vista técnico (p. ej., debido a aspectos de la medición o de la estabilidad del analito) o fisiológico (p. ej., debido a fluctuaciones rápidas en las concentraciones, de manera que una determinación puntual podría llevar a errores) podría ser conveniente medir las **hormonas tróficas en los primeros pasos** (p. ej., 25-hidroxi vitamina D) o **metabolitos en pasos posteriores** (p. ej., metanefrinas en orina). En ocasiones es preciso medir más de una hormona para evaluar por completo el eje hormonal, para discriminar entre una hipersecreción hormonal y una elevación hormonal secundaria, o para distinguir una insuficiencia hormonal de una supresión secretora apropiada.

Perfiles hormonales diarios, pruebas de estimulación y pruebas de supresión

Las determinaciones aisladas de hormonas que exhiben un ritmo circadiano, como el cortisol y la hormona del crecimiento, tienen un valor limitado

Las determinaciones aisladas de hormonas que exhiben un ritmo circadiano tienen un valor limitado porque, aparte de las variaciones interindividuales, la variabilidad intraindividual complica la interpretación de dichos valores. Por ejemplo, los endocrinólogos pueden usar comparaciones de las concentraciones diurnas y nocturnas del cortisol con el fin de evaluar la variación diurna, y en individuos con insuficiencia suprarrenal puede usarse un perfil diario del cortisol para confirmar que el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona es adecuado. Las **pruebas de estimulación y de supresión hormonal** ([tabla 27.2](#)) se usan para identificar la hiposecreción o la hipersecreción de hormonas, respectivamente. En estos casos, se miden las concentraciones hormonales en estado de equilibrio y de nuevo tras la administración de una sobrecarga farmacológica o fisiológica apropiada. La estimulación de la glándula endocrina intenta desencadenar una respuesta secretora alta que

proporcione información acerca de la reserva funcional de la glándula en cuestión, y se desarrollan límites de actuación clínica correlacionando los resultados de las pruebas bioquímicas con las consecuencias clínicas. Por el contrario, la administración de una sustancia para suprimir la secreción de una hormona permite identificar una secreción autónoma (como la producida por un adenoma) que demuestra una retroalimentación fisiológica normal (negativa). Entre las estimulaciones metabólicas de las glándulas endocrinas que se usan en la práctica clínica destacan la prueba de tolerancia oral a la glucosa con el objetivo de evaluar la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y la hipoglucemia inducida por insulina para evaluar el eje hipofisario-suprarrenal.

Tabla 27.2

Ejemplos de pruebas funcionales dinámicas utilizadas normalmente

Eje endocrino	Estímulo	Medida	Fundamento/uso
Hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal	Hormona adrenocorticotropa sintética	Cortisol	Comprueba la integridad funcional de las glándulas suprarrenales, que depende a su vez de la acción trófica de la hormona adrenocorticotropa
Hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal	Hipoglucemia inducida por la insulina	Cortisol	Una hipoglucemia intensa simula un estrés que permite analizar contundentemente el hipotálamo
Hipotálamo-hipófisis-tiroides	Hormona liberadora de tiotropina	Hormona estimulante del tiroides	El patrón de liberación de la hormona estimulante del tiroides después de estimulación por la TRH puede aportar información útil para diagnosticar un hipotiroidismo central
Hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento	Hipoglucemia inducida por la insulina	Hormona del crecimiento	Para comprobar la deficiencia de hormona del crecimiento; la pulsatilidad de base de la hormona del crecimiento puede vencerse aplicando un estímulo fuerte a su liberación
Hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento	Carga oral de glucosa	Hormona del crecimiento	La falta de supresión de la hormona del crecimiento por la glucosa se usa en el diagnóstico de acromegalia

Laboratorio endocrino

En el laboratorio clínico suelen medirse las concentraciones hormonales en sangre y orina mediante inmunoanálisis o espectrometría de masas (MS)

El inmunoanálisis utiliza anticuerpos que se unen a la hormona de interés y genera una señal que posteriormente se compara con calibradores conocidos del valor hormonal para determinar la concentración de la hormona en la muestra. La MS es útil para la determinación específica de ciertas hormonas (p. ej., testosterona) y se basa en el cociente característico entre masa y carga de los compuestos ionizados (y de sus fragmentos) con fines de identificación y de medición. La exactitud de las mediciones hormonales depende de la especificidad del análisis para medir la hormona de interés y

discriminarla de otros compuestos. Para limitar el deterioro de la calidad de la muestra antes del análisis, en determinadas pruebas endocrinas puede ser necesario preparar específicamente la muestra (p. ej., añadiendo un conservante al plasma), así como cumplir ciertos requisitos para su recolección (p. ej., una centrifugación urgente), o ambas.

Causas de patología endocrina

Autoinmunidad y neoplasia

La pérdida funcional del tejido endocrino puede ser consecuencia de la destrucción por causas autoinmunitarias o neoplásicas

La autoinmunidad endocrina puede ser específica de un órgano o, como sucede en los síndromes poliendocrinos autoinmunitarios, puede afectar a ciertos grupos de glándulas. En las endocrinopatías autoinmunitarias pueden detectarse anticuerpos séricos específicos de un órgano endocrino que podrían emplearse para predecir una enfermedad en el futuro. Normalmente, la autoinmunidad se asocia a hipofunción de la glándula; sin embargo, en la enfermedad de Graves, el hipertiroidismo aparece en presencia de anticuerpos que estimulan el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH).

La enfermedad neoplásica endocrina puede ser benigna o maligna

Los adenomas benignos pueden diagnosticarse accidentalmente en pruebas de imagen («incidentalomas»); sin embargo, también pueden desencadenar la enfermedad a través de la hipersecreción autónoma de hormonas y pueden dañar tejidos endocrinos próximos a través de un efecto de masa, especialmente en espacios anatómicos cerrados, como la fosa hipofisaria. Las neoplasias malignas en las glándulas endocrinas pueden ser primarias o metastásicas.

Administración exógena de hormonas

El tratamiento hormonal puede dar lugar a problemas clínicos atribuibles a una administración hormonal excesiva, a la pérdida del ritmo pulsátil fisiológico o a la

pérdida del ritmo diurno

Cuando se utiliza una terapia a base de glucocorticoides con fines antiinflamatorios o inmunosupresores, una consecuencia de la mejoría clínica del motivo de consulta principal (p. ej., enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria) puede ser a menudo la aparición de un síndrome de Cushing, el cual se comenta con más detalle más adelante. La autoadministración oculta de hormonas exógenas también puede simular una hipersecreción endógena. Entre los ejemplos destaca la utilización clandestina para perder peso de un exceso de la tiroxina recetada, lo que podría tener consecuencias adversas sobre la función cardíaca y la densidad ósea, o el consumo de esteroides anabolizantes (p. ej., testosterona) para aumentar la masa muscular y mejorar el rendimiento deportivo.

El hipotálamo y la hipófisis

Estructura

El **hipotálamo** ocupa el prosencéfalo adyacente al tercer ventrículo y está conectado a la hipófisis a través del tallo hipofisario ([fig. 27.2](#)) La hipófisis es una glándula del tamaño de un guisante que se encuentra encajonada en una cavidad ósea del cráneo llamada *silla turca*. Está dividida en dos componentes diferentes desde el punto de vista embriológico y fisiológico, la **hipófisis anterior** (adenohipófisis) y la **hipófisis posterior** (neurohipófisis). La hipófisis anterior se origina embriológicamente a partir del ectodermo de la cavidad oral (bolsa de Rathke) y comprende el tejido glandular secretor. Es un órgano diana para las hormonas hipotalámicas y recibe su vascularización a partir de los vasos portales hipofisarios que la conectan con el hipotálamo. La hipófisis posterior, que consta fundamentalmente de neuronas, se desarrolla embriológicamente a partir del cerebro y está conectada al hipotálamo. Los somas de neuronas especializadas están presentes en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, y estos cuerpos celulares sintetizan y almacenan hormonas que posteriormente son transportadas a lo largo de los axones hasta la hipófisis posterior, desde donde se liberan hacia la sangre a través de sus terminaciones.

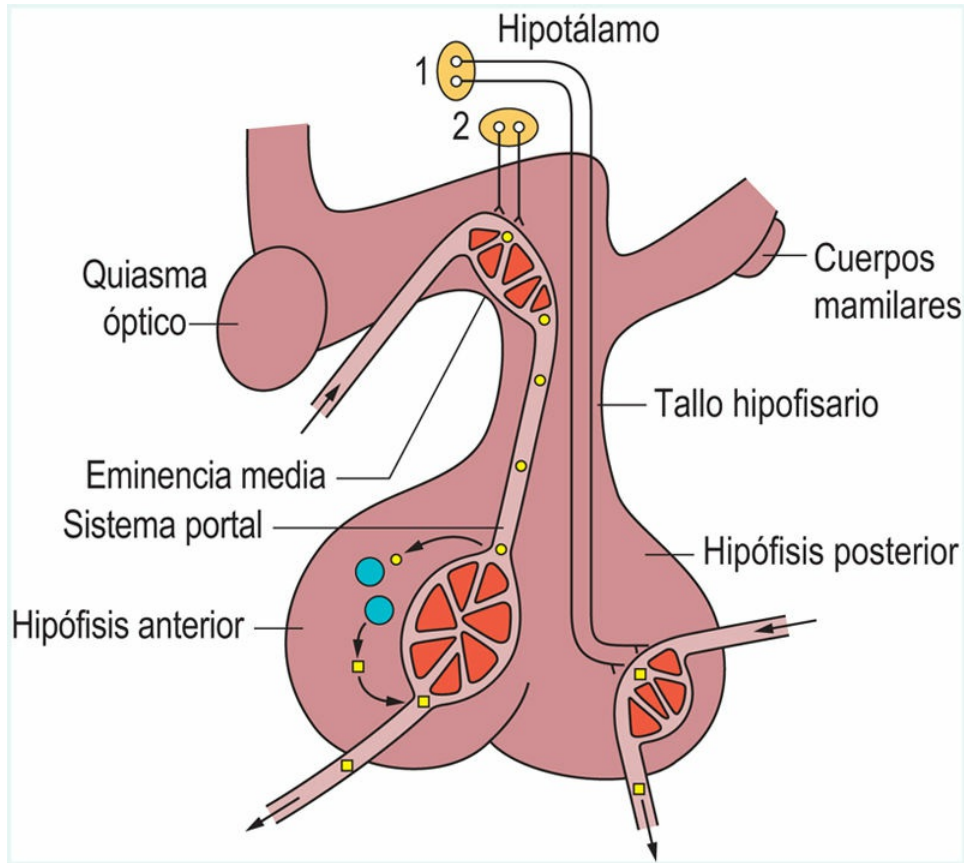


FIG. 27.2 Esquema básico de las conexiones anatómicas entre el hipotálamo y la hipófisis.

Las hormonas de la hipófisis posterior se sintetizan y almacenan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (1), se transportan a lo largo de axones y se almacenan en la hipófisis posterior antes de liberarse a la circulación. Las hormonas hipofisarias anteriores se sintetizan en el núcleo arcuato y en otros núcleos hipotalámicos (2) y se transportan a la eminencia media. Desde allí viajan a la hipófisis anterior a través del sistema venoso portal.

Regulación hipotalámica de la hipófisis

Tanto la hipófisis posterior como la anterior están bajo la influencia del hipotálamo

El hipotálamo recibe aferencias sinápticas desde diferentes centros superiores del cerebro, así como señales periféricas a través de la barrera hematoencefálica.

Tanto la hipófisis anterior como la posterior están bajo la influencia

del hipotálamo. Este actúa para orquestar numerosos procesos endocrinos y neurales. Los entramados hipotalámico-hipofisarios que controlan a los órganos diana situados a distancia se describen individualmente como **ejes**.

Hipófisis anterior

El hipotálamo segrega hormonas que pueden estimular o inhibir la liberación de hormonas desde la hipófisis anterior

El hipotálamo segrega hormonas transportadas en la sangre portal hipofisaria que pueden estimular o inhibir la liberación de hormonas desde la adenohipófisis y se denominan, respectivamente, hormonas *liberadoras* o *inhibidoras*. Las hormonas hipofisarias y los productos de los órganos diana situados a distancia pueden regular el hipotálamo a través de una inhibición de retroalimentación negativa (fig. 27.3).

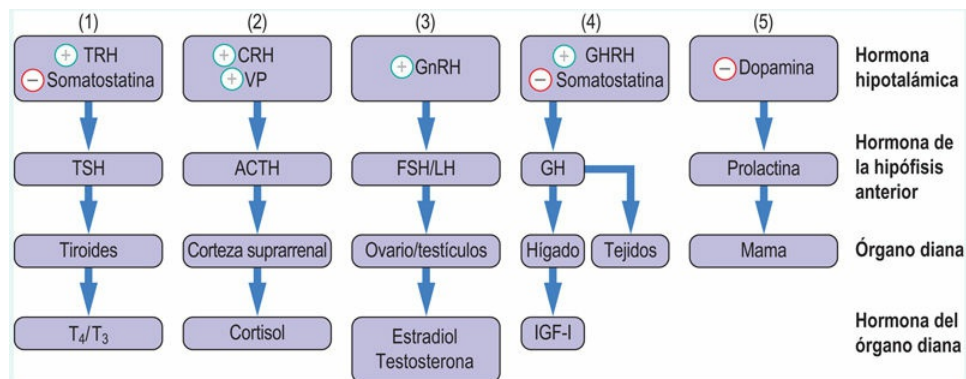


FIG. 27.3 Ejes de órganos diana regulados por el eje hipotálamo-hipófisis anterior.

El sistema regulador hipotálamo-hipófisis anterior consta de cinco ejes endocrinos paralelos que regulan la biosíntesis y liberación de: (1) hormona tiroidea; (2) glucocorticoides; (3) esteroides sexuales; (4) hormona del crecimiento, y (5) prolactina. T₄, tiroxina; T₃, triyodotironina; GNRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de la gonadotropina; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; ACTH, adrenocorticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotrópica;

CRH, hormona liberadora de corticotropina; TSH, hormona estimulante del tiroides; VP, vasopresina; (+) indica acción estimuladora y (-) acción inhibitoria.

Desde la hipófisis anterior se segregan seis hormonas peptídicas bien descritas: la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona estimulante del tiroides (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH), la LH, la prolactina y la hormona del crecimiento (GH). A la ACTH, la TSH, y la FSH/LH se las considera hormonas «tróficas» para órganos endocrinos diana (es decir, suprarrenales, tiroides y gónadas, respectivamente), y aumentan la magnitud de la semivida biológica de las hormonas producidas corriente abajo. La GH es una hormona trófica (estimula la producción de factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 [IGF-1]), que también ejerce efectos metabólicos directos. La prolactina no es una hormona trófica. El exceso o la deficiencia de una hormona hipofisaria provocan una afección endocrina ([tabla 27.3](#)).

Tabla 27.3

Trastornos clínicos derivados de alteraciones de las hormonas hipofisarias

Hormona	Exceso	Deficiencia
Hormona adrenocorticotropa	Enfermedad de Cushing	Hipoadrenalismo secundario
Hormona estimulante del tiroides	Hipertiroidismo secundario	Hipotiroidismo secundario
Hormona estimulante del folículo/hormona luteinizante	Pubertad precoz	Hipogonadismo secundario
Hormona del crecimiento	Gigantismo/acromegalia	Talla baja en los niños
Prolactina	Galactorrea/impotencia (varones), infertilidad (mujeres)	Ninguna

Hipófisis posterior

La oxitocina y la vasopresina son dos hormonas peptídicas sintetizadas en los somas de las neuronas hipotalámicas y que posteriormente son secretadas por

la neurohipófisis

La **oxitocina** estimula la contracción del músculo liso del útero y la mama y ejerce su función en el parto y la lactancia, respectivamente. Se libera en respuesta a la estimulación de una serie de mecanorreceptores localizados en la mama al dar de mamar. La oxitocina sintética se puede usar para inducir el trabajo de parto o para controlar el sangrado uterino tras el alumbramiento. La **vasopresina** (VP), conocida también como **hormona antidiurética**, es crucial para el control homeostático del tono del líquido extracelular, y su función se describe en el [capítulo 35](#). La respuesta vasopresora está relacionada con su denominación, aunque desde el punto de vista fisiológico es menos significativa. La VP humana se conoce como arginina-vasopresina (AVP) debido a la presencia del aminoácido arginina en la posición 8 del nonapéptido.

Función tiroidea: eje hipotalámico-hipofisario- tiroideo

Hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La TRH (conocida también como tiroliberina) es un tripéptido que se sintetiza en los núcleos hipotalámicos peptidérgicos y se transporta a través de la circulación portal a la hipófisis anterior, donde finalmente estimula la síntesis y la secreción de TSH

La secreción es estimulada por la unión de la TRH a receptores acoplados a proteína G en la membrana de la célula tirotrófica hipofisaria que están acoplados a la fosfolipasa C (v. [cap. 25](#)). Hay un aumento de la concentración de inositol trisfosfato (IP₃) intracelular que da lugar a la liberación de calcio intracelular, lo que provoca a su vez la secreción de TSH. El número de receptores de TRH en las células tirotróficas está regulado tanto por la concentración de la propia TRH como por las hormonas tiroideas.

Hormona estimulante del tiroides (TSH)

La TSH es un heterodímero glucoproteico que consta de una subunidad α y una subunidad β y contiene aproximadamente un 15% de hidratos de carbono

La cadena α tiene una estructura idéntica a la de otras hormonas glucoproteicas (LH, FSH, gonadotropina coriónica humana [hCG]); sin embargo, la subunidad β es específica de la TSH. La producción de TSH está regulada por la acción estimuladora de la TRH y por la inhibición por la T₄ y la T₃. La secreción es pulsátil y sigue un ritmo circadiano, y su semivida plasmática es aproximadamente de 1 hora. El receptor para la TSH forma parte de la familia de receptores

acoplados a proteína G de tipo rodopsina y está presente en la membrana basolateral de las células foliculares del tiroides. La TSH se une a un dominio extracelular con una afinidad alta y actúa a través de una proteína G. Entre las acciones de la TSH destacan la estimulación de la captación de yodo hacia el epitelio folicular tiroideo, la síntesis y la secreción de tiroglobulina (Tg), la yodación de residuos de tirosina de la Tg y la secreción de T4 y T3 hacia la circulación.

Tiroxina (T4) y triyodotironina (T3)

El tiroides consta de folículos esféricos que forman una monocapa de células epiteliales cuboidales que rodea la luz del folículo, la cual está llena de un coloide homogéneo compuesto de proteínas como la Tg, una proteína de unión coloidal rica en tirosina. La Tg es una molécula dimerica que contiene 115-123 residuos de tirosina, se produce en las células tiroideas y se secreta al coloide. La Tg se glucosila y a continuación se segrega hacia la luz folicular, donde se produce la yodación de los residuos de tirosina.

Los iones yoduro son bombeados activamente en contra de su gradiente de concentración hacia el epitelio folicular y a continuación pasan al interior de los folículos tiroideos, donde son oxidados a moléculas de yodo. La oxidación del yoduro está catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO) en la cara interna del tirocito. El yodo se combina con la tirosina de la Tg y se produce monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Las células foliculares del tiroides son las unidades secretoras para las hormonas bioactivas, la tiroxina (DIT + DIT), conocida también como T4, y en menor cantidad la triyodotironina (MIT + DIT), conocida también como T3, la cual se almacena en el coloide hasta que es liberada hacia el torrente sanguíneo (fig. 27.4). Las hormonas tiroideas sintetizadas son secretadas hacia el entramado capilar que rodea los folículos tiroideos. El tiroides también puede convertir parte de la T4 mediante desyodación a un producto que normalmente se considera biológicamente inactivo, conocido como «T3 inversa» (rT3). El tiroides también secreta cantidades pequeñas de rT3 y de precursores de

T4/T3, como monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). El yodo recuperado por la desyodación de MIT y DIT lo reutiliza el tiroides para una síntesis hormonal adicional.

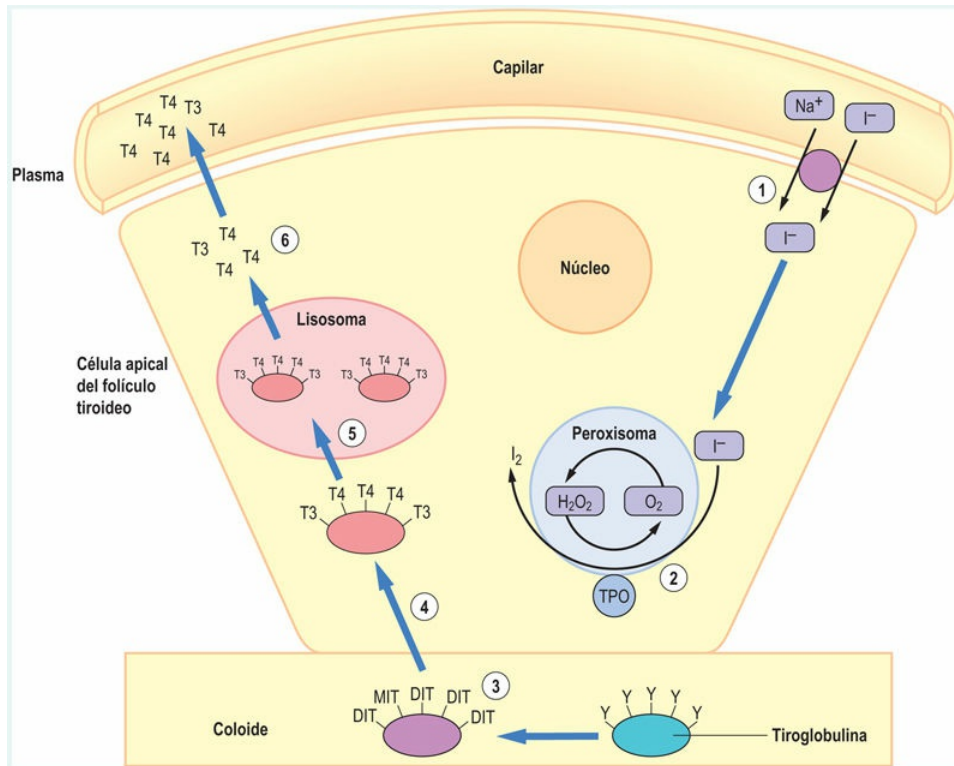


FIG. 27.4 Mecanismo de biosíntesis de las hormonas tiroideas.

- (1) El yoduro se concentra en las células epiteliales foliculares después de entrar a través de un simportador yoduro-sodio antes de (2) la oxidación a yodo por la peroxidasa tiroidea (TPO) en el peroxisoma.
- (3) En la membrana plasmática adyacente a la luz folicular ocurre la conversión de residuos tirosil (Y) en la superficie de la tiroglobulina, una glucoproteína tiroidea, a monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT). Entonces tiene lugar el acoplamiento de las tirosinas yodadas para formar T₄ (DIT + DIT) o T₃ (MIT + DIT).
- (4) La tiroglobulina se secreta por exocitosis y (5) se hidroliza en los lisosomas para liberar T₃ y T₄ libres. Las hormonas tiroideas se transportan a la membrana plasmática y se liberan al torrente sanguíneo.

La T4 representa aproximadamente el 80-95% de las hormonas tiroideas producidas por el tiroides. La mayor parte de la T3 (>80%) está formada por la desyodación en 5' de la T4 mediante desyodasas (fig. 27.5) presentes en tejidos periféricos, como el hígado, los riñones

y el músculo esquelético, y por el sistema nervioso central, en lugar de hacerlo por una secreción tiroidea directa. La T3 es unas cinco veces más potente que la T4; por lo tanto, a la T4 se la considera normalmente una prohormona. La reserva plasmática de T4 es muy abundante y con un recambio lento, a diferencia de la T3, que es fundamentalmente intracelular y que presenta un índice de recambio más rápido. La rT3 se produce por la desyodación en 3' de la T4 (v. [fig. 27.5](#)) y es un mecanismo por el cual puede controlarse la producción de T3 a partir de la T4.

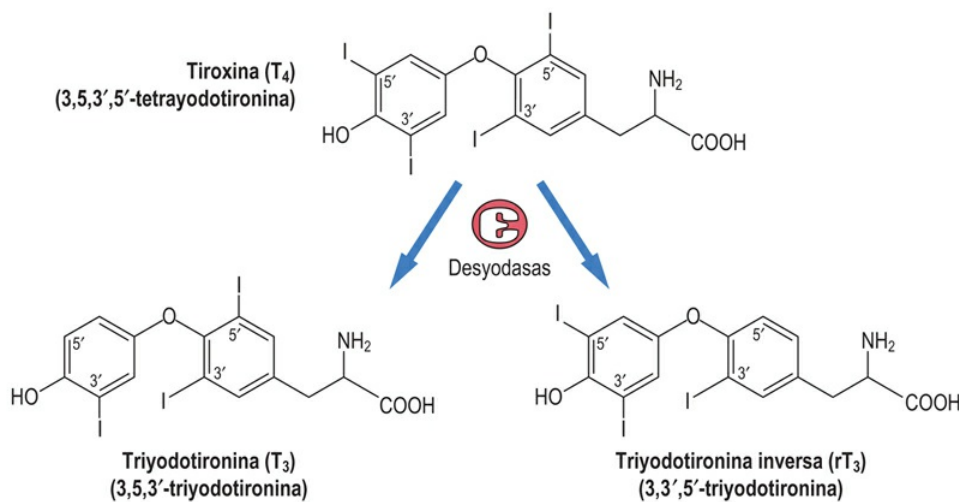


FIG. 27.5 Estructuras de las hormonas tiroideas tiroxina (T₄), triyodotironina (T₃) y T₃ inversa (rT₃).

Aunque las hormonas libres son secretadas por la glándula tiroides, la T4 y la T3 son relativamente lipofílicas y están unidas sobre todo a proteínas en el plasma, de modo que más del 99% de ambas hormonas están unidas a la TBG y a la albúmina (teniendo esta última la máxima capacidad de unión para la T4) y la transtiretina. Las concentraciones de T4 total medidas («libre» más unida) son aproximadamente 40 veces más altas que las de T3 debido a la diferencia en la unión a proteínas, pero la concentración de T4 libre (fT4) solamente es 4 veces mayor que la de T3 libre (fT3). La conversión de T4 a T3 está conservada a lo largo de un amplio margen de concentraciones de T4. Las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas totales

dependen de las concentraciones de las proteínas de unión en el plasma, y son las hormonas libres (fT4 y fT3) las que son bioactivas y las que se miden de forma rutinaria en la práctica clínica. Los mecanismos de aclaramiento más importantes de las hormonas tiroideas son el metabolismo tisular y la conjugación hepática, con cierta excreción adicional en la orina, aunque esta última está limitada por la unión a las proteínas. Las hormonas tiroideas conjugadas (con sulfato y ácido glucurónico) se excretan por la bilis hacia el intestino, donde se reabsorbe parte del yodo por la circulación enterohepática.

Acciones de las hormonas tiroideas

Los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas pueden dividirse en metabólicos y del desarrollo

Efectos metabólicos de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica, con un aumento del consumo de oxígeno y de la producción de calor

Está aumentado el metabolismo de los hidratos de carbono, de los ácidos grasos libres y de las proteínas. La frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco están incrementados y también está estimulada la motilidad gastrointestinal. Está incrementada la formación de ácidos biliares, lo que conduce a una mayor excreción fecal de derivados del colesterol, disminuyendo de este modo las concentraciones circulantes de este último.

Efectos de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel crucial en el desarrollo normal del sistema esquelético y del sistema nervioso central

La transferencia de T4 y T3 desde la circulación materna a la fetal es escasa y para que el crecimiento y el desarrollo del feto sean normales se necesita la presencia de una glándula tiroidea fetal funcional (aproximadamente a partir de la 10.^a semana de la gestación).

Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen sus efectos a través de receptores nucleares

Dos isoformas del receptor son codificadas por el gen del receptor alfa de la hormona tiroidea (THRA), que sufre cortes y empalmes alternativos: el *TR α 1* se expresa fundamentalmente en el hueso, el corazón, el músculo esquelético, el sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal, mientras que el *TR α 2* (unión no T3) se expresa en tejidos, como los testículos y el cerebro. Otras dos isoformas adicionales del receptor que difieren en su región amino terminal son codificadas por el gen del receptor beta de la hormona tiroidea (THRB): el *TR β 1* se expresa fundamentalmente en el riñón, el hígado y el tiroides, mientras que el *TR β 2* está implicado en el desarrollo auditivo y visual. Los receptores tiroideos se unen a secuencias cortas repetidas de ADN conocidas como elementos de respuesta al tiroides. La unión al receptor provoca la alteración de la transcripción de genes de respuesta específica al tiroides y la síntesis de proteínas.

Trastornos de la función tiroidea

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo, descrito también como «hiperactividad tiroidea», es la producción y la secreción excesivas de hormonas tiroideas y se debe a varias patologías (tabla 27.4)

El término «tirotoxicosis» se usa para describir al estado hipermetabólico clínico debido a un exceso de actividad de las hormonas tiroideas. La causa más frecuente del hipertiroidismo es la **enfermedad de Graves**, un trastorno autoinmunitario en el que están aumentados los anticuerpos IgG estimuladores de la TSH. El paciente puede manifestar un aumento de tamaño difuso del tiroides (**bocio**) y síntomas de hipertiroidismo; en el laboratorio clínico también pueden medirse en el suero los anticuerpos contra el receptor de la TSH. La tirotoxicosis puede deberse también a nódulos tiroideos («**bocio multinodular tóxico**») o a nódulos tiroideos tóxicos solitarios que no responden a los mecanismos de retroalimentación negativa habituales y que secretan hormonas tiroideas de forma autónoma. En el hipertiroidismo primario, la TSH sérica está por debajo del límite de referencia y están elevadas la fT4 y/o la fT3. El tratamiento del hipertiroidismo se basa en fármacos antitiroideos, ablación con yodo radioactivo y resección quirúrgica, o una combinación de los anteriores.

Tabla 27.4

Hipertiroidismo

Causas frecuentes

- Enfermedad de Graves: enfermedad autoinmunitaria con anticuerpos estimuladores contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides e hiperplasia difusa del tiroides
- Bocio multinodular tóxico: numerosos nódulos tiroideos que segregan hormonas tiroideas (enfermedad de Plummer)
- Adenoma tóxico solitario: nódulo tiroideo único que produce de forma autónoma hormonas tiroideas

Causas menos frecuentes

- Tiroiditis subaguda (de Quervain): tiroiditis inflamatoria que conduce a la liberación de hormonas tiroideas
- Fármacos: administración exógena excesiva de hormonas tiroideas; amiodarona (también puede producir hipotiroidismo)
- Tejido tiroideo ectópico (p. ej., metástasis funcionales de cáncer de tiroides; *struma ovarii*, una variedad de teratoma ovárico)

Síntomas

- Pérdida de peso (con apetito normal o aumentado)
- Palpitaciones

Ansiedad
Intolerancia al calor
Piel sudorosa/grasienta
Diarrea
Oligomenorrea

Signos

Taquicardia/fibrilación auricular
Temblores
Ptosis o retracción palpebral
Bocio/nódulo/nódulos (dependiendo de la causa)



Conceptos clínicos

Hipertiroidismo y anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH

Una mujer de 31 años acudió a su médico quejándose de nerviosismo, «palpitaciones galopantes», fatiga crónica y prurito. Su talla de ropa había disminuido a lo largo de los últimos meses, pero no había perdido peso deliberadamente. En la exploración mostraba un temblor fino simétrico al extender las manos y tenía las palmas frías y húmedas. Presentaba taquicardia (frecuencia cardíaca regular de 114 lpm) y marcas en las piernas compatibles con el rascado. También presentaba un aumento leve difuso del tamaño del tiroides (bocio) y un soplo audible sobre la glándula.

Las pruebas de función tiroidea mostraron concentraciones suprimidas de TSH ($<0,05$ mU/l; intervalo de referencia, 0,35-4,5 mU/l) y la fT4 estaba elevada (52 pmol/l [4,0 ng/dl]; intervalo de referencia, 9-21 pmol/l [0,7-1,6 ng/dl]), al igual que la fT3 (18 pmol/l [1.168 pg/dl]; intervalo de referencia, 2,6-6,5 pmol/l [162-422 pg/dl]). Se detectaron anticuerpos antirreceptor de la TSH.

Comentario

La enfermedad de Graves es una enfermedad tiroidea autoinmunitaria caracterizada por hipertiroidismo secundario a la estimulación directa de las células epiteliales tiroideas por

anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH. Otros rasgos distintivos pueden ser el aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides y signos sistémicos como oftalmopatía y dermatopatía. Los médicos emplean pruebas de medicina nuclear (en las que se estudia la captación de un radionucleótido por parte del tiroides, como por ejemplo, tecnecio-99m o yodo 123) y la medición en suero de anticuerpos antirreceptor de TSH. Los estudios diseñados para detectar anticuerpos antirreceptor de TSH con un ligando que compitiera por la fijación de la TSH a su receptor (p. ej., TSH o anticuerpo monoclonal anti-TSHR) no pudieron discriminar entre anticuerpos estimuladores y no estimuladores (neutros o inhibidores). Se han logrado avances para detectar anticuerpos que se unen a epítomos en la parte *N*-terminal del receptor de la TSH humana. Son estos anticuerpos los causantes de la estimulación y no los anticuerpos que se unen a los residuos *C*-terminal, que bloquean la actividad del receptor. Hasta hace poco, los análisis específicos para la detección de anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH solo podían medirse mediante bioensayos; sin embargo, actualmente los laboratorios clínicos cuentan con nuevos inmunoanálisis automatizados con especificidad para los anticuerpos estimulantes, lo que podría mejorar la discriminación entre la enfermedad de Graves y otras variantes de hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, descrito también como «hypoactividad tiroidea», consiste en una deficiencia de hormonas tiroideas

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde leves e inespecíficas hasta otras potencialmente mortales ([tabla 27.5](#)). El hipotiroidismo puede identificarse tras estudios de laboratorio en busca de causas secundarias, como por ejemplo, infertilidad o hipercolesterolemia. **Mixedema** es el término empleado para el hipotiroidismo grave y para la acumulación de mucopolisacáridos en la piel y los tejidos subcutáneos. El coma mixedematoso puede manifestarse después de

un hipotiroidismo grave crónico no tratado con disminución de la agudeza mental, hipotermia, bradicardia e inconsciencia. La causa más frecuente del hipotiroidismo con bocio en todo el mundo es el **déficit de yodo**, y el incremento resultante en la TSH tiene un efecto trófico que provoca el aumento de tamaño de la glándula tiroidea. El déficit de yodo puede restringir el crecimiento intrauterino y durante la infancia. Los fármacos que contienen yodo (p. ej., amiodarona) pueden provocar una sobrecarga de yodo, ocasionando una inhibición de la producción de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff). A diferencia del déficit de yodo, el hipotiroidismo atrófico primario no se manifiesta con bocio, ya que hay atrofia tisular a pesar de la elevación de la concentración de TSH.

Tabla 27.5

Hipotiroidismo

Causas frecuentes

Hipotiroidismo atrófico: infiltrado linfocítico difuso
Tiroiditis de Hashimoto: tiroiditis autoinmunitaria crónica con infiltrado linfocítico/células plasmáticas

Causas menos frecuentes

Déficit de yodo (frecuente en todo el mundo)
Iatrogénica: posquirúrgica, sustancias antitiroideas (p. ej., carbimazol, tratamiento con yodo radioactivo), otros fármacos (p. ej., amiodarona, litio)
Hipopituitarismo (raro): tumores hipofisarios, necrosis isquémica posparto (síndrome de Sheehan)

Síntomas

Fatiga, letargo
Intolerancia al frío
Ganancia de peso
Estreñimiento
Menorragia
Deterioro cognitivo
Sequedad de piel y del pelo

Signos

Bradicardia
Edema sin fovea
Relajación lenta de los reflejos tendinosos
Neuropatía periférica

El **hipotiroidismo primario**, en el cual las concentraciones de TSH están por encima de sus límites de referencia y las de fT4 por debajo, se trata con tratamiento hormonal tiroideo, normalmente con levotiroxina (T4) por vía oral a diario. Aunque las concentraciones de fT4 responden rápidamente a la reposición de la T4, las cifras de TSH pueden tardar 6 semanas o más en alcanzar un estado de equilibrio nuevo. El hipotiroidismo primario es más frecuente en los individuos con enfermedades autoinmunitarias (p. ej., diabetes de tipo 1, enfermedad celíaca) y puede formar parte de endocrinopatías autoinmunitarias múltiples (síndromes poliendocrinos autoinmunitarios). El **hipotiroidismo secundario** es infrecuente; sin embargo, puede aparecer en pacientes con patología hipofisaria. El hipotiroidismo secundario, demostrado bioquímicamente, consta de un valor de TSH por debajo o en el límite inferior de referencia y una fT4 desproporcionadamente baja; es una entidad rara que en la mayoría de los casos se debe a tumores hipofisarios.

El **hipotiroidismo congénito** es infrecuente y puede deberse a la ausencia completa de tejido tiroideo, a trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas o puede ser el resultado de una deficiencia congénita de TSH. Se han identificado casos de resistencia a la TSH en seres humanos secundaria a defectos congénitos, tanto de $TR\alpha$ como de $TR\beta$, aunque la resistencia a las hormonas tiroideas debida a una mutación del $TR\beta$ (RTH β) es bastante más frecuente. El RTH β se caracteriza por una elevación de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en ausencia de supresión de la TSH, y las manifestaciones clínicas van desde cuadros asintomáticos a tirotoxicosis. Los individuos con resistencia a las hormonas tiroideas debida a una mutación del $TR\beta$ (RTH β) pueden presentar una TSH normal o ligeramente elevada y una fT4 baja/baja-normal (y una disminución del cociente fT4/fT3). En la mayoría de los casos no presentan características anormales al nacer, aunque más adelante pueden manifestar rasgos de hipotiroidismo. En la mayoría de los países desarrollados existen programas de cribado neonatales para el hipotiroidismo primario; sin embargo, la TSH puede medirse de forma aislada; de este modo, es posible que no se identifique un

hipotiroidismo secundario.



Conceptos clínicos

Hipotiroidismo

Una mujer de 64 años acudió con fatiga extrema y ha comenzado a estar menos alerta mentalmente, lo que le ha generado dificultades para ejercer su trabajo como bibliotecaria. Ha estado sufriendo intolerancia al frío, por lo que se abriga más que sus compañeros de trabajo. En la entrevista clínica, afirma haber sufrido estreñimiento desde hace algunos meses. Comenta que su hermana padecía «hipoactividad tiroidea». En la exploración física estaba obesa, con la piel seca, la cara hinchada y una frecuencia cardíaca lenta regular (54 lpm). La glándula tiroides no se palpaba.

Su concentración de TSH estaba elevada (80 mU/l; intervalo de referencia 0,35-4,5 mU/l) y la fT4 estaba baja (5 pmol/l; intervalo de referencia, 9-21 pmol/l [0,7-1,6 ng/dl]).

Comentario

El inicio del hipotiroidismo puede ser insidioso y las manifestaciones clínicas son bastante inespecíficas. Una concentración elevada de TSH con una fT4 baja es compatible con un trastorno tiroideo primario. En las analíticas sanguíneas de seguimiento se demostró la presencia de anticuerpos antitiroideos de peroxidasa. Se le diagnosticó una tiroiditis linfocitaria (tiroiditis de Hashimoto).



Conceptos avanzados

IGSF1 e hipotiroidismo central

El miembro 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (*IGSF1*) es un gen sumamente polimórfico localizado en el cromosoma X que codifica una glucoproteína de membrana. Recientemente se han identificado mutaciones en el *IGSF1* como una de las causas de hipotiroidismo secundario («central»). Los varones afectados

manifiestan hipotiroidismo secundario, ya sea aislado o combinado con hipoprolactinemia y macroorquidia del adulto. Aunque el papel del *IGSF1* en la fisiología hipotalámica e hipofisaria está avalado por estudios de expresión celular y por las secuelas de su déficit, no se conoce con detalle cuál es su función. Las concentraciones más altas de FSH comparadas con las de LH en el suero pueden sugerir que la macroorquidia puede deberse a un exceso de TRH hipotalámico (que aumenta la FSH y no la LH, con independencia del GnRH [Schoenmakers y cols. 2015]).

Pruebas de laboratorio de la función tiroidea

La TSH sérica se utiliza normalmente como instrumento de cribado de primera línea para la patología tiroidea; también podría solicitarse la medición de la fT4 ante una sospecha clínica sólida de patología tiroidea o si existe una indicación para plantearse una patología hipofisaria

La fT4 debería medirse si la concentración de TSH es baja o alta, y su análisis puede realizarse automáticamente en el laboratorio clínico tras la detección de un valor anormal de la TSH. En la [tabla 27.6](#) se muestran algunas interpretaciones básicas de los resultados de las pruebas funcionales tiroideas.

Tabla 27.6

Interpretación de las pruebas funcionales tiroideas

		Tiroxina libre en plasma (fT4)		
		Mayor que el valor de referencia	Dentro del rango de referencia	Menor que el valor de referencia
Concentración plasmática de hormona estimulante del tiroides (TSH)	Mayor que el límite de referencia	Hipertiroidismo secundario («TSHoma»): muy raro	Hipotiroidismo subclínico/compensado	Hipotiroidismo primario; síndrome de enfermo eutiroideo (f de recuperación)
	Dentro del rango de referencia	Resistencia a las hormonas tiroideas	Eutiroidismo	Síndrome del enfermo eutiroideo; hipotiroidismo

				secundario (insuficiencia hipofis.)
	Por debajo del valor de referencia	Hipertiroidismo primario	Síndrome del enfermo eutiroides; «tirotoxicosis T3» (elevación de la triyodotironina libre [fT3])	Hipotiroidismo secundario (insuficiencia hipofis.)

La enfermedad tiroidea primaria describe una anomalía en la producción de hormonas tiroideas por una patología del tiroides propiamente dicho. Una elevación de la fT4 y de la fT3 con una TSH por debajo del límite de referencia (suprimida) es compatible con un hipertiroidismo primario. En el contexto de una TSH baja y una fT4 dentro del intervalo de referencia (en un paciente sin una patología tiroidea conocida) estaría indicado medir la fT3 para descartar una «toxicosis de T3». En esta situación, la concentración sérica de fT3 está elevada, lo que conduce a la supresión de la TSH. Esto puede ocurrir en algunos pacientes con un adenoma tóxico solitario, nódulos tiroideos múltiples o un estadio inicial de la enfermedad de Graves.

Una fT4 baja con una TSH elevada concuerda con un hipotiroidismo primario. Merece la pena destacar que la conversión de T4 a T3 puede estar conservada en el hipotiroidismo y, de este modo, las concentraciones de fT3 pueden estar dentro de los límites de referencia. En el hipotiroidismo secundario, las concentraciones de fT4 son bajas; sin embargo, las cifras de TSH pueden ser bajas o estar dentro del intervalo de referencia (la TSH es insuficiente para elevar la fT4).

En un sentido amplio, el **hipertiroidismo** y el **hipotiroidismo subclínicos** describen una concentración de TSH baja o alta, respectivamente, en el contexto de una fT4 y una fT3 dentro de los límites de referencia. Merece la pena señalar que algunos pacientes pueden experimentar síntomas tiroideos con valores de las hormonas tiroideas en los extremos del intervalo de referencia, pero dentro del mismo, y la decisión de instaurar el tratamiento dependerá de la presentación clínica. Los estados de **hipotiroxinemia eutiroides** pueden aparecer en enfermedades no tiroideas y reciben el nombre de «síndrome del enfermo eutiroides». En los estadios iniciales de la enfermedad no tiroidea puede estar disminuida la conversión de T4 a

T3 (con el aumento correspondiente en la rT3) y puede disminuir la TSH. La TSH puede aumentar durante la fase de recuperación de una enfermedad grave. Por dicho motivo, se aconseja interpretar con precaución las pruebas funcionales tiroideas durante la enfermedad aguda o grave y evitarlas, a menos que lo indique la clínica.

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

La hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticoliberina) es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado en los núcleos paraventriculares hipotalámicos. Se secreta hacia la sangre portal hipofisaria y actúa a través de receptores acoplados a una proteína G en las células hipofisarias corticotropas. La activación de un sistema mensajero de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) da lugar a la estimulación y la secreción de ACTH. La liberación de CRH puede ser episódica y circadiana, y promueve un ritmo circadiano de la producción de ACTH. Tanto la CRH como la ACTH están bajo la influencia de una retroalimentación negativa a partir del cortisol circulante.

Hormona adrenocorticotropa (corticotropina, ACTH)

La ACTH (llamada también corticotropina) es un polipéptido de 39 aminoácidos que se sintetiza a partir de una molécula precursora de 241 aminoácidos, la proopiomelanocortina (POMC)

La fragmentación de la POMC también da lugar a otras hormonas, como la hormona estimulante del melanocito (MSH) y endorfinas (v. también [cap. 32](#)). La ACTH se libera desde la adenohipófisis y su secreción es pulsátil y con un ritmo diurno. A medianoche se produce un descenso de la concentración sérica, con un incremento rápido aproximadamente a las 3 de la madrugada, alcanzando su máximo alrededor de las 8 de la mañana y con un declive posterior. La

secreción de ACTH también aumenta por el estrés, ya sea de origen psicológico o físico (p. ej., ejercicio, enfermedad, traumatismos, hipoglucemia). Su secreción se inhibe a través de una retroalimentación negativa por el cortisol. Por lo tanto, la falta de producción de cortisol, como la que aparece en la insuficiencia suprarrenal o después de una suprarrenalectomía, provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de ACTH. Al contrario, un exceso de cortisol, ya sea por una sobreproducción endógena o por la administración exógena, provoca una reducción del valor plasmático de ACTH. La retroalimentación negativa por cortisol puede actuar tanto a nivel hipotalámico como hipofisario con una retroalimentación rápida o lenta. La primera altera la liberación hipotalámica de CRH, mientras que la segunda disminuye la síntesis de CRH, aparte de suprimir la transcripción génica de la POMC, con lo que disminuye la síntesis de ACTH.

La ACTH circula libre en el plasma y su semivida es aproximadamente de 10 minutos

La ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal a través de la interacción con receptores de la superficie celular acoplados a proteínas G, estimulando la producción de AMPc. La elevación aguda resultante de la síntesis cortical suprarrenal de cortisol ocurre en 3 minutos, principalmente por la estimulación de la actividad de la esterasa de colesterol en las células suprarrenales, provocando la hidrólisis de los ésteres de colesterol en ácidos grasos libres y colesterol. Los efectos a largo plazo (horas a días) de la ACTH incluyen un aumento de la transcripción de los genes que codifican enzimas esteroideogénicas. Una ACTH baja, como la que aparece en la supresión secundaria a glucocorticoides exógenos, provoca atrofia de la corteza suprarrenal y en casos de una supresión prolongada puede tardar días o semanas en recuperarse la normalidad funcional del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Anatomía y bioquímica de la glándula

suprarrenal

Las glándulas suprarrenales se sitúan en el polo superior de cada uno de los riñones. Constan de una corteza externa rodeando la médula central, y cada región es diferente desde el punto de vista embriológico y funcional.

La corteza consta de tres zonas distinguibles histológicamente: la zona reticular (adyacente a la médula suprarrenal), la zona fasciculada y la zona glomerulosa (capa externa, [fig. 27.6](#)). La conversión del colesterol a pregnenolona es el paso inicial limitante de la velocidad de esteroidogénesis y tiene lugar en la mitocondria (v. [cap. 14](#)). La pregnenolona es el precursor esteroideo a partir del cual se sintetizan los andrógenos (zona reticular), los glucocorticoides (zona fasciculada) y los mineralocorticoides (zona glomerulosa). En la [fig. 27.7](#) se muestra un esquema simplificado de la esteroidogénesis. La zona glomerulosa está bajo el control del sistema renina-angiotensina; sin embargo, la zona fasciculada y la zona reticular están bajo la influencia de la ACTH. Esta consideración es importante durante la evaluación de una afección suprarrenal, la cual puede afectar tanto a la síntesis de los glucocorticoides como de los mineralocorticoides, mientras que la afección hipofisaria solo da lugar normalmente a una deficiencia en los glucocorticoides.

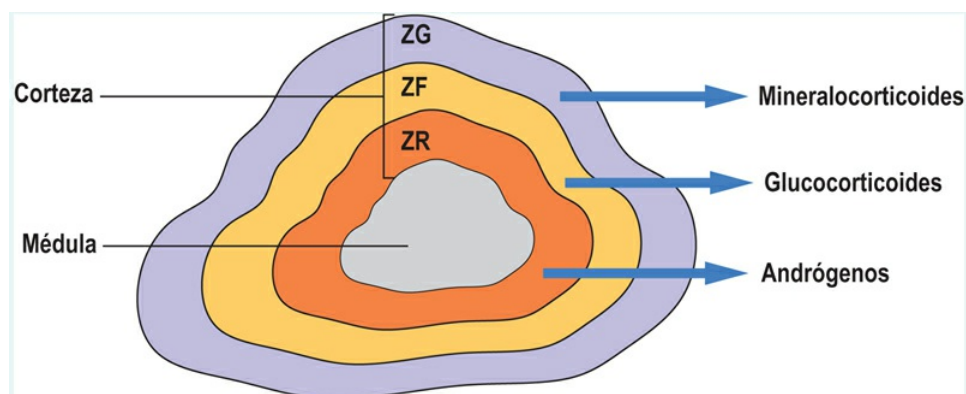


FIG. 27.6 Estructura de la glándula suprarrenal.

Se muestran las zonas de la corteza suprarrenal con sus respectivas hormonas. La región central de la glándula suprarrenal, la médula, está regulada por nervios simpáticos preganglionares, cuya actividad estimula la secreción suprarrenal de catecolaminas (adrenalina,

noradrenalina; v. [cap. 26](#)). ZG, zona glomerulosa; ZF, zona fasciculada; ZR, zona reticular.

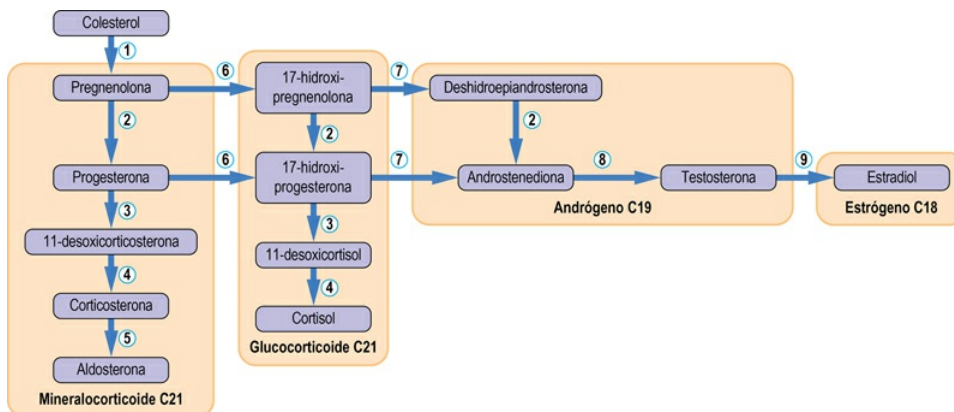


FIG. 27.7 Resumen de la biosíntesis de hormonas esteroideas.

(1) Colesterol 20,22-desmolasa; (2) 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ $\Delta\alpha,5$ isomerasa; (3) 21β -hidroxilasa; (4) 11β -hidroxilasa; (5) aldosterona sintasa; (6) 17α -hidroxilasa; (7) $17,20$ -liasa/desmolasa; (8) 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y (9) aromatasas (v. [cap. 14](#)).

Biosíntesis de cortisol

El cortisol, una hormona esteroidea, es el principal glucocorticoide sintetizado y secretado en el ser humano en la corteza suprarrenal, y se sintetiza y se libera en función de las necesidades

El estímulo fisiológico principal para la síntesis y la secreción de cortisol es la ACTH. La secreción de cortisol muestra un ritmo diurno que se refleja en las concentraciones plasmáticas; la concentración a las 4 de la tarde y hasta la medianoche es de un 75% o menos que la concentración de las 8 de la mañana. Puede resultar complicado interpretar las muestras sanguíneas aleatorias para realizar la medición del cortisol, aparte de que su valor puede ser limitado en el diagnóstico de la hipersecreción o la hiposecreción.

Aproximadamente el 95% del cortisol plasmático está unido a proteínas, sobre todo a la globulina de unión al cortisol (CBG, conocida también como transcortina). El cortisol restante está libre en el plasma, y este cortisol «libre» se excreta en la orina sin metabolizar. Los incrementos en las concentraciones plasmáticas de cortisol dan lugar a un aumento en la proporción de cortisol libre en el plasma. Esto se debe a que la unión del cortisol a la CBG está prácticamente saturada a las concentraciones fisiológicas del cortisol y los aumentos en la secreción de cortisol se reflejan en un incremento desproporcionado en la cantidad de cortisol libre en orina. El cortisol tiene una semivida aproximada de 100 minutos y se metaboliza en el hígado y en otros órganos. La inactivación se debe principalmente a la reducción del enlace doble entre los átomos de C₄ y C₅. Hay una serie de pasos de reducción y conjugación adicionales antes de que los metabolitos se excreten por la orina.

Acciones del cortisol

El cortisol tiene cuatro grandes áreas de acción: retroalimentación negativa al hipotálamo y la hipófisis anterior, homeostasis metabólica, homeostasis hidroelectrolítica y efectos antiinflamatorios e inmunosupresores

La acción metabólica más importante del cortisol la ejerce sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y las proteínas. Ejerce un efecto significativo sobre la homeostasis de la glucosa, tal y como sugiere la denominación «glucocorticoide» (v. [cap. 31](#)). Actúa sobre los tejidos periféricos para disminuir la captación y la utilización de la glucosa, y sobre los receptores nucleares para aumentar la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de sustratos diferentes a los hidratos de carbono), con una acción neta para incrementar la glucemia. También se estimula la síntesis y el almacenamiento del glucógeno. El cortisol disminuye la proteína celular extrahepática, como la presente en el músculo, mediante la

supresión de la síntesis de ARN y de proteínas. Cuando hay exceso de cortisol, la degradación muscular puede ser suficiente para causar debilidad muscular, como se aprecia en el síndrome de Cushing. Lo contrario ocurre en el hígado, donde el aporte hepático de aminoácidos permite que aumente la síntesis proteica y la gluconeogénesis. El cortisol también ejerce un efecto permisivo sobre la hormona del crecimiento, el glucagón y las catecolaminas (es decir, se necesita cortisol para que estas hormonas ejerzan su efecto máximo). Las dosis altas de glucocorticoides disminuyen la secreción de GH, inhiben el crecimiento y también disminuyen la liberación de TSH.

El cortisol ejerce numerosas acciones en el tejido adiposo, induciendo genes lipogénicos y la función endocrina adiposa

Aunque normalmente se cita al cortisol como una hormona lipolítica, las pruebas experimentales son contradictorias y los resultados difieren según la concentración de glucocorticoides y el modelo animal utilizado. De hecho, se ha demostrado que la exposición crónica a cortisol del tejido adiposo humano aumenta la actividad de genes implicados en la lipogénesis y en la lipólisis simultáneamente. El exceso de cortisol sistémico en los seres humanos provoca un aumento de la adiposidad central (particularmente visceral) y la atrofia del tejido adiposo periférico, que puede identificarse clínicamente (v. más adelante la descripción del síndrome de Cushing).

El cortisol tiene una acción mineralocorticoide débil y el receptor mineralocorticoide se une a la aldosterona y al cortisol con la misma afinidad

La concentración molar plasmática total de cortisol es unas 1.000 veces mayor que la del mineralocorticoide aldosterona. Sin embargo, las células diana para la aldosterona expresan 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte el cortisol en cortisona, y esta última

solamente tiene una afinidad baja por el receptor mineralocorticoide. Esta conversión permite que la aldosterona se una al receptor mineralocorticoide. El cortisol influye sobre el metabolismo óseo e induce una tendencia hacia un equilibrio negativo del calcio al aumentar su absorción gastrointestinal y su excreción renal. Una terapia con glucocorticoides exógenos puede provocar una pérdida rápida de la densidad ósea, con la consiguiente osteoporosis. Un aspecto fundamental de este proceso es el aumento de la resorción ósea y de la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos, y también contribuye a ello la disminución de la función de los osteoblastos.

El sistema inmunitario está modulado por el cortisol a través de efectos sobre los fenómenos leucocitarios, la producción de citocinas y la proliferación vascular. Las propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides se aplican terapéuticamente para tratar una amplia gama de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Los glucocorticoides reducen la vasodilatación, con un efecto permisivo sobre los vasodilatadores, como las catecolaminas.

Trastornos de la secreción de cortisol

Hipofunción suprarrenal

La insuficiencia corticosuprarrenal puede deberse a una patología suprarrenal primaria o puede ser secundaria a un fracaso de la producción de ACTH desde la adenohipófisis

La variedad más frecuente de insuficiencia suprarrenal aparece después de una terapia con glucocorticoides exógenos, la cual ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de CRF y de ACTH. La administración de glucocorticoides exógenos también provoca la supresión del CRF y de la ACTH, disminuyendo la estimulación de las suprarrenales y, por tanto, provocando atrofia de la glándula suprarrenal. Tras el cese de una terapia a largo plazo con glucocorticoides, puede que la secreción suprarrenal de cortisol tarde varios meses en recuperar la normalidad. Por dicho motivo, los

pacientes con una terapia prolongada con glucocorticoides corren el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal si se suspende bruscamente la administración de esteroides exógenos.



Conceptos clínicos

Abstinencia aguda de glucocorticoides

Un varón de 47 años acudió a urgencias con náuseas persistentes, vómitos, letargo y dolor abdominal generalizado tras un episodio de intoxicación alimentaria. Había podido beber cierta cantidad de líquido, pero no había sido capaz de ingerir alimentos sólidos ni sus comprimidos. Presentaba antecedentes de asma grave crónica que recientemente estaba bien controlada con inhaladores y una terapia prolongada con glucocorticoides por vía oral. En la exploración física destacaban sibilancias leves bilaterales en la auscultación pulmonar; el abdomen estaba blando y distensible a la palpación, con ruidos abdominales. Su presión arterial era de 115/65 mmHg en decúbito supino. El valor de la glucosa venosa era de 3,8 mmol/l, 68 mg/dl (4-6 mmol/l; 72-109 mg/dl). Al paciente se le administró hidrocortisona y fluidoterapia intravenosa y se recuperó por completo.

Comentario

Se trata de una presentación aguda de **hipofunción suprarrenal aguda** secundaria a la interrupción brusca del tratamiento con glucocorticoides. Los pacientes pueden presentar atrofia suprarrenal (secundaria a la ausencia de producción de ACTH) debido a un tratamiento prolongado con glucocorticoides exógenos. El estrés puede precipitar una crisis suprarrenal en los individuos que sean incapaces de provocar una respuesta adecuada del cortisol, motivo por el cual se les instruye acerca de la «regla de los días con enfermedad» con la finalidad de que aumenten su dosis de esteroides cuando se pongan enfermos.

Insuficiencia suprarrenal primaria

La insuficiencia corticosuprarrenal primaria (conocida también como «enfermedad de Addison») es un fracaso de la corteza suprarrenal

La insuficiencia de la corteza suprarrenal puede deberse a la destrucción autoinmunitaria de la glándula (la causa más frecuente en los países desarrollados), a invasión neoplásica (p. ej., metástasis de carcinoma pulmonar, de mama o renal), infiltración amiloide, hemocromatosis, hemorragias, infecciones como la tuberculosis (la causa más frecuente en todo el mundo) o por citomegalovirus (en individuos inmunodeprimidos). Asimismo, las glándulas suprarrenales también pueden resecarse durante la cirugía.

El diagnóstico clínico del síndrome de Cushing puede ser extremadamente complicado, sobre todo en los primeros estadios de la enfermedad, ya que algunas de las características de presentación más frecuentes son inespecíficas (tabla 27.7)

Las determinaciones plasmáticas de cortisol y de ACTH deben interpretarse cuidadosamente y hay que tener en cuenta la hora a la que se extrajo la muestra (v. la sección previa «Determinación analítica de la acción hormonal»). La mayor parte de las características clínicas guarda relación con una producción insuficiente de glucocorticoides (cortisol) y mineralocorticoides (aldosterona) para que la salud sea normal. Desde el punto de vista bioquímico, la ausencia de actividad mineralocorticoide (v. cap. 35) da lugar en último término a concentraciones séricas bajas de sodio y altas de potasio, así como a acidosis metabólica. Las glándulas suprarrenales no son capaces de desencadenar un incremento adecuado en la liberación de cortisol en respuesta a la administración de ACTH sintética (Synacthen; fig. 27.8). Las concentraciones plasmáticas basales de ACTH son altas, reflejando una respuesta fisiológica a la falta de cortisol. El aumento de la producción de ACTH puede dar lugar a pigmentación cutánea, ya que la ACTH deriva de la escisión de la POMC, la cual también es precursora de la hormona estimulante

de los melanocitos (MSH). Se necesita un tratamiento sustitutivo de por vida con glucocorticoides, combinado normalmente con una reposición de mineralocorticoides, ya que el cuadro es potencialmente mortal, y la terapia con glucocorticoides debe incrementarse durante los episodios de enfermedad aguda para imitar la respuesta endógena al estrés en individuos con glándulas funcionales. La idoneidad de la reposición de cortisol se valora clínicamente midiendo la ACTH plasmática y con determinaciones seriadas del cortisol sérico (una «curva de día» de cortisol), garantizando un equilibrio óptimo entre una dosificación adecuada y la limitación del riesgo de una reposición excesiva. La actividad mineralocorticoide se valora midiendo las concentraciones plasmáticas de renina y angiotensina (v. [cap. 35](#)), de modo que un aumento de renina y una disminución de aldosterona son compatibles con una insuficiencia suprarrenal.

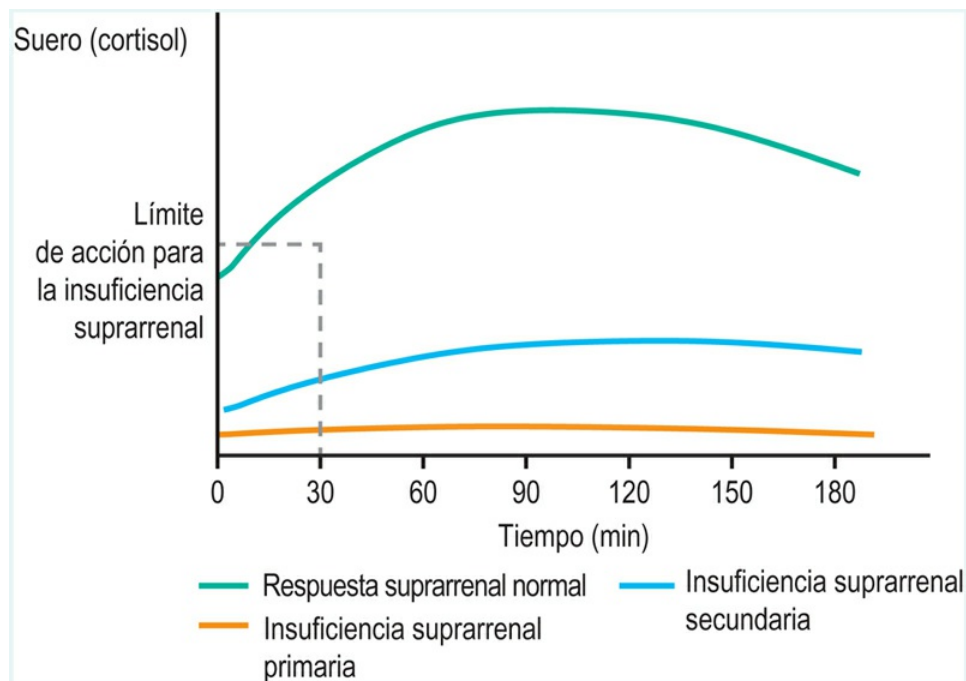


FIG. 27.8 Respuesta del cortisol sérico a la prueba de estimulación con ACTH.

Las concentraciones por debajo del umbral de los 30 minutos señalado son compatibles con insuficiencia suprarrenal. La disminución de la respuesta del cortisol en la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a la atrofia suprarrenal.

Tabla 27.7

Insuficiencia corticosuprarrenal primaria

Causas frecuentes

Administración exógena prolongada de glucocorticoides
Suprarrenalitis autoinmunitaria
Tuberculosis

Causas menos frecuentes

Neoplasias malignas (metástasis)
Amiloidosis
Hemocromatosis
Hemorragia
Infección
Suprarrenalectomía

Síntomas

Fatiga, letargo
Debilidad generalizada
Anorexia
Desvanecimientos (hipotensión postural)
Pigmentación
Dolor abdominal inespecífico, náuseas, vómitos
Pérdida de peso
Hipoglucemia

Signos

Pigmentación (pliegues palmares, mucosa bucal)
Hipotensión postural

La patología suprarrenal autoinmunitaria puede aparecer como parte de un grupo de enfermedades autoinmunitarias (como la diabetes de tipo 1, el hipertiroidismo o el hipotiroidismo) que se presentan en el mismo paciente. Es posible que no se diagnostiquen estos otros trastornos y pueden afectar a la presentación clínica y al perfil bioquímico. La enfermedad de Addison sin hipotiroidismo puede manifestarse asociada a una elevación de la TSH que se resuelve tras la instauración de una terapia sustitutiva con glucocorticoides. Es importante apreciar este aspecto, ya que el tratamiento con tiroxina puede exacerbar las características de la insuficiencia suprarrenal.

La insuficiencia suprarrenal puede deberse a procesos genéticos causados por defectos en la biosíntesis de esteroides

En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), el déficit de cortisol conduce a una elevación de la secreción de ACTH desde la hipófisis, dando lugar a hiperplasia suprarrenal (secundaria a la estimulación de la ACTH) y a una elevación en los precursores de esteroides. La **deficiencia** de 21-hidroxilasa es el defecto enzimático más frecuente en la HSC y los pacientes debutan normalmente en el período neonatal con genitales ambiguos en hembras genéticas (el exceso de 17-hidroxiprogesterona [17-OHP] se convierte a andrógenos) y, en presencia de una pérdida casi completa de la actividad enzimática, con «crisis de pérdida de sal» hiponatémicas hiperpotasémicas (la deficiencia de cortisol y de aldosterona se manifiesta como una insuficiencia suprarrenal aguda) durante la segunda o la tercera semanas de vida (v. también [cap. 14](#) y Cuadro clínico en pág. 185). El diagnóstico del cuadro se basa en la determinación de concentraciones séricas altas de 17-OHP (v. [fig. 27.7](#)). El cribado para la deficiencia de 21-hidroxilasa se puede realizar en el período neonatal midiendo la concentración de 17-OHP en una gota de sangre seca («tarjeta de Guthrie»). En raras ocasiones, la presentación se retrasa hasta después de la pubertad (déficit de 21-hidroxilasa de «comienzo tardío») y las mujeres manifiestan rasgos clínicos como hirsutismo, irregularidades menstruales o infertilidad. La HSC secundaria al déficit de 11 β -hidroxilasa provoca una virilización notoria en las mujeres genéticas; sin embargo, la acción de los mineralocorticoides se mantiene gracias al aumento de la 11-desoxicorticosterona y no se produce una crisis de pérdida de sal. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa da lugar a una pérdida de andrógenos y de la síntesis de cortisol, y puede ser la causa de los genitales ambiguos en varones genéticos, o de infantilismo sexual en las mujeres genéticas, con hipertensión secundaria al exceso de mineralocorticoides.

Una causa hereditaria infrecuente de insuficiencia suprarrenal es la **adrenoleucodistrofia** ligada al cromosoma X secundaria a un defecto en los peroxisomas. La imposibilidad de degradar los ácidos grasos en

las células desencadena la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en la sangre, así como daños en las glándulas suprarrenales y la mielina. Aunque los pacientes desarrollan síntomas normalmente en los primeros años de vida, puede que algunos no debuten hasta la edad adulta. La variante más frecuente y grave de la enfermedad se manifiesta como un deterioro neurológico progresivo en la infancia. En otras variantes de la adrenoleucodistrofia, la gravedad clínica es sumamente variable y la afectación suprarrenal puede preceder a los síntomas neurológicos o aparecer después de estos.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Las deficiencias aisladas de CRH y de ACTH son infrecuentes y normalmente se manifiestan junto a otra insuficiencia hormonal hipotalámica o hipofisaria. La secreción de aldosterona no depende de la ACTH y anula una pérdida de sal renal significativa, aunque puede seguir habiendo hipotensión, ya que la falta de cortisol reduce la actividad de las catecolaminas sobre el músculo liso arteriolar.

Hiperfunción suprarrenal

Hipercortisolismo

El síndrome de Cushing es la presentación clínica del hipercortisolismo, que en la mayoría de los casos es iatrogénico y causado por un tratamiento con glucocorticoides exógenos (p. ej., prednisolona, dexametasona) (tabla 27.8)

No obstante, el síndrome de Cushing también puede deberse a una hiperfunción primaria o secundaria. Un **adenoma corticotropo hipofisario** es responsable del 70% de los casos («enfermedad de Cushing»); un **adenoma suprarrenal** es responsable del 15% de los casos, y las causas restantes son la hiperplasia suprarrenal secundaria a anomalías genéticas o a una secreción ectópica de ACTH asociada a algunos tumores (p. ej., cáncer pulmonar microcítico, tumores

carcinoides bronquiales, carcinoma medular de tiroides y carcinoide tímico).

Tabla 27.8

Síndrome de Cushing

Causas

Dependientes de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)

- Hipersecreción hipofisaria de ACTH e hiperplasia suprarrenal bilateral (enfermedad de Cushing)
- Secreción ectópica de ACTH (p. ej., carcinoma microcítico de tumores carcinoides pulmonares)
- Iatrogénico (administración de ACTH)

Independientes de la ACTH

- Iatrogénico (terapia con glucocorticoides exógenos)
- Adenoma suprarrenal
- Carcinoma suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de la ACTH

Características clínicas

- Obesidad y ganancia de peso
- Plétora facial
- Obesidad troncular («cara de luna», almohadilla grasa cervical dorsal)
- Plétora
- Piel fina
- Facilidad de hematomas, cicatrización lenta de las heridas
- Disminución de la libido
- Irregularidades menstruales, hirsutismo
- Estrías abdominales
- Debilidad de la musculatura proximal
- Trastornos psiquiátricos (depresión, euforia, manías)
- Disfunción eréctil

Características asociadas

- Osteopenia/osteoporosis
- Hipertensión
- Intolerancia a la glucosa
- Nefrolitiasis

Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia endógena crónica van desde síntomas inespecíficos leves hasta ganancia de peso, depresión, atrofia de la musculatura proximal y remodelación del tejido adiposo (aumento en la adiposidad central, cara de luna llena, almohadilla grasa cervical dorsal [«joroba de búfalo»], grasa

supraclavicular), plétora, piel fina, retraso en la cicatrización de las heridas y estrías abdominales. Entre las consecuencias metabólicas de la hipercortisolemia destacan la osteoporosis (con fracturas), la hipertensión y un deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabetes. El exceso de cortisol puede suprimir el eje hipotalámico, dando lugar a disfunción eréctil en los varones y a menstruaciones irregulares en las mujeres. Algunos pacientes pueden presentar síntomas que fluctúan debido a las variaciones en la secreción del cortisol en un estado descrito como síndrome de Cushing «cíclico». El síndrome de Cushing ectópico dependiente de la ACTH puede manifestarse tras una enfermedad de una duración mucho más breve, con hipercortisolismo intenso e hipopotasemia (la hipercortisolemia significativa se asocia a alcalosis hipopotasémica).

Diagnóstico del síndrome de Cushing

En un sentido amplio, hay dos etapas para establecer el diagnóstico de laboratorio del síndrome de Cushing: confirmación de la hipersecreción autónoma de cortisol y determinación de si la secreción del cortisol es dependiente o independiente de la ACTH

Las determinaciones séricas aleatorias de cortisol tienen una utilidad limitada en el diagnóstico del síndrome de Cushing, dado el intenso ritmo circadiano y la variabilidad biológica considerable del cortisol. Un valor de cortisol a las 9 de la mañana dentro del intervalo de referencia no descarta el diagnóstico. Para confirmar la presencia de hipercortisolemia se utiliza normalmente la determinación del **cortisol libre en orina de 24 horas (UFC)**, la cual vence el problema de la variación diurna. La utilidad diagnóstica de las muestras de orina para la realización de pruebas bioquímicas se ve afectada por la idoneidad con la que se recoja la muestra, de manera que una recogida incompleta o una muestra de orina de más de 24 horas influirán sobre el resultado. Esta prueba se puede usar como instrumento de cribado, ampliando las determinaciones en función de los resultados y de la sospecha clínica previa a la prueba. Para

determinar una hipersecreción *autónoma*, las determinaciones adicionales que suelen emplearse son la prueba de supresión con dexametasona en busca de una supresión de la retroalimentación negativa de la producción de cortisol, y las pruebas de cortisol a medianoche sin estrés, con el fin de evaluar el ritmo circadiano. Ambas se pierden normalmente en el síndrome de Cushing. La administración de un glucocorticoide sintético como la dexametasona («**prueba de supresión con dexametasona por la noche**» [PSDN]) suprime la ACTH en los individuos normales. En esta prueba, la dexametasona se administra por vía oral entre las 11 y las 12 de la noche y a las 9 de la mañana siguiente se realiza una medición del cortisol en suero. La dexametasona se emplea como supresor de ACTH/cortisol, ya que no presenta reacciones cruzadas en los inmunoanálisis clínicos del cortisol (por lo tanto, solamente se detecta cortisol endógeno). La incapacidad para suprimir la producción de cortisol a las 9 de la mañana es indicativa de síndrome de Cushing. Entre las limitaciones de la PSDN están la imposibilidad del paciente para ingerir la dexametasona según las directrices o el consumo de medicación que induzca la enzima CYP3A4, aumentando de este modo el metabolismo de la dexametasona (p. ej., fenitoína, rifampicina) o el aumento del cortisol «total» debido al aumento de la CBG (p. ej., estrógenos exógenos). En la **prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas**, la dexametasona se administra a intervalos de 6 horas durante 48 horas, empezando a las 9 de la mañana del primer día, midiéndose el cortisol sérico a las 9 de la mañana del tercer día, 6 horas después de la última dosis de dexametasona.

La pérdida o la alteración de la variación diurna de la secreción de cortisol es uno de los primeros indicios en el síndrome de Cushing y puede establecerse por la medición de la **concentración de cortisol a medianoche**, cuando las cifras suelen estar fisiológicamente en sus valores más bajos. Esto puede hacerse en el momento del ingreso del paciente, si bien habrá que reducir al mínimo el estrés del paciente para prevenir una hipercortisolemia inducida por estrés. Una alternativa es la medición de cortisol libre en saliva a última hora de la

noche. El cortisol en saliva tiene una serie de beneficios prácticos, ya que anula la necesidad de ingreso y la estabilidad de la muestra implica que la torunda de saliva puede guardarse sencillamente en la nevera antes de enviarse al laboratorio.

La determinación de ACTH en plasma en presencia de hipercortisolemia se usa para determinar si la producción de cortisol está impulsada por la ACTH en lugar de ser autónoma

La ausencia de supresión de la ACTH sugiere que esta tiene un origen hipofisario o ectópico, y en el último caso suele producir concentraciones sumamente elevadas. En esta etapa suelen emplearse pruebas de imagen idóneas para identificar la lesión y guiar el tratamiento. Estas modalidades de imagen pueden ser la resonancia magnética (RM) hipofisaria para la enfermedad de Cushing; la tomografía computarizada (TC)/RM suprarrenal para el adenoma/carcinoma suprarrenal, y, en los casos indicados, la TC de tórax/abdomen, la gammagrafía corporal completa o la tomografía de emisión de positrones (PET) en busca del foco de producción del exceso de ACTH/cortisol. Cuando las determinaciones de laboratorio de primera línea y las modalidades de imagen no distinguen claramente entre la enfermedad de Cushing y el síndrome de Cushing ectópico dependiente de ACTH, se puede emplear una muestra del seno petroso inferior bilateral (comparando las concentraciones de ACTH con las de la sangre periférica) con el objetivo de localizar lesiones de secreción autónoma. En el **síndrome de Cushing independiente de la ACTH** se puede usar una muestra de sangre venosa suprarrenal para comparar el cortisol sérico existente en la vena suprarrenal derecha y en la izquierda. El tratamiento definitivo de una lesión adenomatosa suele ser quirúrgico, pero cuando no puede realizarse la cirugía, la administración de fármacos para suprimir la producción de cortisol puede ayudar a mitigar los síntomas del paciente. La metirapona es un fármaco que inhibe la 11β -hidroxilación en la biosíntesis del cortisol (y en menor medida de la aldosterona). A continuación se produce un descenso deseado en las

cifras de cortisol y se aprecia un aumento en la ACTH al disminuir la retroalimentación negativa de la hipófisis. En consecuencia, se libera 11-desoxicortisol (v. [fig. 27.7](#)) hacia la circulación, se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones. Al monitorizar a los pacientes que toman este fármaco, es importante señalar que las cantidades aumentadas de precursores del cortisol pueden expresar una reacción cruzada (es decir, pueden medirse como «cortisol») en el inmunoanálisis del cortisol, y es posible que los resultados no reflejen la respuesta al tratamiento. La medición específica del cortisol puede realizarse mediante espectrometría de masas en laboratorios clínicos especializados.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Cushing: hipercortisolismo hipofisario impulsado por la ACTH

Una mujer de 42 años acude con fatiga, depresión, ganancia de peso y pérdida de los períodos menstruales regulares de varios meses de duración. Se queja de dificultades para subir escaleras y recientemente ha observado que desarrolla hematomas con facilidad en los brazos. Presenta antecedentes médicos de diabetes de tipo 2 y una hipertensión leve, que está controlándose. El cortisol urinario libre (UFC) era de 1.064 nmol/24 h (38 µg/dl/24 h; intervalo de referencia, <250 nmol/24 h [<9 µg/dl/24 h]); el cortisol sérico era de 500 nmol/l a las doce de la noche (intervalo de referencia, <50 nmol/l). La concentración basal de ACTH era de 120 ng/l (intervalo de referencia <80 ng/l) y la concentración de cortisol a las nueve de la mañana era de 580 nmol/l (21 µg/dl) después de 1 mg de dexametasona oral (intervalo de referencia, <50 nmol/l [$<1,8$ µg/dl]).

Comentario

Esta mujer presenta rasgos clínicos compatibles con un síndrome de Cushing. Las pruebas bioquímicas demostraban una elevación de la producción del cortisol (confirmada por la UFC elevada) que no se suprimía adecuadamente con la administración de dexametasona. La

ACTH no suprimida respalda la hipercortisolemia impulsada por la ACTH, que podría deberse a un adenoma hipofisario (lo más probable) o bien a la secreción ectópica de ACTH por un tumor oculto. En este caso, la resonancia magnética (RM) puso de manifiesto un tumor hipofisario.

Hiperaldosteronismo

El hiperaldosteronismo primario es la hipersecreción autónoma de aldosterona (es decir, independiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona [v. cap. 35]), que provoca una retención de agua y sodio y una supresión de la producción de renina.

Los pacientes normalmente están asintomáticos y acuden con hipertensión que, en ocasiones, puede ser difícil de controlar. Algunos pacientes pueden manifestar secuelas de **hipopotasemia**. Los resultados de la bioquímica muestran una supresión de la renina con elevación de las concentraciones de aldosterona, asociada típicamente a hipopotasemia (secundaria a un exceso de excreción renal), un sodio normal o elevado y alcalosis metabólica. Hay que interpretar con precaución los resultados de la renina y la aldosterona en los pacientes tratados con antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes o inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina), ya que estos fármacos pueden afectar a la secreción de aldosterona. En cerca de dos tercios de los pacientes, el hiperaldosteronismo primario se debe a un **adenoma solitario productor de aldosterona (síndrome de Conn)**; en un tercio de los pacientes se debe a una hiperplasia corticosuprarrenal difusa bilateral. El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides es una causa hereditaria infrecuente de hiperaldosteronismo primario, en el cual la aldosterona está bajo la influencia de la ACTH.

Eje hipotalámico-hipofisario- gonadal

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

La GnRH es esencial para la secreción de FSH y LH

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es un decapeptido sintetizado en el interior del núcleo arcuato del área basal medial y preóptica medial del hipotálamo y es esencial para la secreción de FSH y LH. La GnRH es transportada por los axones de neuronas especializadas y se libera a la circulación portal que rodea la adenohipófisis. El receptor de la GnRH es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G de tipo rodopsina y posee un dominio transmembrana. La unión de la GnRH da lugar a un cambio conformacional del receptor y a la activación de vías de señalización intracelulares, con una transcripción corriente abajo de numerosos genes en células diana. La secreción de GnRH es sumamente pulsátil y su liberación estimula la síntesis de la FSH y la LH. La liberación de GnRH se mantiene activa durante el período neonatal, que se sigue de un período quiescente entre la infancia y el inicio de la pubertad, presagiada por pulsos de GnRH que aumentan en frecuencia y en amplitud. El incremento resultante en las concentraciones de gonadotropinas estimula los ovarios o los testículos previamente quiescentes. Se desconoce con exactitud qué es lo que desencadena el inicio de la pubertad, si bien hay varias líneas de evidencias que sugieren que está determinada en gran medida de un modo central. Los neuropéptidos hipotalámicos **kisspeptina**, un secretagogo potente de la GnRH, y **neurocinina B**, que desempeña un papel importante en la liberación de kisspeptina y de gonadotropina, son componentes cruciales del mecanismo central que determina el inicio de la pubertad.

La administración de agonistas de la GnRH de acción larga (p. ej., leuprolida, buserelina y goserelina) provocan una estimulación

continua de la GnRH y, de este modo, producen una regulación a la baja de los receptores de la GnRH, inhibiendo de esta manera la secreción de gonadotropinas. Esto explota la retroalimentación negativa con fines terapéuticos. Dichos agonistas se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata (disminuyendo la testosterona y la dihidrotestosterona, y por lo tanto el crecimiento del cáncer). Los agonistas de la GnRH también se pueden usar en las mujeres para tratar patologías dependientes de estrógenos, como la endometriosis o las menorragias.

Hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH)

La hipófisis produce las gonadotropinas FSH y LH, cruciales para la función reproductiva gonadal, tanto en varones como en mujeres

La FSH y la LH (junto con la TSH y la hCG) son hormonas glucoproteicas compuestas de subunidades peptídicas α y β unidas por enlaces no covalentes. Comparten cierta homología estructural, tienen una subunidad α idéntica y una subunidad β específica de la hormona. La liberación de gonadotropina se ve estimulada por la GnRH, y la frecuencia y la amplitud del pulso controlan la síntesis y la secreción de FSH y LH. En la [figura 27.9](#) se muestra una representación de los ejes hipotalámico-hipofisario-gonadal en varones y en mujeres. Los receptores de la LH están presentes en las células de Leydig de los testículos y en las células de la teca del ovario. Tanto los receptores de la FSH como los de la LH se localizan en las membranas plasmáticas de las células de Sertoli de los testículos y las células de la granulosa del ovario.

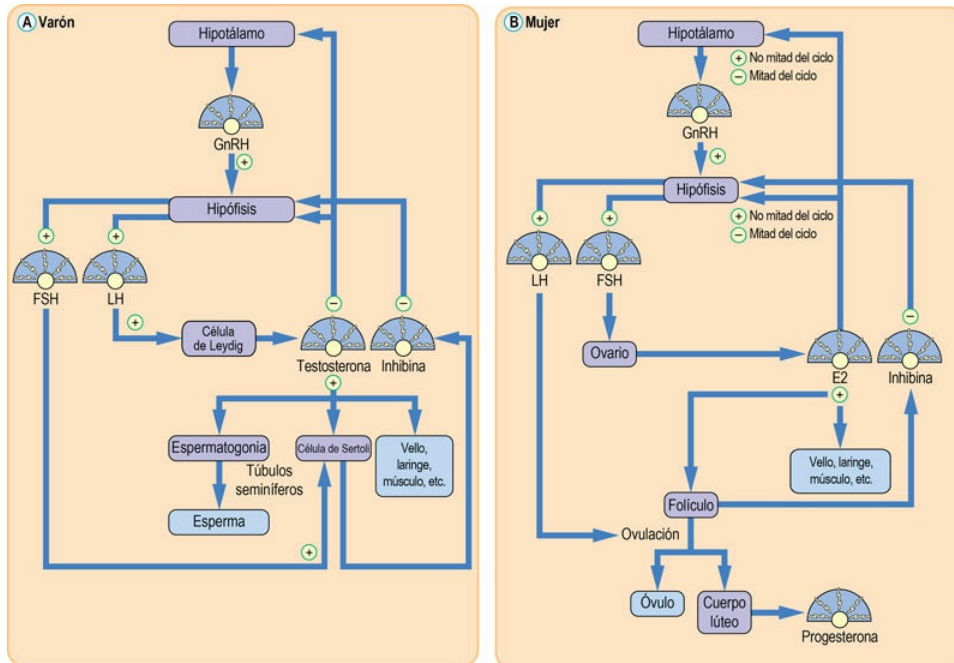


FIG. 27.9 Control de los ejes hipotalámico-hipofisario-gonadales. (A) En los varones, la testosterona se produce a partir del colesterol en la célula de Leydig de los testículos en respuesta a la estimulación de la LH. La testosterona y la FSH favorecen la espermatogénesis. (B) En las mujeres, el estradiol (E2) es producido por la célula granulosa del ovario y el folículo en desarrollo después de estimulación retrógrada. El control retrógrado del E2 es fundamentalmente negativo, pero en la mitad del ciclo hay una retroalimentación central positiva del E2 que culmina en la oleada de LH que causa la ovulación. La progesterona (P) es segregada por el cuerpo lúteo resultante.

Acción de las gonadotropinas sobre los testículos

En los varones, la LH estimula la secreción de testosterona en las células de Leydig de los testículos actuando a través del receptor de membrana acoplado a proteína G, lo cual produce un incremento corriente abajo de AMPc y la activación de la vía de la proteína cinasa A intracelular dependiente del AMPc (v. [cap. 25](#)). La FSH, en colaboración con la testosterona intratubular, promueve la espermatogénesis en los túbulos seminíferos. La testosterona (y el estradiol producido a partir de ella) proporciona una retroalimentación negativa sobre la secreción de GnRH y LH.

Andrógenos

Acciones bioquímicas de la testosterona en el varón

La testosterona es una hormona anabólica e incrementa la masa muscular al estimular la síntesis de proteínas (fig. 27.10)

Durante el desarrollo embrionario, la testosterona producida por las células testiculares que dan lugar finalmente a las células de Leydig induce el desarrollo del conducto de Wolff. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede después del nacimiento, cuando la producción de testosterona está bajo la influencia del sistema hipotalámico-hipofisario, los testículos embrionarios están controlados por la hCG.

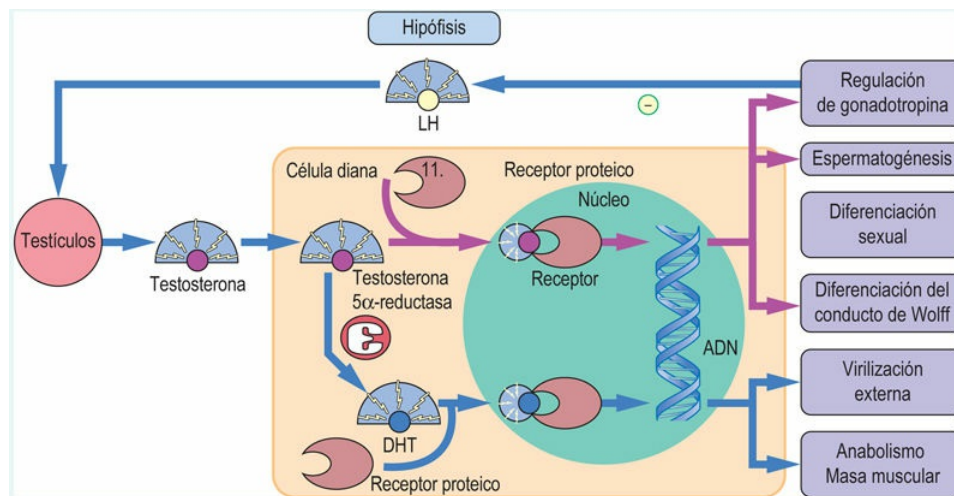


FIG. 27.10 Mecanismo de acción de la testosterona.

La testosterona de los testículos entra en la célula diana y se une al receptor de andrógenos, o bien directamente o bien después de su conversión en 5α-dihidrotestosterona (DHT). Las acciones mediadas por la testosterona se señalan con líneas de color púrpura, mientras que las mediadas por la DHT se muestran en líneas azules.

No toda la testosterona se origina en los testículos, sino que aproximadamente el 5% es producida en la glándula suprarrenal. Durante la adrenarquia, las glándulas suprarrenales sintetizan andrógenos débiles, y en particular androstenediona,

dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Estos andrógenos se metabolizan a testosterona y dihidrotestosterona (DHT) y estimulan el crecimiento del vello púbico y axilar.

Deficiencia de testosterona en varones

La deficiencia endocrina de los testículos puede ser primaria, debida por ejemplo a traumatismos o inflamación de los testículos, o secundaria, debida a un fallo del hipotálamo o la hipófisis

De hecho, los gonadotropos se encuentran entre los tipos celulares de la hipófisis anterior más sensibles al daño hipofisario (p. ej., debido a la compresión generada por un adenoma entre los límites óseos de la silla turca) y, en consecuencia, **un fallo gonadal es a menudo la manifestación más precoz** de una insuficiencia hipofisaria. El hipogonadismo secundario («hipogonadismo hipotalámico») puede ser congénito (p. ej., síndrome de Kallmann) o adquirido (p. ej., lesiones infiltrantes de la hipófisis y el hipotálamo). Puede ocurrir en respuesta a una pérdida importante de peso (p. ej., anorexia nerviosa) o a estrés fisiológico (p. ej., quemaduras graves), cuando se trata de un mecanismo de urgencia para ahorrar energía, o puede asociarse a la enfermedad de Cushing o con el consumo crónico de opiáceos.

Durante el estudio de la sospecha de una deficiencia de testosterona, la medición de la testosterona en el laboratorio clínico (mediante inmunoanálisis) cuantifica típicamente la testosterona total circulante (libre y unida a proteínas). Aproximadamente el 97% de la testosterona plasmática está unida a la globulina de unión de las hormonas sexuales (SHBG), y en menor medida a la albúmina y a otras proteínas de la circulación. La medición de la testosterona libre puede ser complicada, si bien existen fórmulas para calcularla que tienen en consideración las concentraciones séricas de albúmina, SHBG y testosterona. Las concentraciones séricas de testosterona en los varones muestran una variación circadiana, siendo las cifras más altas por la mañana y las más bajas al final del mediodía. Esta

variabilidad intraindividual en las concentraciones de testosterona puede ser aproximadamente del 35%.

Disgenesia gonadal en el varón

El síndrome de Klinefelter, causado en la mayoría de los casos por la adquisición de una copia adicional del cromosoma X en cada célula (cariotipo 47,XXY), presenta una prevalencia de 1 por cada 500-1.000 de todos los varones fenotípicos

Las copias adicionales de los genes en el cromosoma X interfieren con el desarrollo sexual masculino normal y provocan grados variables de hipogonadismo. Entre las manifestaciones clásicas del síndrome de Klinefelter destacan el eunucoidismo (hipogonadismo con maduración sexual incompleta), ginecomastia (proliferación benigna del tejido glandular mamario masculino), microorquidia (testículos pequeños) y azoospermia (ausencia de espermatozoides viables en el semen), aunque en algunos individuos los signos y síntomas asociados son mínimos o nulos. La FSH sérica está elevada y normalmente también lo está la LH, pero las células de Leydig no responden con normalidad y la testosterona plasmática puede ser menor de la normal. Algunos individuos con características del síndrome de Klinefelter pueden tener más de un cromosoma X adicional, mosaicismos o 46 cromosomas (cariotipo 46 XY), con translocación de la región determinante del sexo del cromosoma Y al cromosoma X.

Exceso de andrógenos en los varones

El hiperandrogenismo secundario a un exceso de andrógenos testiculares puede ocasionar pubertad precoz

La pubertad precoz es una entidad infrecuente que puede deberse o bien a una activación precoz del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal

normal, o bien a mutaciones de ganancia funcional en el receptor de la LH o la kisspeptina. El exceso de andrógenos puede provocar hirsutismo en los niños, pero en el varón adulto es posible que no cause rasgos clínicos manifiestos. La administración exógena de andrógenos, como por ejemplo para aumentar el rendimiento deportivo o para aumentar la masa muscular, puede dar lugar a efectos secundarios como anomalías prostáticas, ictericia colestásica, cambios de la libido, supresión de la espermatogénesis, ginecomastia, policitemia, hipertensión, hirsutismo, calvicie de patrón masculino y acné. El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos también se puede asociar al síndrome de Cushing.

Acciones de la FSH y la LH en el ovario

En las mujeres maduras hay cambios cíclicos en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal orquestados por el generador del pulso de la GnRH

A diferencia del varón maduro, en el que la esteroidogénesis es continua, en la mujer madura hay cambios cíclicos en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal orquestados por el generador del pulso de la GnRH. Después de la pubertad, los ovarios humanos contienen aproximadamente 400.000 folículos primordiales, cada uno de los cuales contiene un ovocito en estado quiescente sin que se formen más gametos posnatalmente. Los folículos primordiales empiezan a crecer con independencia de las hormonas y su maduración tiene lugar antes del comienzo del ciclo menstrual, pero solo al principio del ciclo, cuando han adquirido la capacidad de responder a la FSH, algunos folículos están protegidos de la atresia. Durante la fase folicular, el incremento en las concentraciones de FSH estimula la síntesis de estradiol (fig. 27.11) y la proliferación de células de la granulosa. En las células de la granulosa se sintetizan receptores adicionales para la FSH y receptores nuevos para la LH bajo la influencia de la FSH. A medida que aumenta el estradiol, se suprime la secreción de FSH y esta combinación tiene una función importante

en la selección de un folículo dominante para su desarrollo posterior, mientras que los folículos no dominantes sufren atresia. La maduración del folículo dominante continúa bajo la influencia del estradiol; se estimula el crecimiento del endometrio uterino, y aumenta la secreción de LH desde la hipófisis. La retroalimentación positiva en el folículo dominante secundaria al incremento de estradiol condiciona que la retroalimentación negativa para los estrógenos cambie a una retroalimentación positiva, e inicia el estallido de LH. Esta LH se une a sus receptores del folículo dominante, lo que culmina en la liberación de un óvulo maduro desde el ovario, aproximadamente 9 horas después del pico de LH.

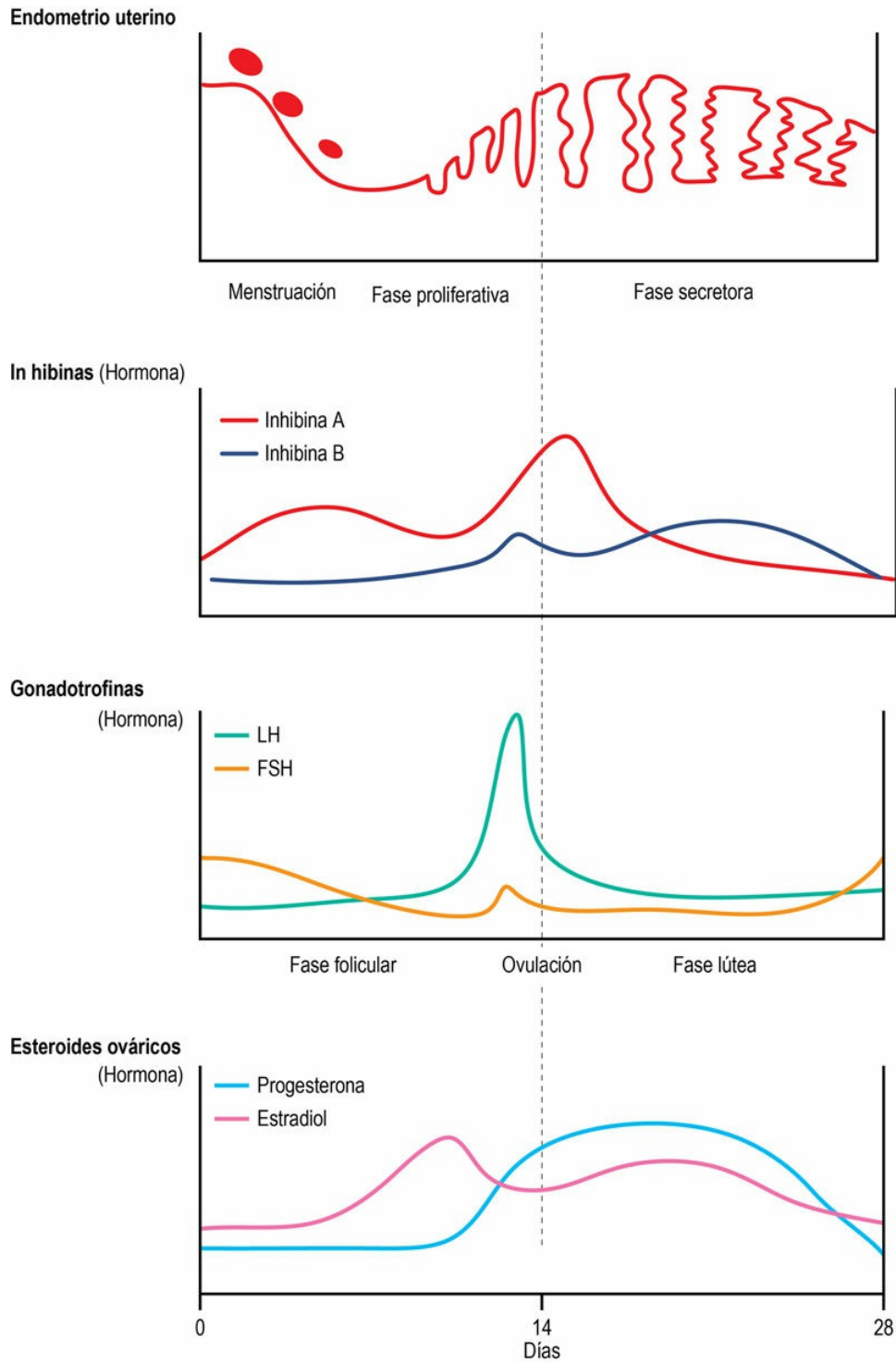


FIG. 27.11 Cambios hormonales y endometriales durante el ciclo menstrual normal.

FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

Después de la ovulación, el folículo roto se transforma en el cuerpo

lúteo, que segrega progesterona y estradiol para mantener el ovocito y estimular la preparación del endometrio uterino acondicionado por los estrógenos para la implantación de un óvulo fecundado. Durante este período, conocido como fase luteínica, la progesterona impide que se produzca otro estallido de LH por los estrógenos segregados. Durante el estudio de la infertilidad en las mujeres, las determinaciones séricas de progesterona a las concentraciones normales en la fase luteínica pueden aportar pruebas de que se ha producido la ovulación. Si no tiene lugar la fecundación, disminuye la función del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona y estradiol descienden, mientras que el desarrollo folicular prosigue para el ciclo siguiente. Los cambios vasculares posteriores en el endometrio conducen a involución tisular y a la menstruación.

Inhibina y el ovario

Las células de la granulosa segregan inhibina, una glucoproteína heterodimérica compuesta de una subunidad α unida mediante un puente disulfuro a una de las dos subunidades β homólogas

La inhibina B (α - β B), producida por los folículos antrales pequeños y los preantrales, alcanza su máximo durante la mitad de la fase folicular (v. [fig. 27.11](#)) y, junto con el estradiol, interviene en la supresión de la síntesis y la secreción de la FSH, garantizando la selección del folículo dominante. La disminución de las concentraciones de inhibina A (α - β A) durante la fase luteínica tardía, después de haber alcanzado el máximo durante la mitad de la fase luteínica, parece ser el regulador predominante de la elevación de la concentración de FSH durante la transición entre la fase luteínica y la folicular.

Gonadotropinas y embarazo

Después de la implantación satisfactoria de un óvulo

fecundado, resulta de vital importancia el mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona para garantizar la progresión del desarrollo

La **hCG**, que exhibe una homología con la LH, segregada por el trofoblasto gestacional, mantiene el cuerpo lúteo hasta aproximadamente la novena semana de la gestación, momento en el cual, el propio trofoblasto puede producir la cantidad suficiente de progesterona. La hCG puede detectarse en la orina y en la sangre al cabo de 1-2 semanas desde la fecundación. La medición de la hCG en orina, en sangre, o en ambas, se utiliza en la práctica clínica para **confirmar una gestación**, y al principio del embarazo pueden realizarse determinaciones séricas seriadas para evaluar la viabilidad inicial del embarazo, momento en el que es de esperar que las concentraciones de hCG se dupliquen cada 48 horas. Una cifra de hCG baja y/o que disminuye con el tiempo puede indicar un aborto o una gestación uterina inviable, y los valores que se mantienen estáticos o que aumentan lentamente pueden apuntar hacia un embarazo ectópico (tubárico). Las cifras mayores de las esperadas pueden apuntar hacia una gestación múltiple o hacia un embarazo molar. Las pruebas sanguíneas se respaldan por la valoración clínica y por la exploración ecográfica. Como la placenta se convierte en el foco más importante de la producción de progesterona, se necesita la hCG para mantener la síntesis de progesterona desde el sincitiotrofoblasto. Las cifras de la hCG alcanzan su máximo aproximadamente en la séptima semana de gestación y a continuación disminuyen hasta alcanzar un estado de equilibrio durante el resto del embarazo.

Gonadotropinas y menopausia

Los folículos ováricos agotan sus ovocitos después de 30-40 años de ciclos ovulatorios, dejando de ser factible un embarazo normal

El cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular ovárica recibe el nombre de menopausia o

climaterio. En este momento disminuye la cantidad de estrógenos circulantes y, con la ausencia de retroalimentación negativa, las concentraciones de FSH y de LH aumentan en consecuencia y permanecen elevadas con respecto a las concentraciones medidas durante el ciclo menstrual normal. Se sabe que la deficiencia de estrógenos posmenopáusica de larga duración aumenta el ritmo de pérdida ósea, desencadenando la aparición de osteoporosis, y junto a la alteración en el metabolismo de las lipoproteínas, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.



Aplicaciones clínicas

Estudio de la amenorrea secundaria

Una mujer de 22 años acudió a su médico de atención primaria quejándose de letargo y de ausencia de reglas durante varios meses. Era una estudiante universitaria que estaba sumamente estresada preparándose para sus exámenes finales. Su ingesta alimentaria había disminuido durante las últimas semanas. Antes de este episodio, sus reglas habían sido regulares tras la primera menstruación a los 12 años. La exploración física era anodina y la TA era de 110/60 mmHg.

Comentario

La amenorrea secundaria puede definirse como la ausencia de menstruación en mujeres con reglas previamente normales y regulares o en mujeres con oligomenorrea previa. Aunque no se ha alcanzado un consenso sobre los períodos de tiempo definidos, existe el acuerdo de realizar una evaluación al cabo de 3-6 meses en una paciente con una menstruación previamente normal. El diagnóstico diferencial en esta paciente consiste en embarazo, hipogonadismo secundario (p. ej., debido a anorexia nerviosa o a un exceso de ejercicio), síndrome de ovario poliquístico (un trastorno endocrino complejo que puede manifestarse con oligomenorrea o amenorrea; otros rasgos clínicos destacables son hirsutismo y acné [secundario al exceso de andrógenos] y múltiples quistes en el ovario) e hipotiroidismo primario. **En primer lugar debería descartarse un**

posible embarazo (ausencia de liberación cíclica de LH) como la causa de amenorrea secundaria en cualquier mujer en edad fértil. Suele realizarse en la consulta de atención primaria midiendo la hCG en la orina.

Estrógenos y progesterona: acciones de las hormonas esteroideas en la mujer

Aparte de su papel en el ciclo menstrual, los esteroides sexuales femeninos desempeñan otros cometidos

Los estrógenos en plasma, cuyas concentraciones son bajas antes de la pubertad, favorecen el desarrollo de algunos caracteres sexuales secundarios femeninos y, en la mujer adulta, tanto los estrógenos como la progesterona apoyan la función de la mama. La progesterona es responsable del incremento de la temperatura corporal basal durante la fase lútea del ciclo menstrual (alrededor de 1-2 días después de la ovulación) y el descenso en la secreción de progesterona puede contribuir a los cambios en el estado de ánimo observados en el período premenstrual.

Eje de la hormona del crecimiento

La secreción de GH desde la hipófisis anterior está regulada por dos hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), que estimula la liberación de GH, y la somatostatina, que inhibe la liberación de GH.

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y somatostatina

La GHRH es un péptido de 44 aminoácidos que se sintetiza en los núcleos arcuato y ventromedial del hipotálamo

La **GHRH** se segrega episódicamente, se une a su receptor en las células hipofisarias somatotropas y activa tanto el sistema de la adenilil ciclasa como los sistemas calcio-calmodulina intracelulares para estimular la transcripción y secreción de GH. La síntesis y la secreción de GHRH están bajo el control de una retroalimentación negativa por la GH y la IGF-1.

La ghrelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos con una cadena de ácidos grasos que también es un inductor potente de la secreción de GH

La ghrelina se aisló originalmente del estómago y más tarde en el aparato gastrointestinal, el páncreas, la corteza suprarrenal y el ovario. Aparte de su función en el equilibrio energético (v. [cap. 32](#)), la ghrelina se une al receptor secretagogo de la hormona del crecimiento, que parece actuar sinérgicamente con la GHRH para modular la secreción de GH.

Somatostatina

La somatostatina (conocida a veces como hormona inhibidora de la hormona del crecimiento [GHIH]) se sintetiza en los núcleos paraventricular y ventromedial del hipotálamo

La somatostatina se encuentra en dos isoformas, una de 14 aminoácidos y otra de 28. Ambas se producen por la escisión del mismo producto génico de 116 aminoácidos y las dos son activas inhibiendo la secreción de GH. La somatostatina actúa sobre el eje hipotalámico-hipofisario y también sobre el sistema gastrointestinal. Además de inhibir la liberación de GH, también inhibe la secreción de TSH por parte de la adenohipófisis. La somatostatina se une a receptores transmembrana acoplados a la proteína G, que están acoplados a la adenilil ciclasa, y al activarse el receptor se produce un descenso en el AMPc.

La somatostatina suprime la liberación de las hormonas gastrointestinales gastrina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido inhibidor gástrico, insulina y glucagón

Los análogos de la somatostatina se utilizan terapéuticamente para inhibir la secreción de GH en los pacientes con exceso de GH y se pueden usar en el tratamiento de tumores neuroendocrinos secretores, como en el síndrome carcinoide, los VIPomas y los glucagonomas, así como para inhibir las secreciones del páncreas exocrino tras la cirugía pancreática.

Hormona del crecimiento

La liberación de GH es episódica, está bajo la influencia del hipotálamo y aproximadamente dos tercios de la secreción total de GH en 24 horas ocurre por la noche

El grupo de la hormona del crecimiento humana (hGH) contiene cinco genes: uno de ellos, el *hGH-N*, se expresa principalmente en las células

somatotropas hipofisarias, mientras que los otros cuatro (los genes coriónicos somatomamotropínicos *hCS-L*, *hCS-A* y *hCS-B* y *hGHV*) se expresan selectivamente por la placenta. La GH segregada desde la adenohipófisis es una mezcla heterogénea como consecuencia de modificaciones postraduccionales, como glucosilación y metabolismo periférico. Este aspecto es relevante en la medición de la GH, ya que existen numerosas variantes de la GH en el plasma que pueden detectarse en cantidades distintas y en cualquier análisis de la GH, como isoformas monoméricas, homopolímeros y heteropolímeros, fragmentos y complejos con otras moléculas, aparte del efecto de la unión de la GH a proteínas (hasta el 50% de la GH está unida a proteínas).

La GH es sintetizada por las células somatotrópicas de la hipófisis anterior y se almacena en gránulos

La liberación de la GH es episódica y está bajo la influencia del hipotálamo, de manera que aproximadamente dos tercios de la secreción total de GH en 24 horas ocurre durante la noche. Pueden liberarse oleadas en otros momentos, como sucede tras las comidas, pero las concentraciones plasmáticas normalmente son bajas durante el día. En consecuencia, la GH plasmática puede estar por debajo de los límites de cuantificación del inmunoanálisis de la GH en estado sano, sin que indique necesariamente una deficiencia de GH.

Diferentes estímulos, como el estrés físico (p. ej., ejercicio, hipoglucemia), estimulan la secreción de GH, mientras que la glucosa y los ácidos grasos suprimen dicha liberación. Los moduladores hormonales de la secreción de la GH son la TRH, los glucocorticoides, la testosterona y los estrógenos, que actúan a nivel del hipotálamo y de la hipófisis. A las concentraciones plasmáticas máximas, las cantidades de GH pueden ser 100 veces más altas que las basales y, por lo tanto, los límites de referencia tienen una aplicación limitada, si bien las cifras para descartar un exceso o una deficiencia de GH suelen aplicarse en las pruebas de supresión y de estimulación relevantes, respectivamente. A lo largo de un período de 24 horas pueden obtenerse numerosas mediciones plasmáticas para recabar

información sobre el patrón y la magnitud de la secreción de la GH, aunque esta tarea no suele ser muy práctica.

El **receptor transmembrana de la GH** se expresa como un monómero; sin embargo, funciona como un dímero constitutivo, de modo que el complejo entre el ligando y el receptor está compuesto de una molécula de GH y dos receptores de la GH (homodímero). La unión de la GH da lugar a cambios estructurales en el complejo y las cinasas situadas por debajo de la membrana celular son capaces de activarse entre sí mediante transfosforilación, iniciando cascadas de señalización intracelulares, conduciendo a la transcripción de numerosas enzimas, hormonas y factores de crecimiento, como el IGF-1 (v. [cap. 28](#)).

La acción global de la GH es promover el crecimiento del hueso, del cartílago y de partes blandas

La GH es una hormona anabólica que posee un efecto neto sobre el equilibrio del nitrógeno y del fosfato. La diversidad de la acción de la GH hace difícil integrar todas sus funciones. Por eso, es conveniente dividir las funciones en directas e indirectas ([fig. 27.12](#)). La GH actúa directamente sobre el metabolismo lipídico, de los hidratos de carbono y de las proteínas. Durante la hipoglucemia, la GH estimula la lipólisis, induce la resistencia periférica a la insulina y estimula la captación de ácidos grasos no esterificados en el músculo. Las acciones indirectas de la GH están mediadas por el IGF-1, y entre ellas destacan la promoción de la proliferación de los condrocitos y la síntesis de la matriz del cartílago en los tejidos esqueléticos. Se ha demostrado que el IGF-1 aumenta la oxidación de la glucosa en el tejido adiposo y estimula el transporte de glucosa y de aminoácidos hacia el músculo cardíaco y diafragmático.

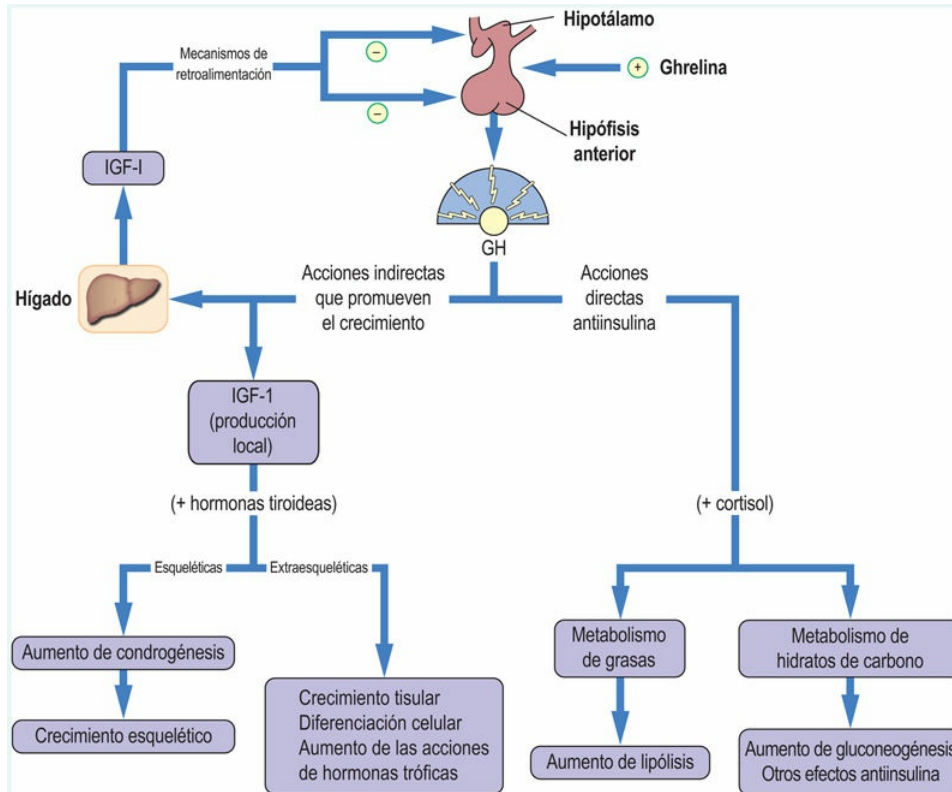


FIG. 27.12 Funciones bioquímicas de la hormona del crecimiento (GH).

Pueden dividirse de forma adecuada en acciones directas sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado y acciones indirectas sobre la síntesis de proteínas y la proliferación celular.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)

La medición del IGF-1 tiene utilidad clínica como indicador de la actividad integrada de la GH

El IGF-1 es un péptido de 70 aminoácidos secretado fundamentalmente por el hígado y transportado a continuación hasta los tejidos diana, actuando a modo de hormona endocrina, aunque parte del IGF-1 es secretado por otras células y actúa como una hormona paracrina, como sucede en el tejido cartilaginoso. El IGF-1 tiene una cadena A y una B conectadas por enlaces disulfuro y comparte cierta analogía con la insulina. La similitud estructural

podría explicar la capacidad del IGF-1 para unirse (con escasa afinidad) al receptor de la insulina. Aunque las concentraciones de IGF-1 circulantes son mucho mayores que las de la insulina, a diferencia de esta última, que circula libremente en la circulación, el 99% del IGF-1 forma complejos con una serie de proteínas de unión al IGF (IGFBP) que moderan su biodisponibilidad. Aproximadamente el 80% del IGF-1 circulante en los seres humanos es transportado por la IGFBP-3 en un complejo formado por una molécula de IGF-1, una molécula de IGFBP-3 y una molécula de una subunidad ácida lábil. Las afinidades relativas de la insulina y el IGF-1 por sus respectivos receptores provocan que haya pocas estimulaciones cruzadas en la fisiología normal, aunque en situaciones patológicas y farmacológicas es posible que la insulina ejerza cierta actividad IGF-1, y viceversa. Esto tiene implicaciones para los estados de resistencia notoria a la insulina, donde ciertas características clínicas se han atribuido al IGF-1, como los parches cutáneos engrosados y oscurecidos (acantosis nigricans).

La medición del IGF-1 tiene utilidad clínica como indicador de la actividad de la GH integrada. Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 aumentan durante la infancia y alcanzan los valores del adulto alrededor de la pubertad. Los límites de referencia para el IGF-1 en adultos de entre 20 y 60 años son relativamente constantes y las concentraciones disminuyen después de la sexta década de la vida. Es de prever que las concentraciones de IGF-1 aumenten en los pacientes con exceso de GH y que estén reducidas en los pacientes con deficiencia de GH y en estados con restricción del crecimiento, como en las carencias nutricionales crónicas.



Conceptos avanzados

IGF-2 grande e hipoglucemia hipoinsulinémica

A diferencia del IGF-1, que es el principal regulador del crecimiento posnatal, el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) desempeña un papel importante en el desarrollo fetal normal y en la función placentaria, favoreciendo la proliferación y la supervivencia

celular. La **hipoglucemia de tumores que no pertenecen a células de los islotes (NICTH)** es un trastorno paraneoplásico infrecuente en el que la hipoglucemia está inducida por un procesamiento incompleto de precursores del IGF-2 que son liberados por los tumores. El IGF-2 de peso molecular alto («grande»), que posee una acción hipoglucemiante potente, favorece la existencia de un complejo binario con la IGFBP-3 y parece que este complejo posee la capacidad de atravesar la barrera endotelial. Los efectos fisiológicos netos consisten en la inhibición de la salida de glucosa desde el hígado, el aumento de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la GH, del glucagón (hormonas contrarreguladoras) y de la producción de cetonas. La hipoglucemia se asocia a una supresión de insulina/péptido C (v. cap. 31), una supresión del IGF-1, un IGF-2 dentro de los límites de referencia o aumentado, un aumento del cociente IGF-2/IGF-1 y la presencia de un tumor secretor (Bodnar y cols., 2014).

Trastornos clínicos de la secreción de GH

La deficiencia o el exceso de GH clínicamente significativos son relativamente infrecuentes y pueden ser difíciles de diagnosticar

La ausencia de un intervalo de referencia sensible y específico para la GH significa que para el diagnóstico de laboratorio se necesita estudiar la dinámica de la secreción de la GH o la utilización de pruebas funcionales dinámicas relevantes. Las **determinaciones basales de IGF-1** pueden servir como prueba de cribado y se pueden aplicar para diagnosticar una deficiencia o un exceso de GH, ya que las concentraciones guardan relación con la secreción de GH en las 24 horas precedentes. Sin embargo, en aproximadamente el 25% de los individuos con exceso de GH, el IGF-1 está dentro de los límites de referencia. Por dicho motivo, es preciso profundizar en el estudio de los individuos con una concentración de IGF-1 normal cuando la sospecha clínica sea alta. En el síndrome de Laron (o enanismo de tipo

Laron), las concentraciones de GH están elevadas, pero las concentraciones de IGF-1 son bajas; se trata de un cuadro autosómico recesivo provocado por un defecto en el receptor de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la GH

La deficiencia de la GH es una causa posible de talla baja

La deficiencia congénita grave de GH puede manifestarse con hipoglucemia e hiperbilirrubinemia en el período neonatal o con un fallo del crecimiento durante el primer año de vida. La deficiencia de GH en la infancia es una de las causas posibles de talla baja y de la incapacidad para alcanzar los percentiles esperables para el crecimiento. Normalmente se aplican parámetros auxológicos para identificar a los pacientes en los que se estudia una deficiencia de GH, como la estatura y la velocidad de la estatura. El tratamiento implica la inyección regular de hGH recombinante, que se sintetiza a partir de tecnología de ADN recombinante. Los adultos con una causa definida para la deficiencia de GH (p. ej., hipopituitarismo) también son candidatos para el tratamiento sustitutivo con GH, ya que a veces mejora la calidad de vida.

Exceso de hormona del crecimiento

El exceso de secreción de GH suele deberse a un tumor hipofisario

El exceso de secreción de GH casi siempre se debe a un tumor hipofisario secretor autónomo de GH, aunque se han descrito tumores secretores de GHRH en el hipotálamo y la producción ectópica de GHRH (tabla 27.9). La exposición prolongada a un exceso de GH da lugar a un crecimiento excesivo del esqueleto y de partes blandas. El exceso de GH en la infancia y antes de la fusión de las placas de crecimiento epifisarias se manifiesta en forma de **gigantismo**, el cual

se caracteriza por un crecimiento lineal excesivo. En el exceso de GH en los adultos, la **acromegalia**, hay un crecimiento exagerado de hueso y de partes blandas, pero no es posible el crecimiento lineal del hueso. Los signos pueden desarrollarse de manera insidiosa, conduciendo a una demora en el diagnóstico. Clásicamente, el exceso de GH se diagnostica mediante una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, demostrando la ausencia de inhibición de la liberación de GH tras una sobrecarga de glucosa. Paradójicamente, algunos individuos con acromegalia muestran una elevación de la GH en respuesta a la glucosa. La ausencia de supresión de la GH no es específica para la acromegalia y puede aparecer en la diabetes, en hepatopatías y en nefropatías, y por dicho motivo debe emplearse la concentración sérica de IGF-1 junto con el resultado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO). Más del 95% de los casos de acromegalia se deben a un adenoma hipofisario secretor de GH que se origina en las células somatotropas, y lo habitual es que aparezcan de forma esporádica y aislados. Los tumores hipofisarios pueden identificarse mediante RM y su tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, aunque también pueden ser eficaces los análogos de la somatostatina de acción prolongada (p. ej., octreotida, lanreotida) y la radioterapia. El pegvisomant, un análogo de la hormona del crecimiento humana modificado genéticamente, es un antagonista selectivo del receptor de la hormona del crecimiento que se utiliza en el tratamiento de la acromegalia en pacientes con una respuesta inadecuada después de una cirugía hipofisaria, radiación o tratamiento con análogos de la somatostatina. La acromegalia se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de ciertos tumores, siendo el carcinoma colorrectal uno de los mejor documentados, aunque la principal causa de muerte son las complicaciones cardiovasculares.

Tabla 27.9

Exceso de hormona del crecimiento

Causas

Adenoma hipofisario

Hormona del crecimiento ectópica
Tumor secretor de hormona liberadora de hormona del crecimiento

Características clínicas

Talla alta (niños/adolescentes)
Rasgos faciales toscos: puente supraorbitario sobresaliente, prognatismo, dientes separados, macroglosia
Tumefacción de partes blandas en la laringe: ronquido, apnea obstructiva del sueño
Aumento de tamaño de zonas acras (crecimiento excesivo de las manos: manos de tipo «palas», aumento de tamaño del anular; crecimiento excesivo de los pies: aumento de talla de calzado)
Hiperhidrosis (sudoración excesiva)
Artralgias
Síndrome del túnel del carpo
Deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabetes *mellitus* (aumento de la gluconeogénesis y disminución de la captación de glucosa periférica)
Hipertensión; hipertrofia del ventrículo izquierdo/biventricular; insuficiencia cardíaca
Síntomas de compresión local: cefaleas, defectos del campo visual

Eje de la prolactina

Prolactina y dopamina

La prolactina es una hormona polipeptídica de 198 aminoácidos secretada exclusivamente por las células lactotropas de la hipófisis anterior

El papel fisiológico principal de la prolactina se produce durante el embarazo, iniciando y manteniendo la lactancia. Como hormona es inusual, ya que su secreción está bajo el control tónico inhibitorio del hipotálamo, y no está regulada por una retroalimentación negativa desde sus tejidos diana. El inhibidor es la molécula **dopamina**, segregada desde las neuronas tuberoinfundibulares hacia la circulación portal, uniéndose al receptor acoplado a la proteína G inhibiendo la adenilil ciclasa y la fosfolipasa C (v. [cap. 26](#)). En ausencia de dopamina, la secreción de prolactina es autónoma. Algunos péptidos, como la TRH, el VIP, la oxitocina y la serotonina, pueden estimular la secreción, pero no se consideran importantes desde el punto de vista fisiológico. La secreción de prolactina es pulsátil y las concentraciones séricas pueden aumentar durante la gestación y durante una situación de estrés, como el esfuerzo físico y la hipoglucemia.

La dopamina estimula los receptores D2 para inhibir la adenilil ciclasa y, por tanto, inhibe la síntesis y la secreción de prolactina

Las células lactotropas aumentan en número durante el embarazo a medida que aumenta la concentración sérica de prolactina y alcanzan su máximo a término; las concentraciones disminuyen a continuación en ausencia de lactancia materna tras el alumbramiento y alrededor del tercer mes con una lactancia materna mantenida. La estimulación mecánica del pezón durante la lactancia materna favorece la secreción de prolactina para ayudar a producir leche. La elevación de la

prolactina durante la lactancia materna puede tener una acción anticonceptiva al inhibir la secreción de GnRH desde el hipotálamo, limitando de este modo la producción de gonadotropinas e inhibiendo la ovulación y la menstruación. La única manifestación clínica de una concentración de prolactina baja es la pérdida de la capacidad para dar de mamar.

Trastornos clínicos de la secreción de prolactina

Hiperprolactinemia patológica

Una hiperprolactinemia extrema es sumamente sugestiva de un prolactinoma en pacientes que no toman fármacos antidopaminérgicos

La hipersecreción de prolactina por las células lactotropas puede deberse a un tumor autónomo secretor de prolactina (insensible a la inhibición de la dopamina), a la pérdida de inhibición de la dopamina (p. ej., compresión del tallo hipofisario por un adenoma no funcionante) o por el consumo de fármacos antidopaminérgicos (p. ej., antipsicóticos clásicos, como fenotiazinas). La hiperprolactinemia extrema es sumamente sugestiva de un prolactinoma en pacientes que no toman medicación antidopaminérgica. El diagnóstico se complica más cuando se consumen fármacos de este tipo, ya que las concentraciones séricas de prolactina pueden ser comparables a las cifras altas observadas en pacientes con un prolactinoma. La hiperprolactinemia puede manifestarse en las mujeres con irregularidades menstruales y en los varones o las mujeres con **infertilidad o galactorrea**. En la [tabla 27.10](#) se muestra un listado de las características clínicas. Una vez diagnosticado el prolactinoma, las opciones terapéuticas consisten en la administración de un agonista de la dopamina de acción prolongada (como bromocriptina o cabergolina), que disminuye la secreción de prolactina y casi invariablemente reduce el tamaño del tumor. En algunos pacientes es

posible interrumpir estos fármacos y la hiperprolactinemia no vuelve a aparecer. En los tumores resistentes es preciso recurrir a una cirugía transesfenoidal, sobre todo cuando provocan compresión (p. ej., del quiasma óptico con defectos visuales).

Tabla 27.10

Hiperprolactinemia

Causas

Fisiológicas: embarazo/lactancia
Fármacos: fenotiazina, haloperidol
Prolactinoma: macro o microprolactinoma
Compresión del tallo hipofisario
Patología hipotalámica (p. ej., craneofaringioma)
Hipotiroidismo

Síntomas

Mujeres: irregularidades menstruales, infertilidad
Varones: disfunción eréctil, galactorrea
Efectos compresivos (p. ej., hemianopsia temporal bilateral)

La macroprolactina es la prolactina unida a anticuerpos circulantes en forma de un complejo y puede detectarse mediante algunos análisis de la prolactina, en los que se aprecia una elevación de la concentración sérica de la prolactina medida

No obstante, estos complejos son biológicamente inactivos, aunque pueden detectarse mediante inmunoanálisis. Determinadas técnicas de laboratorio, como la precipitación en polietilenglicol (para lograr que precipite la prolactina unida al anticuerpo) y la cromatografía de filtración en gel (para separar la prolactina unida al anticuerpo de la prolactina libre; [fig. 27.13](#)) se usan para identificar esta entidad.

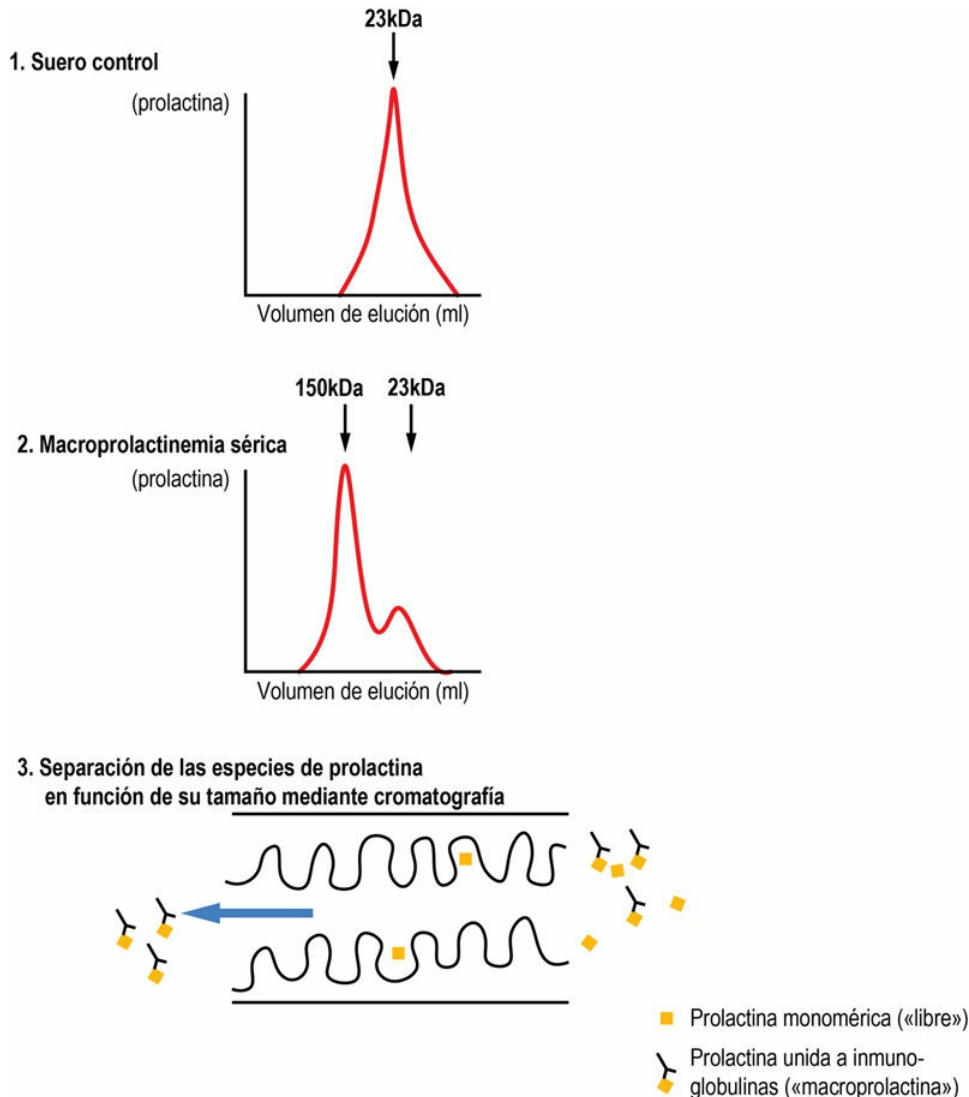


FIG. 27.13 Cromatografía de filtración en gel (1) de suero de control y (2) con macroprolactinemia.

La prolactina se mide en el tampón eluido de la cromatografía. Las especies de la prolactina se separan en función de su tamaño: las moléculas más pequeñas fluyen más lentamente a través de la columna, ya que pueden acceder a poros en el material del gel que son inaccesibles para moléculas de mayor tamaño. El suero control genera un pico compatible con prolactina monomérica (23 kDa); el suero con macroprolactinemia genera dos picos compatibles con prolactina monomérica (23 kDa) y con macroprolactina (150 kDa).



Aplicaciones clínicas

Macrohormonas

Las **macrohormonas** son hormonas unidas a inmunoglobulinas en un complejo circulante que pueden detectarse mediante análisis hormonales. Se han descrito macrocomplejos para numerosas hormonas, como la LH, la FSH, la TSH, la hCG y la insulina, aunque la **macroprolactina** es la que mejor se ha caracterizado. Mediante la separación por tamaños de las especies de prolactina gracias a la cromatografía de filtración en gel (v. fig. 27.13) se han demostrado tres formas de la prolactina: monomérica (peso molecular 23kDa), grande (peso molecular 50-60 kDa) y grande-grande (>150 kDa). En los casos en los que está aumentada la concentración de prolactina monomérica bioactiva, el aumento de las concentraciones de la prolactina grande-grande da lugar a una hiperprolactinemia conocida como «macroprolactinemia», la cual se ha descrito hasta en el 25% de los pacientes con hiperprolactinemia. Es importante identificar la macroprolactina para evitar la realización de pruebas innecesarias o para no diagnosticar erróneamente a los pacientes con una elevación de la concentración sérica de prolactina. Entre las técnicas de laboratorio utilizadas actualmente para realizar el cribado de complejos hormona-anticuerpo están la inmunoprecipitación con polietilenglicol, la cual funciona mediante la exclusión por volumen y la precipitación de los complejos una vez que se ha superado la solubilidad de la proteína.



Conceptos avanzados

Órganos endocrinos no clásicos

Además de las clásicas glándulas endocrinas sin conductos, ahora se sabe que numerosos tejidos son endocrinológicamente activos (reciben la denominación de «no clásicos» porque la producción de hormonas no es su función principal). Los avances en el conocimiento de estas hormonas han ayudado a explicar ciertos procesos fisiológicos y patológicos, y su medición puede ayudar al diagnóstico clínico de determinadas entidades. Algunos ejemplos de hormonas endocrinas no clásicas son los siguientes: (1) la producción de **leptina** por el tejido adiposo blanco y la leptina liberada desde el estómago,

que en conjunto desempeñan un papel en el sistema de control para el equilibrio energético en los seres humanos (v. cap. 32); (2) la producción de **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-23)** por parte de los osteocitos (que disminuye la reabsorción renal y aumenta la excreción de fosfatos); las mutaciones en el gen FGF-23 pueden dar lugar a un aumento de la actividad y el FGF-23 puede producirse ectópicamente en algunos tumores, con la consiguiente hipofosfatemia; (3) la producción de **hCG** por la placenta en desarrollo, junto con la progesterona, la hormona del crecimiento placentaria y el lactógeno placentario humano, que tienen efectos sobre la gestación; (4) la producción de **péptido natriurético cerebral (BNP)** desde los ventrículos cardíacos en los seres humanos, que disminuye la resistencia vascular periférica; el BNP, y su prohormona, la NT-proBNP, se miden en el diagnóstico y la valoración de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, y (5) el **péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)**, que disminuye la glucemia en función de la glucosa al potenciar la secreción de insulina por las células L enteroendocrinas intestinales.

Sistemas endocrinos que no se abordan en este capítulo

Hay otros sistemas endocrinos que no se abordan en este capítulo, aunque se rigen por los mismos principios generales. Algunos de estos sistemas se tratan en otros capítulos de este libro como parte de la función fisiológica de las hormonas. Así pues, remitimos al lector al [capítulo 31](#) para la **homeostasis de los hidratos de carbono** y al [capítulo 35](#) para el **balance electrolítico** y el **control de la presión arterial**. Los sistemas de señalización intracelulares, a través de los cuales ejercen sus efectos las hormonas, se describen en el [capítulo 25](#).

Aprendizaje activo

1. Trazar el flujo bidireccional de señalización desde el hipotálamo a los ovarios durante el ciclo menstrual y describir cómo cambian las hormonas femeninas durante el embarazo.
2. Describir cómo interaccionan la GH, el cortisol y la insulina para regular el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono

Resumen

- El sistema endocrino es un conjunto de glándulas que producen hormonas, un grupo de mensajeros químicos con diversidad estructural que regulan y coordinan el metabolismo de la totalidad del cuerpo, el crecimiento, la reproducción y las respuestas frente a estímulos externos.
- El eje hipotálamo-adenohipófisis es una conexión crucial entre el cerebro y las glándulas endocrinas y orquesta la síntesis y la acción de las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los esteroides sexuales, la hormona del crecimiento y la prolactina.
- Los mecanismos de retroalimentación constituyen un regulador importante de los sistemas endocrinos, y tanto la hiperactividad como la hipoactividad de estos sistemas producen síndromes clínicos; la medición de las concentraciones sanguíneas de las hormonas diana y de las hormonas hipofisarias puede ayudar a determinar si la disfunción endocrina tiene su origen en una glándula endocrina periférica (primaria) o por una hipofunción o una hiperfunción de la hipófisis (secundaria).
- El diagnóstico de laboratorio de los trastornos endocrinos depende de la medición de las hormonas, y la secreción de las hormonas puede ser pulsátil (p. ej., hormona del crecimiento), circadiana (p. ej., cortisol, testosterona) o infradiana (ritmos a lo largo de un período mayor de 24 horas, como la FSH y la LH), limitando de este modo la utilidad de las muestras «aleatorias». A menudo es preciso prestar mucha atención a la hora de recogida de la muestra y es preferible, y en ocasiones hasta necesario, utilizar una prueba de provocación adecuada para la cual se disponga de límites de acción.

Lecturas recomendadas

- Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:174–180.
- Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: A clinical review. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(3):713–722.
- Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:408–411.
- Chaker, L., Bianco, A.C., Jonklaas, J., et al. (2017). Hypothyroidism. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1, pii: S0140-6736(17)30703-1.2017,.(Epub ahead of print).
- Clemmons DR. Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clinica Chimica Acta*. 2010;412:403–409.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142–1154.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906–918.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. Best Practice and Research. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;27:725–742.
- Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': An historical commentary. *The Journal of Endocrinology*. 2005;184:5–10.
- Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403–2415.
- Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults: Current standards and new perspectives. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;29:115–123.
- Koulouri O, Moran C, Halsall D, et al. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;27:745–762.

- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376:1451–1459.
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355:2558–2573.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:273–288.
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2017;317:516–524.
- Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, et al. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *The Journal of Endocrinology*. 2015;227:R51–R57.
- Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism: Novel insights and new questions. *Clinical Endocrinology*. 2010;72:427–435.
- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375:1552–1565.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Acromegaly: Clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20:22–32.

Páginas web de interés

Cushing's Support & Research Association: <http://www.CSRF.net>

Endotext: <http://www.endotext.org>

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases:
<http://www.endocrine.niddk.nih.gov/>

Pituitary Network Association: <http://www.pituitary.org>

The Endocrine Society: <http://www.endocrine.org/>

Thyroid disease manager: <http://www.thyroidmanager.org>

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes para este capítulo.

Abreviaturas

α - β A Inhibina A

α - β B Inhibina B

ACTH Hormona adrenocorticotropa

ADH Hormona antidiurética

AMPc Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

AVP Arginina vasopresina

CBG Globulina de unión al cortisol (conocida también como transcortina)

CRH Hormona liberadora de corticotropina

DHEA Dehidroepiandrosterona

DHEAS Dehidroepiandrosterona sulfato

DHT Dihidrotestosterona

DIT Diyodotirosina

fT3 y fT4 T3 libre y T4 libre

GH Hormona del crecimiento

GHRH Hormona liberadora de la hormona del crecimiento

GnRH Hormona liberadora de gonadotropina

hCG Gonadotropina coriónica humana

hCS-A, hCS-N, hCS-L y hGH-V Genes de la somatomatropina humana (GH)

hGH Hormona del crecimiento humana

HSC Hiperplasia suprarrenal congénita

IGF-1 Factor de crecimiento similar a la insulina 1

IGFBP Proteínas de unión al IGF

LH Hormona luteinizante

MIT Monoyodotirosina

MS Espectrometría de masas

MSH Hormona estimulante de los melanocitos

17-OHP 17-hidroxiprogesterona

ONDST Prueba de supresión con dexametasona nocturna

POMC Proopiomelanocortina

PTOG Prueba de tolerancia oral a la glucosa

RM Resonancia magnética

rT3 T3 inversa

SHBG Globulina de unión a hormonas sexuales

T3 Triyodotironina

T4 Tiroxina

TC Tomografía computarizada

Tg Tiroglobulina

THRB Gen del receptor beta de la hormona tiroidea

TPO Peroxidasa del tiroides

TRH Hormona liberadora de tiotropina

TSH Hormona estimulante del tiroides

UFC Cortisol libre en orina de 24 horas

VP Vasopresina

ZF Zona fasciculada

ZG Zona granulosa

ZR Zona reticular

CAPÍTULO 28

Homeostasis celular: crecimiento celular y cáncer

Alison M. Michie

Verica Paunovic

Margaret M. Harnett

Resumen

El crecimiento, la supervivencia y la muerte celular son procesos intensamente regulados que se aseguran de que solamente proliferen las células sanas y ello solamente cuando se expongan a las señales adecuadas. Existen entramados de control para monitorizar el estado de salud de la célula de modo que, en caso de que se produzca un daño, se activen los mecanismos de protección que detienen el ciclo celular para reparar la célula o para inducir su muerte. Cuando estos procesos se desregulan debido a una mutación en una proteína específica, se pierden pistas importantes que informan a la célula para que deje de multiplicarse, lo que conduce a una proliferación descontrolada, con el consiguiente desarrollo de un cáncer. En este capítulo se describen los componentes moleculares responsables de la regulación de un crecimiento celular apropiado, así como la manera en la que pueden subvertirse estos procesos reguladores para ocasionar un cáncer. Además, también se comentan algunas vías potenciales para la intervención terapéutica.

Palabras clave

Apoptosis

Autofagia

Cáncer

Ciclo celular

Factores de crecimiento

Oncogén

Proliferación celular

Proteína cinasas

Protooncogén

Supervivencia

Supresor tumoral

Transducción de la señal

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Definir las fases del ciclo celular en los mamíferos.
- Esbozar cómo está regulado el ciclo celular por las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina.
- Describir los acontecimientos moleculares que

permiten a los factores de crecimiento regular la proliferación celular.

- Describir los diferentes mecanismos que permiten a las células cesar su proliferación o morir.
 - Explicar los acontecimientos celulares y moleculares que definen la apoptosis y la autofagia.
 - Esbozar algunas técnicas experimentales que permiten dilucidar el crecimiento, la proliferación y la muerte celular.
 - Explicar cómo la subversión del crecimiento fisiológico normal puede conducir al desarrollo de tumores.
 - Distinguir entre oncogenes y genes supresores de tumores y describir su cometido en la progresión o en la supresión tumoral.
-

Introducción

El desarrollo y la supervivencia de los organismos multicelulares, como los seres humanos, dependen de la regulación apropiada del crecimiento, la diferenciación y la muerte de tipos celulares individuales para mantener la integridad del organismo

Las células han desarrollado un programa complejo de mecanismos de control para impedir la replicación de células dañadas y permitir su reparación, pero si se deterioran los mecanismos que controlan el crecimiento, esto puede condicionar el desarrollo de cáncer. La mayoría de las células en un adulto no están en fase de división. Sin embargo, en ciertas situaciones, como la reparación hística y la senectud, se promueve la regulación del crecimiento y la proliferación. Así pues, cuando las células mueren, bien por senectud o como consecuencia de daños tisulares, deben ser reemplazadas siguiendo una regulación estricta. La homeostasis celular mantiene la integridad de cada órgano mediante un control de la supervivencia, la proliferación y la muerte celular con el fin de permitir que las células sanas, a diferencia de las células cancerosas (transformadas), detengan su división cuando entran en contacto con células vecinas.

Los estudios realizados en células cancerosas transformadas han subrayado los importantes mecanismos que regulan el crecimiento y la división celular en las células normales

Mediante la investigación de alteraciones genéticas en células cancerosas ha sido posible identificar un gran número de genes que desempeñan cometidos cruciales en la regulación de la proliferación celular normal. Posiblemente no resulte sorprendente comprobar que mecanismos moleculares que favorecen los procesos de supervivencia y proliferación celular estén regulados al alza en determinados

cánceres humanos. Los genes proliferativos mutados se llaman **oncogenes** (genes causantes de cáncer) y sus homólogos celulares normales, **protooncogenes**. Los protooncogenes son predominantemente transductores de señales que actúan para regular el crecimiento normal celular y su división; la alteración de la regulación de estos procesos conduce a la transformación celular. Por el contrario, las proteínas implicadas en la supresión de la proliferación, o **genes supresores de tumores**, generalmente están inhibidas durante la oncogénesis, lo que condiciona una proliferación descontrolada. De esta manera, explorando el papel de dichas proteínas en condiciones fisiológicas normales podemos ampliar nuestros conocimientos sobre la forma en la que pueden ser subvertidos cuando pierden su regulación durante la oncogénesis.

Ciclo celular

Las células se reproducen por duplicación de su contenido y su posterior división en dos células hijas

La división celular está estrechamente controlada por un mecanismo complejo conocido como ciclo celular, cuya duración varía en los diferentes organismos, así como en cada célula dentro de un mismo organismo. Por ejemplo, en los mamíferos puede oscilar desde varios minutos a años. Sin embargo, en las líneas celulares inmortales, ampliamente utilizadas en los modelos de experimentación, un ciclo celular suele completarse en 24 horas.

La extensa investigación del ciclo celular en los últimos años ha definido una serie de puntos de control cruciales

El ciclo celular se ha dividido tradicionalmente en varias fases (fig. 28.1). La mitosis (**fase M**) consiste en la división celular, que en la mayoría de células dura aproximadamente 1 hora. El resto del ciclo celular se conoce como **interfase** y durante la misma las células se preparan para su división y para la duplicación del ácido desoxirribonucleico (ADN). La replicación del ADN nuclear sucede durante la fase de **síntesis (fase S)** de la interfase. El intervalo entre las fases M y S se conoce como **fase G1**, y el intervalo entre las fases S y M, como **G2**. Durante las fases G1 y G2, las células utilizan varios puntos de verificación (*checkpoints*) con el fin de garantizar que tiene lugar un crecimiento celular apropiado y una adecuada síntesis del ADN antes de la división celular, evitando de este modo la incorporación de ADN mutado a las células hijas. Como ya hemos mencionado, el tiempo que cada célula emplea en el ciclo celular es muy diferente, y la mayor parte de esta variabilidad puede atribuirse a la diferente duración de la fase G1. La razón es que, en esta fase G1, algunas células que no están estimuladas para la replicación de ADN

pueden entrar en un estadio especializado de la fase G1 denominado **fase G0**.

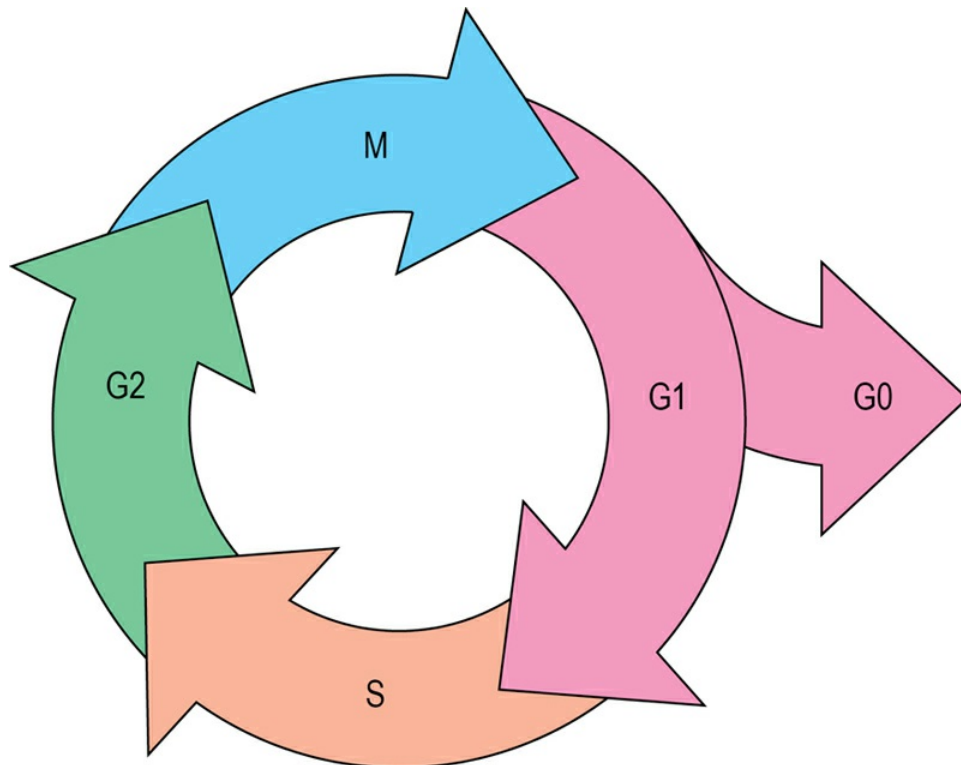


FIG. 28.1 Fases del ciclo celular.

El ciclo celular se divide en interfase y fase de mitosis. En la interfase, que consta de las fases G1, S y G2, las células crecen, se preparan para la división y duplican su ADN. La mitosis es la etapa de división celular en dos células hijas. M, mitosis; S, fase de síntesis de la interfase; G1, intervalo entre las fases M y S; G2, intervalo entre las fases S y M; G0, fase de reposo o quiescente.

La fase G0 es una forma de estado de reposo, o de quiescencia, en el cual se mantienen las células hasta que reciben las señales apropiadas, por ejemplo, desde los factores de crecimiento, estimulándolas a entrar de nuevo y a progresar a lo largo del ciclo celular

En los mamíferos, el tiempo necesario para que una célula alcance la fase de mitosis desde el inicio de la fase S suele ser de unas 12-24

horas, independientemente de la duración de la fase G1. Así, la mayor parte de la variación en cuanto a velocidad de proliferación entre distintos tipos celulares se debe principalmente al tiempo gastado en la fase G0/G1. Además, en condiciones favorables para el crecimiento celular, el ácido ribonucleico (ARN) total y el contenido proteico intracelular aumentan continuamente, salvo en la fase M, cuando los cromosomas están demasiado condensados para permitir la transcripción.

Merece la pena señalar que la mayoría de las células del cuerpo humano se han distanciado irreversiblemente del ciclo celular hacia un estadio diferenciado terminal (neuronas, miocitos o células de la superficie epitelial de la piel y mucosas) o están en una fase G0 quiescente reversible (células madre pluripotenciales, células gliales, hepatocitos o células foliculares tiroideas). Solo una minoría de células está inmersa de forma activa en un ciclo celular y se localizan fundamentalmente en los compartimentos centrales o de tránsito de tejidos con capacidad de autorregeneración, entre los que están la médula ósea y los epitelios.

Regulación de la proliferación y el crecimiento celular: factores de crecimiento

Las células de los organismos pluricelulares deben recibir señales específicas positivas para crecer y dividirse

Muchas de estas señales están en forma de **hormonas polipeptídicas** (p. ej., insulina), **factores de crecimiento** (p. ej., factor de crecimiento epidérmico, [EGF]) o **citocinas** (p. ej., interleucinas, desde IL-1 a IL-36). Estos factores de crecimiento se unen a receptores específicos de la superficie celular e inician intrincadas cascadas de señalización intracelulares, que contrarrestan los controles reguladores negativos presentes en las células en reposo para bloquear la progresión del ciclo celular y la división.

En la mayoría de las células, la proliferación está controlada por señales generadas a partir de una combinación específica de factores de crecimiento, más que por la estimulación por un único factor de crecimiento

Así, un número relativamente pequeño de factores de crecimiento puede regular de forma selectiva la proliferación de muchos tipos celulares. Además, algunos factores pueden inducir crecimiento celular sin aportar ninguna señal para la división. De hecho, las neuronas en la fase G₀ del ciclo celular aumentan considerablemente su tamaño sin llegar a dividirse. Además, aunque las células en proliferación pueden detener su crecimiento si se privan de factores de crecimiento, continúan progresando a lo largo del ciclo celular hasta que alcanzan un punto de la fase G₁ que les permite entrar en la fase G₀ (o período de reposo), o bien sufren envejecimiento.

Los factores de crecimiento se unen a receptores específicos de la superficie celular

Los factores de crecimiento se unen a sus receptores específicos de la superficie celular expresados sobre las células efectoras, que por lo general son proteínas transmembrana con un dominio de unión para el factor de crecimiento (o ligando) y un dominio citoplasmático de proteína tirosina cinasa (PTK) (v. también [cap. 25](#)). Se conocen aproximadamente 50 factores de crecimiento, de los que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) fue el primero identificado. Las respuestas que genera la unión del PDGF a su receptor sobre el crecimiento y la proliferación son comunes a muchos otros factores de crecimiento y constan de:

- Un incremento inmediato del Ca^{2+} intracelular, como indicador para el inicio de la señalización transmembrana.
- Una reorganización de las fibras de estrés de actina para poder cumplir con el proceso necesario para la adhesión celular dependiente de anclaje y que constituye un requisito para la progresión del ciclo celular.
- Activación y/o translocación nuclear de factores de transcripción, que se unen a regiones reguladoras del ADN que codifican genes que responden a un factor de crecimiento concreto. Estos genes se denominan **genes de respuesta temprana**, que suelen codificar factores de transcripción propiamente dichos que median la expresión de componentes de la maquinaria del ciclo celular, como las ciclinas.
- Síntesis de ADN y división celular.

Los factores de crecimiento inician selectivamente cascadas de señalización

Los factores de crecimiento individuales activan distintas cohortes de moléculas de señalización y factores de transcripción que, a su vez, inducen un repertorio exclusivo de expresión génica. De este modo, factores de crecimiento específicos inician respuestas diferenciales

características que tienen un impacto exclusivo sobre el comportamiento celular (v. también [cap. 25](#)).

Los factores de crecimiento inician selectivamente cascadas de señalización al unirse a sus receptores

La unión al receptor produce la dimerización o la oligomerización del mismo y la activación del dominio de tirosina cinasa intracelular, que a su vez actúa de intermediario en la transfosforilación del receptor en aminoácidos específicos del dominio citosólico. La región fosforilada del receptor puede actuar posteriormente como «**zona de atraque**» (*docking site*) para que se unan proteínas transductoras específicas, permitiendo de este modo las interacciones entre proteínas ([fig. 28.2](#)). Esto permite a su vez el reclutamiento y activación de moléculas de señalización adicionales como enzimas y **moléculas adaptadoras**, que actúan a su vez como mediadoras de la propagación de la cascada de señalización intracelular desde la superficie de la membrana plasmática al interior de la célula. La transfosforilación de los dominios citoplasmáticos de los receptores genera un **andamiaje para la unión de elementos de transducción de señales**, como la fosfolipasa C- γ (PLC- γ), las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP), proteínas tirosina cinasas (PTK) no receptoras (designadas *Src*, *Fyn* y *Abl*), fosfotirosina fosfatasas (PTPasas) y moléculas adaptadoras (*Shc*, *Grb2*), a través de sus dominios de reconocimiento de fosfotirosina.

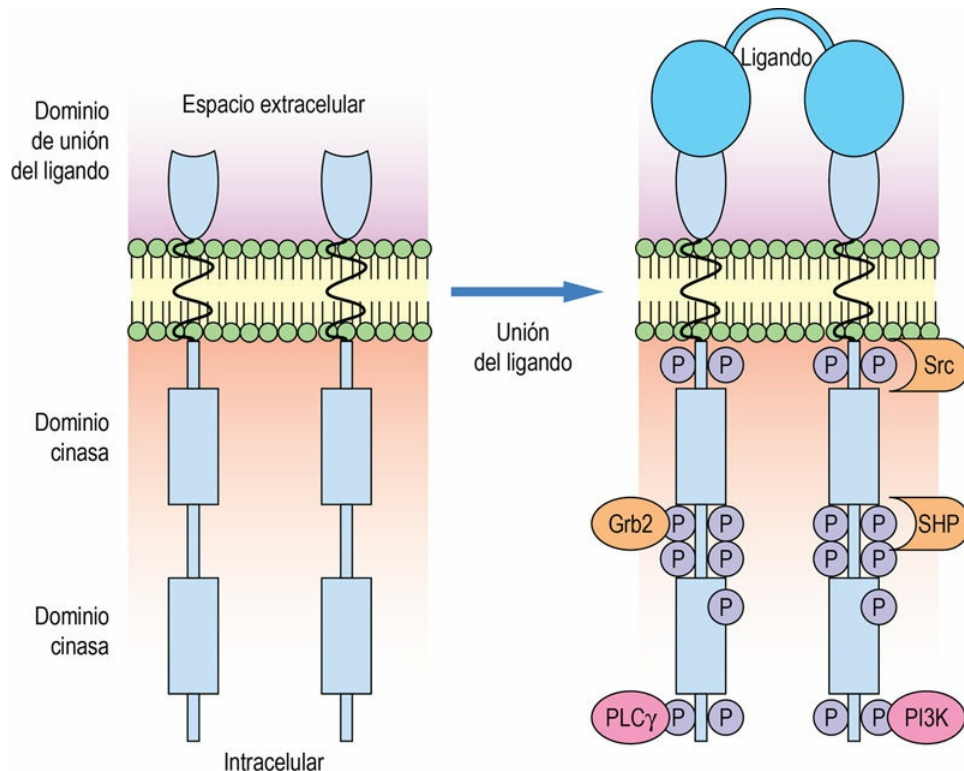


FIG. 28.2 Activación de receptores del factor de crecimiento por la unión del ligando y reclutamiento de las moléculas de señalización.

La unión de factores de crecimiento, como PDGF o EGF a su receptor provoca la dimerización del receptor y la activación de la tirosina cinasa intrínseca de los dominios citosólicos del receptor, provocando la fosforilación de tirosinas en residuos específicos de los dominios citoplasmáticos del receptor dimerizado, mediante el proceso de transfosforilación. La fosforilación genera zonas de atraque que permiten la interacción proteína-proteína entre el receptor y componentes de señalización corriente abajo, como la PLC- γ , la proteína tirosina cinasa Src, la tirosina fosfatasa SHP, la PI3K y moléculas adaptadoras como Grb2, que, en el último caso, reclutan la vía Ras/MAPK. PLC- γ , fosfolipasa C γ ; PI3K, fosfatidilinositol-3-cinasa; Grb2, proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento; SHP, fosfatasa que contiene el dominio SH2.

Señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Al unirse el ligando, el EGFR provoca la activación de señales a través de las cascadas de señalización

mediadas por Ras/Raf/MAPK y PI3K/Akt/mTor

El EGFR puede unirse y activarse por una serie de ligandos, entre los que se encuentran el EGF y el factor de crecimiento transformante- α (*TGF- α*). La unión del EGFR condiciona el reclutamiento y la activación de la familia Src de las PTK, la cual cataliza la fosforilación de la PLC- γ , activando dicha enzima. La PLC- γ activada cataliza a continuación la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) para generar los segundos mensajeros intracelulares inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ estimula la liberación de Ca²⁺ de los depósitos intracelulares (fundamentalmente retículo endoplásmico [RE]) y el DAG activa a miembros de una importante familia de proteínas transductoras de señales, la familia de la proteína cinasa C (PKC). La unión del EGFR también induce la activación de otra enzima modificadora de lípidos, la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). Esta enzima actúa como mediadora en la fosforilación del PIP₂ generando el segundo mensajero lipídico fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP₃), que también puede contribuir a la activación de ciertos componentes de la familia PKC ([fig. 28.3](#)). Además, el PIP₃ puede activar otra cinasa llamada cinasa dependiente de PIP₃ (PDK1) o servir como zona de atraque para proteínas que contienen los denominados dominios de homología pleckstrina (PH).

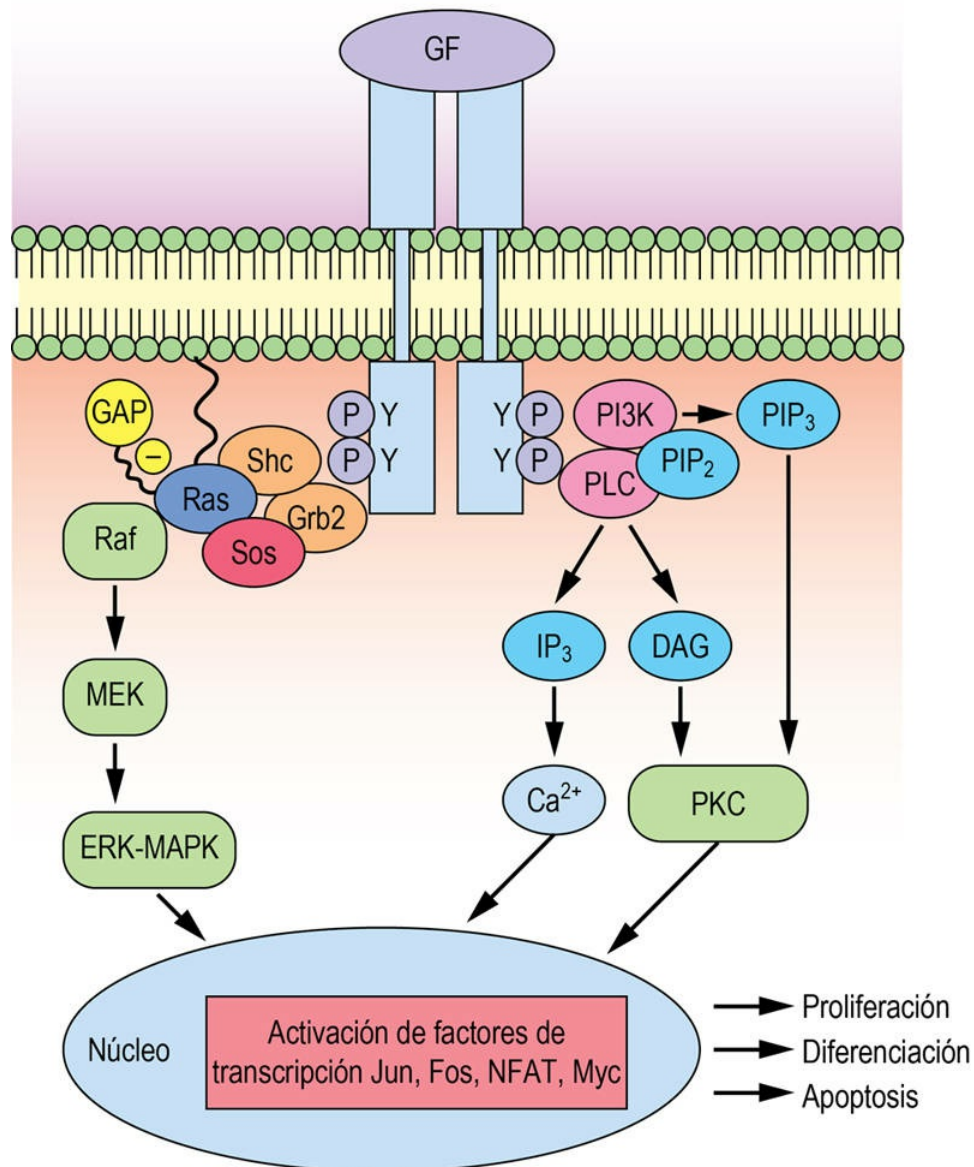


FIG. 28.3 Activación del Ras-ERK-MAPK y de las cascadas de señalización de la PKC mediante la unión del factor de crecimiento.

Las señales de los factores de crecimiento activadas en la membrana plasmática como consecuencia de la unión del ligando pueden regular la transcripción génica, la progresión del ciclo celular, la proliferación, la diferenciación o la apoptosis. Las señales del receptor del factor de crecimiento activan señales para reclutar moléculas adaptadoras como Grb2 y Shc, que activan a su vez las vías ERK-MAPK, PI3K/Akt y PKC. La Ras está anclada en la membrana plasmática y es reclutada por el receptor del factor de crecimiento activado mediante la interacción del complejo Grb2-Sos. El intercambio de GTP/GDP estimulado por el receptor, necesario para la activación de Ras, es promovido por el Sos, mientras que el GAP inactiva a Ras al estimular su actividad GTPasa intrínseca. Ras acopla a receptores del factor de

crecimiento con la cascada de señalización MAPK a través de la estimulación de cinasas intermediarias Raf y MEK. La MAPK se transloca al núcleo y fosforila a factores de transcripción cruciales implicados en la regulación de la síntesis del ADN y en la división celular, como Jun y Fos (que dimerizan para formar AP1), NFAT y Myc, los cuales regulan la inducción de componentes de la maquinaria del ciclo celular que controlan la progresión del ciclo celular e identifican la necesidad de reparación del ADN. Si se detectan daños en el ADN, el ciclo celular se detiene y, si el daño es demasiado grande, se induce apoptosis. GF, factor de crecimiento; DAG, diacilglicerol; GAP, proteína activadora de GTPasa; IP₃, inositol 1,4,5-trisfosfato; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PIP₂, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PIP₃, fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; Shc, proteína de homología de Src y colágeno; Sos, son of sevenless.



Conceptos avanzados

Proteínas tirosina cinasas

Papel en la transducción de la señal

Las proteínas tirosina cinasas (PTK) son enzimas que transfieren el grupo γ -fosfato del ATP a los residuos tirosina de las proteínas sustrato diana. El término proteína tirosina cinasa es un término genérico para una gran superfamilia de enzimas que abarca tanto a receptores transmembrana con actividad intrínseca tirosina cinasa en sus dominios citoplasmáticos (p. ej., algunos receptores de factores de crecimiento) como a un amplio grupo de subfamilias de tirosina cinasas no receptores o tirosina cinasas citoplasmáticas, como las familias Src, Abl, Syc, Tec o Janus cinasas (JAK) (v. también cap. 25). La fosforilación de tirosina es una modificación covalente que confiere un mecanismo rápido y reversible (por acción de proteína tirosina fosfatasas) de cambio de la actividad enzimática de las proteínas diana, o de modificación de dichas proteínas, de modo que puedan actuar como moléculas adaptadoras para reclutar otras moléculas de señalización.

Por ejemplo, la fosforilación de tirosinas de receptores o de

moléculas de señalización origina unas «zonas de atraque» que permiten la interacción entre proteínas a través de dominios específicos, como los denominados dominios SH2 de otros transductores de señalización. El nombre SH2 se refiere a la homología para la región 2 de Src (*Src-homology region 2*) de la Src tirosina cinasa citoplasmática, en la cual se caracterizó por primera vez este dominio proteico. Los dominios SH2 comprenden aproximadamente 100 aminoácidos y reconocen específicamente una fosfotirosina en el contexto de los tres aminoácidos situados inmediatamente en C-terminal a esta fosfotirosina.

Papel en la regulación de la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celular

Las PTK desempeñan un papel crucial en la regulación de la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celular. La importancia de estos efectos reguladores se pone de manifiesto por los defectos que se observan por desregulaciones de los genes que codifican las PTK. De hecho, la expresión desregulada de los receptores de factores de crecimiento con actividad PTK intrínseca puede conducir a la activación constitutiva de las vías de señalización Ras/Raf/MEK/ERK y Ras/PI3K/Akt/mTor que potencian el crecimiento, la supervivencia y la proliferación celular y la subversión de acontecimientos moleculares que regulan la apoptosis, acontecimientos que pierden su regulación en el cáncer. Se han identificado mutaciones en PDGFR, EGFR y en otros receptores de tirosina cinasa, como Kit y Flt3, en tipos de cáncer específicos. De hecho, **las mutaciones en la familia de receptores EGFR son responsables del 30% de todos los cánceres epiteliales, como los de pulmón y cerebro.**

Las tirosina cinasas no receptoras también desempeñan cometidos importantes en las respuestas celulares, de modo que las mutaciones que conducen a la pérdida de la actividad cinasa generan **anomalías graves en el desarrollo de los linfocitos B y T.** Por ejemplo, la pérdida de la expresión o de la actividad de la ZAP-70, una PTK que desempeña una función muy importante en la activación dependiente

de antígeno de los linfocitos T, puede dar lugar a una **inmunodeficiencia combinada grave (SCID)** debido a la ausencia de la función efectora de los linfocitos T durante una agresión inmunitaria. Del mismo modo, la **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**, una inmunodeficiencia caracterizada por la falta de producción de anticuerpos IgG, se debe a mutaciones de pérdida de función de la Btk, una PTK importante para las funciones efectoras de los linfocitos B.

La cascada de señalización de la Ras GTPasa es importante para la regulación de la división celular

El 25% de todos los tumores poseen mutaciones constitutivamente activas en el componente de señalización Ras, que es crucial para la transmisión de las señales de proliferación y diferenciación desde los receptores extracelulares al núcleo. La Ras, una GTPasa, está unida de forma constitutiva a la membrana plasmática a través de una modificación postraduccional que implica la unión de un grupo farnesil lipófilo. La unión al EGFR recluta *Ras* gracias a su unión con la proteína adaptadora Grb2. La Ras oscila entre una forma activa con GTP fijado y una forma inactiva con GDP fijado (v. [fig. 28.3](#)). Su actividad catalítica intrínseca es baja y se ve potenciada por la unión a una proteína activadora de GTPasa (GAP). El intercambio GDP/GTP es promovido por la unión a un factor de intercambio del nucleótido de guanina llamado *Sos*, que devuelve la Ras a su estado activo. Una de las principales funciones efectoras de la Ras activa es actuar como regulador alostérico de la cascada de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La Ras transduce señales desde el EGFR mediante la activación de dos cinasas intermediarias, Raf y MEK cinasa. La MEK es una cinasa que activa a la MAPK, y específicamente a las dos isoformas de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) 1 y 2, a través de la fosforilación con especificidad dual de los residuos de tirosina y de treonina dentro de su dominio de activación Thr-Glu-Tyr (TEY) que, una vez activadas, se translocan al núcleo y fosforilan (en residuos de serina y de treonina) factores de transcripción clave responsables de genes

reguladores que controlan la síntesis de ADN y la división celular (v. [fig. 28.3](#); compárese con la señalización de la insulina descrita en el [cap. 31](#)).

Los complejos mTORC-1 y mTORC-2 integran las señales de mitógenos y nutrientes

Además de regular miembros concretos de la familia de la PKC, la PI3K también es responsable de la activación de la PDK1, la cual activa a su vez a la Akt. Dicha enzima media la activación de la diana mecánica de la rapamicina (mTor), una proteína cinasa de serina/treonina. La mTor puede participar en dos complejos de señalización diferentes, mTORC-1 y mTORC-2, integrando las señales mitógenas y de nutrientes para promover la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular. La activación de la PI3K/Akt por la unión del ligando a su receptor da lugar a la fosforilación de la proteína 1/2 de la esclerosis tuberosa (TSC1/2), con la consiguiente activación de mTORC-1. Los efectores situados corriente abajo de la mTORC-1 mejor caracterizados son reguladores de la traducción en la vía de la síntesis proteica, la proteína 1 de unión al factor de iniciación 4E (eIF4E) (4E-BP1) y la cinasa 1 ribosomal S6 (S6K1), que son estimuladas mediante la fosforilación mediada por el mTORC-1 ([fig. 28.4](#)).

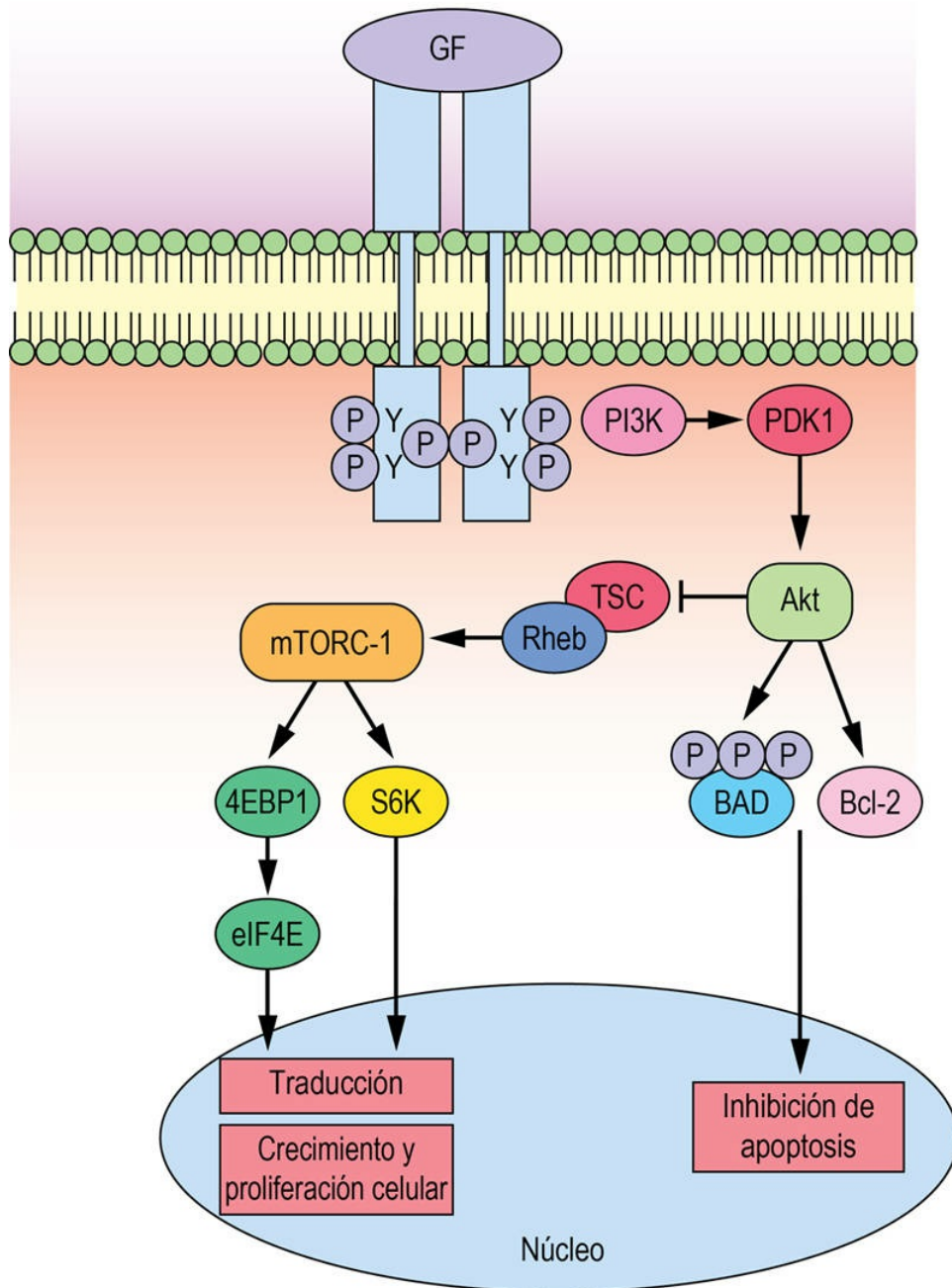


FIG. 28.4 Estimulación de la señalización mTor por factores de crecimiento.

Las señales de los factores de crecimiento activadas en la membrana plasmática como resultado de la unión del ligando pueden dar lugar al reclutamiento de PI3K, activando de este modo la PDK1/Akt, que aumenta la síntesis de proteínas a través de la vía de mTOR (que es la subunidad catalítica del complejo proteico mTORC-1 mostrado en la figura), contribuyendo por tanto a la progresión del ciclo celular y a la inhibición de la apoptosis al aumentar la expresión de ciclinas y de miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2. Además, Akt inhibe la apoptosis mediante la hiperfosforilación de BAD proapoptótico, dando

lugar a la estabilización de la mitocondria. Véanse más detalles en el texto. GF, factor de crecimiento; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PDK1, proteína cinasa dependiente de PIP₃; mTOR, diana de rapamicina en mamíferos (*mammalian target of rapamycin*); BAD, promotor de muerte celular asociado a Bcl-2 (*Bcl-2-associated death promoter*); TSC, complejo de la esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis complex*); Rheb, homólogo Ras enriquecido en el cerebro (*Ras homologue enriched in brain*); eIF4E, factor 4E de inicio eucariótico; S6K1, cinasa 1 ribosomal S6; 4E-BP1, proteína 1 de unión al eIF4E.

Aunque las vías de señalización que acabamos de describir son lineales, entre estos elementos de las cascadas existe una gran cantidad de interacciones cruzadas

Por ejemplo, la cascada de señalización ERK-MAPK es capaz de regular mTORC-1 mediante la activación de la cinasa RSK1, la cual a su vez fosforila e inhibe la TSC1/2, con la consiguiente activación de mTORC-1. Ejemplos de este tipo ilustran la complejidad que existe en las vías de señalización intracelulares más allá de los receptores. De hecho, la interconexión subraya en cierto sentido cómo una mutación de un solo componente de la señalización puede impactar sobre una amplia gama de respuestas biológicas dentro de la célula.

Señalización del receptor de las citocinas

Las citocinas son factores de crecimiento que coordinan fundamentalmente el desarrollo de las células hematopoyéticas y la respuesta inmunitaria, aunque también tienen numerosos efectos sobre células no hematopoyéticas

Al igual que los factores de crecimiento, las citocinas también ejercen sus efectos sobre las células al unirse a receptores de la superficie celular. Hay numerosas clases de receptores de citocinas, muchos de los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores conocida como **receptores hematopoyéticos**. Estos receptores son receptores

transmembrana glucoproteicos caracterizados por sus dominios extracelulares conservados de unión a ligandos, que contienen pares de cisteína y un motivo pentapéptido WSXWS (triptófano-serina-*x*-triptófano-serina, donde *x* puede ser cualquier aminoácido). Muchos de estos receptores están constituidos por múltiples subunidades que poseen una subunidad única de interacción con el ligando que les confiere especificidad, junto con una subunidad común que transduce la señal, compartida a menudo por varias citocinas relacionadas. El hecho de compartir la misma subunidad transductora de señales es la base para clasificar las citocinas en subfamilias diferentes y ayuda a explicar que cuando se alteran estos receptores aparezcan cuadros graves de inmunodeficiencias.

Las Janus cinasas (JAK) relacionan los receptores hematopoyéticos con la señalización corriente abajo y con la transcripción génica

A diferencia de los factores de crecimiento, los **receptores de citocinas no poseen actividad catalítica intrínseca**. Sin embargo, miembros de una familia de proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas (PTK), conocidas como Janus cinasas (JAK), son esenciales en la unión de los receptores hematopoyéticos con la señalización y la transcripción génica corriente abajo. Así pues, una vez que el ligando se ha unido con el receptor, las JAK se asocian con receptores uniéndose a las regiones conservadas cerca del dominio transmembrana. Una vez unida la citocina, que causa la oligomerización del receptor, las JAK se fosforilan y se activan para mediar la fosforilación de sus dianas corriente abajo, que son factores de transcripción denominados transductores y activadores de señales (STAT) (fig. 28.5). En las células no estimuladas, los STAT se encuentran en forma monomérica en el citoplasma. La estimulación por parte de las citocinas conduce a la fosforilación de STAT mediada por las JAK y a la dimerización de STAT. Los dímeros de STAT se translocan entonces al núcleo, donde median la transcripción de genes diana al unirse a sus secuencias específicas del ADN. Recientemente se ha observado que los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el

PDGF, también inducen la activación de la vía JAK/STAT. Así, **esta cascada de señalización puede proporcionar un mecanismo universal por el cual los factores de crecimiento regulan la inducción génica y las respuestas celulares.** Asimismo, la mayoría de las citocinas, en común con los factores de crecimiento clásicos, pueden enviar señales a través de las cascadas de señalización de la PLC, la PI3K y la Ras-MAPK.

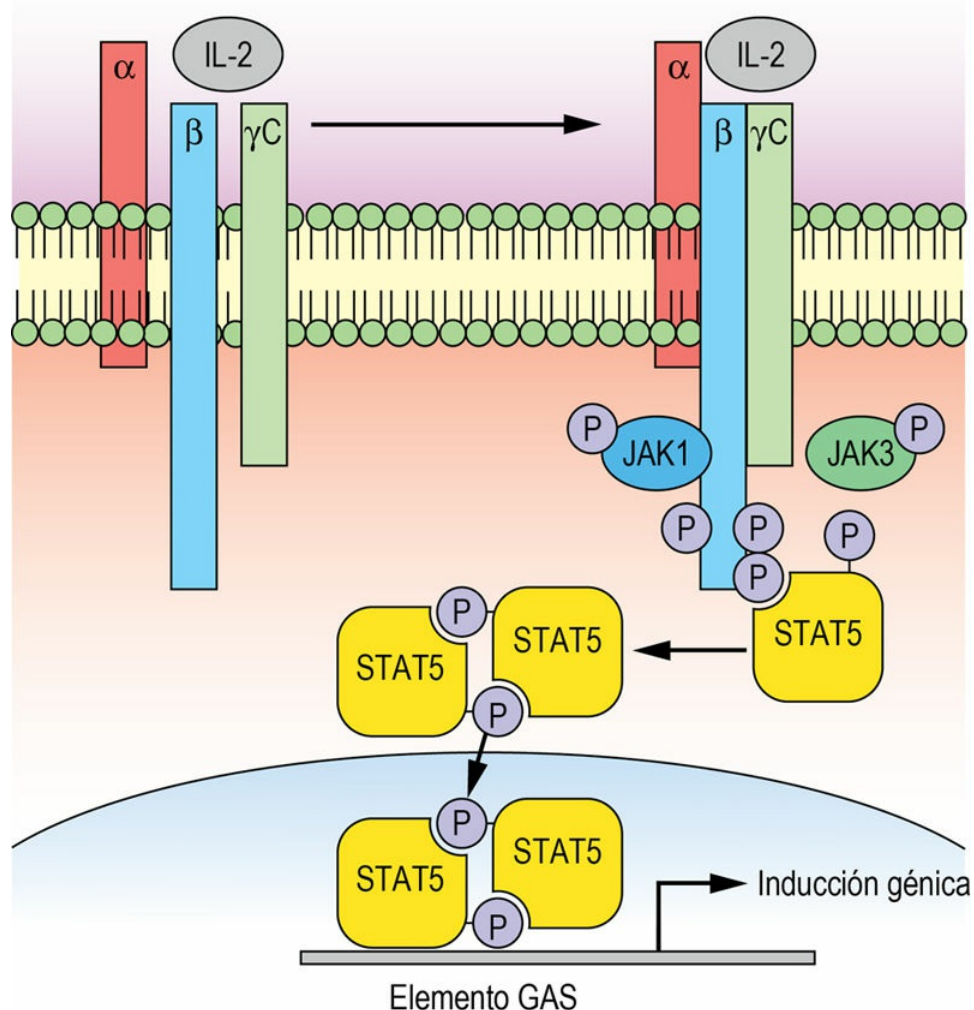


FIG. 28.5 Señalización del receptor de citosinas: receptor de IL-2. El receptor está compuesto del receptor de la cadena α de la IL-2 (IL-2R α), el IL-2/15R β y la cadena γ común a los receptores de citocinas (*common cytokine-receptor- γ -chain*, γ C). La unión de la IL-2 a la subunidad α provoca la asociación de esta subunidad con las

subunidades β y γ , formando de esta manera un heterotrímero estable.

Las moléculas de JAK se asocian a la subunidad β (JAK1) y a la subunidad γ (JAK3) y se fosforilan a sí mismas y a los residuos de tirosina claves en los dominios intracelulares de β y γ , permitiendo así el reclutamiento y la fosforilación de STAT5. Las moléculas de STAT5 fosforiladas se disocian de sus receptores y forman dímeros, que rápidamente se translocan al núcleo y actúan como factores de transcripción, uniéndose a elementos GAS. Pueden utilizarse diferentes JAK y STAT5 para lograr la respuesta específica de las citocinas individuales. Estas vías controlan la transcripción, el crecimiento celular, la proliferación y la supervivencia. JAK, Janus cinasa; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; GAS, zona de activación del interferón gamma.

El hallazgo de que la mutación de un miembro de la familia JAK, el JAK3, daba lugar a una **inmunodeficiencia combinada grave (SCID)** sugería que la JAK3 puede ser una buena diana terapéutica para el desarrollo de inmunosupresores novedosos. De hecho, el inhibidor de la JAK3 tofacitinib se utiliza como inmunosupresor para evitar el **rechazo en el trasplante de órganos**, así como en enfermedades autoinmunitarias como la **psoriasis, la artritis psoriásica, el síndrome intestinal inflamatorio y la artritis reumatoide**. Asimismo, los inhibidores de la JAK3 son **productos terapéuticos antitumorales** para cánceres que muestran un aumento de actividad de la JAK3, como la **leucemia mieloide aguda (LMA)** y los **cánceres colorrectal y pulmonar**.

Regulación del ciclo celular

La familia de las cinasas dependientes de la ciclina (CDK) y las ciclinas regulan los puntos de transición del ciclo celular

A medida que las células avanzan a lo largo del ciclo celular en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento, deben pasar a través de tres puntos de transición/restricción que actúan a modo de interruptores, localizados en el límite de la fase G1/S y en la entrada y la salida de la fase M. Entre los reguladores maestros de estos puntos de transición se incluyen miembros de la familia de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) de serina/treonina cinasas y una familia de proteínas conocida como ciclinas.

Las CDK se expresan como heterodímeros que abarcan a una subunidad proteína cinasa y una subunidad de ciclina reguladora. Su actividad está regulada estrechamente por diferentes mecanismos, como el estado de fosforilación de la subunidad cinasa, los niveles de ciclinas y la interacción con proteínas inhibidoras (CDKI) que bloquean su actividad catalítica. Aunque los niveles de expresión de las CDK se mantienen relativamente constantes a lo largo de todo el ciclo celular, los niveles de expresión de ciclinas están estrictamente controlados tanto a nivel del ARNm como a nivel proteico (control de transcripción y de traducción). De hecho, las ciclinas se definieron originariamente como proteínas que se degradaban específicamente durante cada mitosis.

El modelo tradicional del ciclo celular establece que un conjunto específico de ciclina-CDK sirve de impulso para diferentes partes del ciclo celular: las ciclinas de tipo D y la CDK4/6 regulan los acontecimientos al principio de la fase G1; la ciclina E-CDK2 desencadena la fase S; la ciclina A-CDK2 y la ciclina A-CDK1 regulan la finalización de la fase S, y la ciclina B-CDK1 controla la mitosis (fig. 28.6).

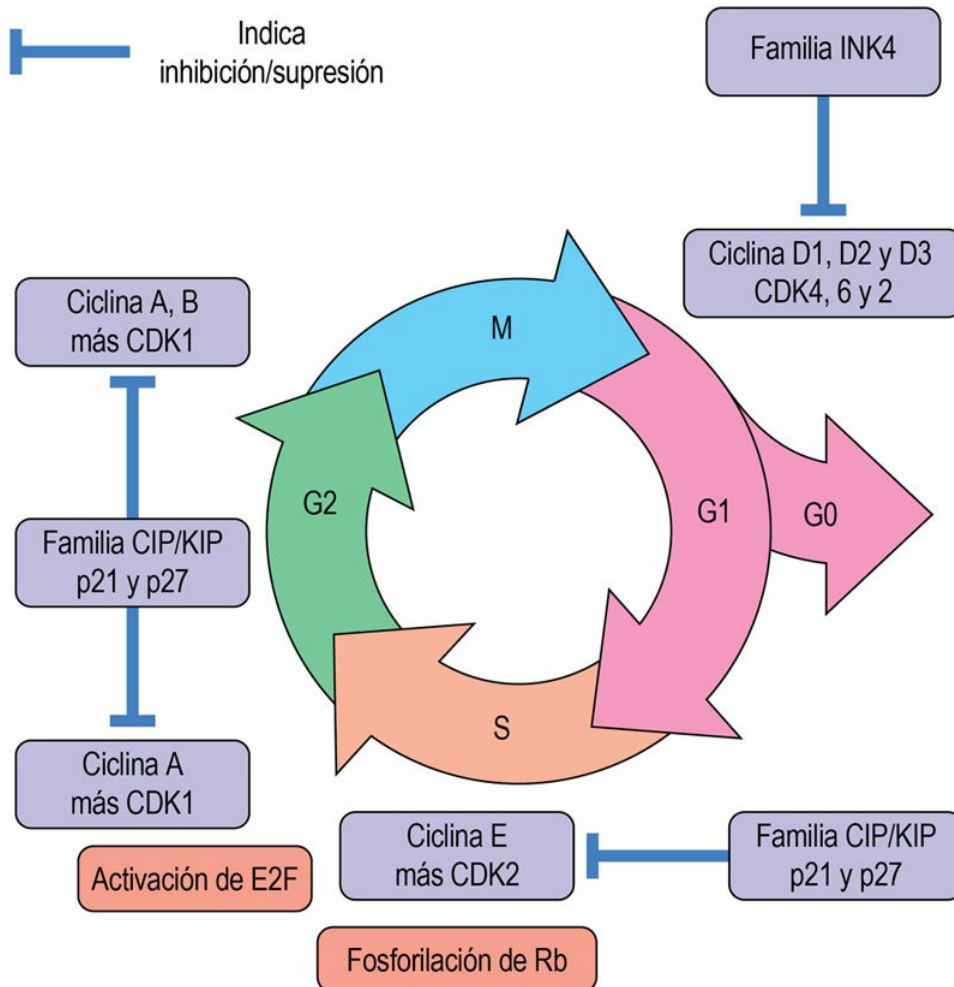


FIG. 28.6 Regulación de las fases del ciclo celular.

El ciclo celular se divide en la interfase y la fase de mitosis. En la interfase, compuesta de las fases G1, S y G2, las células crecen, se preparan para la división y duplican su ADN. La mitosis es la etapa de la división celular en dos células hijas. La progresión a lo largo del ciclo celular está regulada por la interacción entre complejos de ciclina-CDK específicos y sus inhibidores. La expresión de ciclinas, y en particular de las que controlan la fase G1 y la fase S, está regulada por la señalización de factores de crecimiento. Los miembros de la familia INK4 inhiben CDK específicas de la ciclina D (CDK4 y 6), mientras que los miembros de la familia CIP/KIP inhiben todas las CDK. M, mitosis; S, fase de síntesis de la interfase; G1, intervalo entre las fases M y S; G2, intervalo entre las fases S y M; G0, fase de reposo o quiescencia; CDK, cinasa dependiente de ciclina; CDKI, inhibidor de CDK; E2F, factor de transcripción; Rb, proteína del retinoblastoma; INK4, inhibidores de la familia CDK4.

Mitogénesis

Las señales mitogénicas activadas por los factores de crecimiento ejercen sus efectos entre el inicio de la fase G1 y un punto al final de la fase G1 denominado punto de restricción

El hecho crucial para el inicio del ciclo celular en la fase G1 es la fosforilación de la **proteína del retinoblastoma (Rb)** en varios residuos. Esta proteína controla la expresión de genes que permiten que las células que están en el punto de restricción tardío de la fase G1 entren en la fase S (fase de síntesis de ADN) del ciclo celular. Así, al inicio de la fase G1, las moléculas de Rb están en un estado de hipofosforilación, lo que les permite unirse y reprimir la actividad de unión al ADN de los principales reguladores de la transición desde la fase G1/S, miembros de una familia de factores de transcripción llamada E2F, inhibiendo de este modo la progresión del ciclo celular (v. [fig. 28.6](#)). Otras moléculas que desempeñan un papel importante en esta etapa son las **histonas desacetilasas y los complejos que remodelan la cromatina** y que regulan epigenéticamente la transcripción génica. La estimulación con factores de crecimiento y/o mitógenos influye en la entrada de la célula en el ciclo celular al desencadenar la expresión y/o la activación de **protooncogenes**, como *Ras* y *Myc*, lo que da lugar a la inducción de la expresión de ciclinas a partir de la familia de tipo D (D1, D2 y/o D3), seguido de ciclinas de la familia de tipo E (E1 y E2). Las ciclinas de tipo D se asocian con CDK4/6 y estimulan su actividad, mientras que las ciclinas de tipo E aumentan la actividad cinasa de la CDK2. Estos complejos ciclina-CDK modulan el estado de fosforilación de la Rb haciendo que pase de un estado hipofosforilado a otro hiperfosforilado, inactivando de este modo la Rb y favoreciendo la liberación de E2F del complejo inhibidor Rb. Las proteínas E2F libres median la transcripción de genes cuyos productos son importantes para la entrada en la fase S y más allá, como las ciclinas de tipo A y B (v. [fig. 28.6](#)). A partir de este punto, la progresión del ciclo celular es independiente de los factores de crecimiento.



Conceptos avanzados

Modificación del paradigma clásico del ciclo celular

Los primeros estudios en los que se valoraban células en diferentes fases del ciclo celular mediante enfoques bioquímicos clásicos, como la sobreexpresión de mutantes de cinasas CDK implicadas en la muerte e inhibidores farmacológicos selectivos de CDK, revelaron cuáles eran los asociados preferidos del complejo ciclina-CDK, conduciendo a la formulación del modelo tradicional del ciclo celular. No obstante, los resultados de estudios genéticos recientes, usando deleciones específicas de ciclinas y CDK en ratones y levaduras, demuestran que este modelo debe revisarse. Es interesante destacar la viabilidad de embriones de ratón, incluso en ausencia de CDK2, CDK4 o CDK6, lo cual indica que estas CDK tienen funciones redundantes y que no son esenciales para controlar la proliferación celular. La ausencia de estas CDK, sin embargo, afecta a la proliferación y/o la diferenciación de algunos tipos celulares concretos.

- Los ratones *knockout* para CDK2 sobreviven hasta los 2 años de edad, pero son estériles, lo cual indica que la CDK2 es absolutamente imprescindible para la meiosis.
- La CDK4 controla la proliferación y/o la diferenciación de las células β pancreáticas, o las células que producen hormonas hipofisarias.
- La CDK6 regula la proliferación y/o la diferenciación de algunas células hematopoyéticas.
- La CDK1 es esencial para impulsar el ciclo celular en la mayoría de tipos celulares, al menos hasta la mitad del período de la gestación.

Gracias a estos estudios ha surgido un nuevo modelo denominado **modelo de umbral mínimo** (*minimal threshold model*). En este modelo, la CDK1 o la CDK2 combinadas con ciclina A o E bastan

para controlar la interfase, mientras que la CDK1 combinada con ciclina B impulsa a las células hacia la mitosis. Las diferencias en la actividad de los mismos complejos ciclina-CDK en la interfase y en la mitosis pueden atribuirse, no solo a la especificidad de sustrato, sino también a su diferente localización en el interior de la célula, y a un umbral mayor de actividad para la mitosis que para la interfase. Además de estar regulada por la fijación de ciclinas, la activación de las CDK también está modulada por fosforilación. El complejo activador de la CDK (CAK), compuesto de CDK7, ciclina H y MAT1 (*ménage à trois*), actúa de mediador en la fosforilación y/o la activación de CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, cuando se hallan unidas a sus correspondientes ciclinas. Por otra parte, el CAK desempeña un papel en la transcripción génica como parte del TFIIF, que es un factor de transcripción general. En este contexto, el CAK fosforila la gran subunidad que contiene el dominio C-terminal (CTD) de la ARN polimerasa II. Este hecho forma parte del proceso de aclaramiento del promotor y de la progresión desde la fase preinicio hasta la fase de iniciación de la transcripción.

Cuando se degradan las ciclinas de tipo E, la CDK2 se une a las ciclinas de tipo A y estos complejos fosforilan numerosas proteínas diana necesarias para la conclusión correcta y la salida de la fase S. Al final de la fase S, las ciclinas de tipo A se asocian también a la CDK1, y estos complejos comparten sustratos con el complejo ciclina A-CDK2. La importancia de la existencia de los dos complejos, ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1, aún no está clara.

No obstante, durante la fase G2, las ciclinas de tipo A se degradan mediante proteólisis mediada por ubiquitina y se sintetizan ciclinas de tipo B que interaccionan con la CDK1. Se calcula que los complejos ciclina B-CDK1 fosforilan más de 70 proteínas diana, las cuales son mediadores importantes tanto de los procesos reguladores como de los estructurales (condensación cromosómica, fragmentación de la red de Golgi y degradación de la envoltura nuclear) durante la transición G2/M. Finalmente, la inactivación de los complejos ciclina B-CDK1 es necesaria para la salida de la mitosis. Esto se consigue mediante el

etiquetado de ubiquitina y la degradación proteasómica subsiguiente de las ciclinas de tipo B, regulada por el complejo promotor de la anafase (APC). La fosfatasa más importante que actúa de mediadora en el regreso a la interfase después de la mitosis es una forma de proteína fosfatasa-2A (PP2A), cuya actividad está aumentada después de la degradación de las ciclinas mitóticas.

Monitorización de los daños del ADN

Los puntos de control molecular (*checkpoints*) que actúan como mediadores de la progresión adecuada a través del ciclo celular actúan como sensores de los problemas que puedan suceder durante la síntesis del ADN y la segregación cromosómica

El cometido final de estos puntos de control es inhibir la actividad ciclina-CDK y, de este modo, retrasar o detener la división celular. Durante la replicación, el ADN está menos condensado y, por tanto, está menos protegido del ataque de agentes genotóxicos exógenos o endógenos que podrían dañar el ADN.

En el hipotético caso de que se produjese un daño en el ADN, los puntos de control de daños perciben alteraciones y activan vías de señalización que intervienen en la reparación del ADN

Si el daño va más allá de la reparación, induce apoptosis. Las moléculas centrales de los puntos de control de daños del ADN son **cinasas sensoras**, la denominada ataxia-telangiectasia mutada (ATM) y la relacionada con la ataxia-telangiectasia Rad3 (ATR), las cuales detectan roturas de la doble hebra y estrés de replicación, respectivamente, y **cinasas de puntos de control**, CHK1 y CHK2, que comunican las señales desde las cinasas sensoras. Estas moléculas impiden las transiciones entre la fase G1/S y la fase G2/M, al inhibir la actividad CDK mediante un aumento de la expresión de la proteína

inhibidora de CDK (CDKI) p21, a través de la estabilización de la proteína p53 y/o por la inhibición del activador de CDK Cdc25 fosfatasas.

La proteína supresora de tumores p53 es predominantemente una proteína detectora de daños del ADN que vigila los daños del ADN a lo largo del ciclo celular

Si se detecta daño en el ADN, se activan la ATM y las cinasas CHK2, y dicha acción contribuye a la estabilización de la p53, permitiendo de este modo la inducción de mecanismos de reparación del ADN. Uno de los papeles de la **p53** es actuar como factor de transcripción, aumentando la expresión de CDKI p21 (gen *WAF1*). A su vez, la p21 inhibe los complejos ciclina D-CDK4, evitando la fosforilación de Rb y promoviendo de este modo la unión de Rb/E2F y la supresión de la transcripción génica mediada por E2F. Además, los complejos de ciclina E-CDK2 están inhibidos, permitiendo que se detenga el ciclo celular en la transición G1/S. Esto proporciona a la célula el tiempo suficiente para reparar el daño del ADN y, de este modo, previene la incorporación de material genético mutado en las células hijas. Sin embargo, si el daño del ADN va más allá de la reparación, se desencadena la muerte celular programada dependiente de la p53 mediante **apoptosis**.

Una vía independiente de la p53 que implica a la familia de proteínas INK4 también puede inducir la parada del ciclo celular en la fase G1 en respuesta a daños en el ADN

Estas proteínas, entre las que están p16 (INK4A), p15 (INK4B), p18 (INK4C) y p19 (INK4D), actúan de mediadoras en la detención del ciclo celular al unirse a CDK4/6 o a su compañero de unión, la ciclina D, provocando de este modo la inactivación de los complejos ciclina D-CDK4/6. Otro punto de control importante es el punto de control de ensamblaje del huso (SAC, *spindle assembly checkpoint*), que garantiza

una alineación correcta y la segregación de los cromosomas en la metafase de la mitosis. La señal del SAC se genera por la presencia de cinetocoros (complejos proteicos en las cromátidas que intervienen en la unión al huso mitótico) desacoplados o unidos incorrectamente, conduciendo a la larga a la inhibición del complejo promotor de la anafase (APC), y evitando de este modo el inicio de la anafase.

Los defectos en los puntos de control de daños del ADN permiten que se acumulen alteraciones del ADN, contribuyendo de este modo a la **inestabilidad genómica**, mientras que los SAC defectuosos pueden dar lugar a una segregación desigual del material genético entre las células hijas, creando de esta manera **aberraciones cromosómicas**. Tanto la inestabilidad genómica como las aberraciones cromosómicas son los principales culpables de la transformación celular y de la oncogénesis.



Conceptos clínicos

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente provocada por mutaciones en el gen de la ataxia-telangiectasia mutado (*ATM*). Los pacientes con esta enfermedad muestran síntomas y signos entre los que destacan marcha inestable, telangiectasia, pigmentación cutánea, infertilidad, deficiencias inmunitarias y una incidencia mayor de cáncer, sobre todo de tipo linforreticular.

Comentario

ATM es una serina/treonina proteína cinasa implicada en la inducción de un punto de control de reparación (*checkpoint*) del ADN en respuesta a radiaciones ionizantes, tratamientos antineoplásicos o roturas programadas del ADN durante la meiosis. Las células de la ataxia-telangiectasia muestran inestabilidad cromosómica, hipersensibilidad a reactivos que causan roturas en las hebras del ADN y defectos en las fases G1/G2, así como una regulación anómala de la expresión de p53 y p21. La proteína *ATM* se expresa

constitutivamente durante el ciclo celular y está implicada en la inducción de la parada del ciclo celular mediada por p53 y/o apoptosis. En la ataxia-telangiectasia, las células con ATM mutado **no pueden activar correctamente la p53** y, por tanto, detener el crecimiento o la apoptosis en respuesta a las radiaciones ionizantes. Además, si la p53 también está mutada, el ciclo celular se desregula y aumenta el riesgo de formación de tumores como consecuencia de la acumulación de mutaciones.

Muerte celular

La muerte celular es una parte fundamental del ciclo vital de la célula y la regulación apropiada de este proceso es crucial para mantener la regulación homeostática de un organismo multicelular

La muerte celular puede ser accidental o estar programada, iniciada y ejecutada a través de vías bioquímicas diferentes. La **muerte celular programada (MCP)** está regulada genéticamente y su cometido es eliminar células superfluas, dañadas o mutadas. Durante muchos años, la apoptosis ha sido sinónima de la MCP; sin embargo, este concepto está cambiando gracias a los hallazgos recientes en los que se han identificado diferentes modos de muerte celular controlada.

Tanto el inicio como la ejecución de la muerte celular son procesos complejos y los científicos han clasificado las diferentes formas de muerte celular en función de características morfológicas y/o bioquímicas como criterios más comunes. Según criterios morfológicos, la muerte celular puede clasificarse como:

- **Apoptosis:** redondeamiento de la célula, retracción de los pseudópodos, reducción del volumen nuclear y celular (picnosis), condensación y fragmentación de la cromatina (cariorrexis), abultamientos de la membrana plasmática, formación de cuerpos apoptóticos e invaginación por parte de los fagocitos residentes *in vivo*.
- **Necrosis** o muerte celular necrótica: aumento del volumen celular, tumefacción de los orgánulos y estallido de la membrana plasmática con pérdida concomitante del contenido intracelular. La necrosis suele considerarse a menudo una forma accidental o incontrolable de muerte celular que ocurre después de una agresión grave a la célula. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la necrosis puede controlarse e iniciarse mediante vías de

señalización específicas en las que intervienen principalmente RIP1 serina/treonina cinasas. Este tipo de necrosis se denomina *necrosis-like programmed cell death*, o necroptosis, y se ha observado en células tumorales, en células proliferativas que han sufrido daños del ADN y en células infectadas por ciertos virus (como el virus vaccinia).

- **Muerte celular autofágica (MCA; autofagia):** vacuolización masiva del citoplasma, acumulación de vacuolas autofágicas de doble membrana, sin condensación de cromatina y captación escasa o ausente por fagocitos *in vivo*. La MCA se confunde a menudo con la MCP acompañada de autofagia, en lugar de una muerte mediada por el proceso de la autofagia. Por lo tanto, el término MCA solamente debería usarse cuando la muerte celular sea ejecutada por los meros procesos autofágicos sin la implicación de apoptosis o de necrosis. Hasta ahora, este tipo de MCP se ha identificado en células de mamíferos, cuando la apoptosis es defectuosa o cuando está bloqueada, y en las glándulas salivares de *Drosophila*.

Apoptosis

La apoptosis se inicia y se ejecuta a través de la alteración de la homeostasis intracelular por vías intrínsecas (mitocondriales) o extrínsecas (p. ej., Fas, TNFR)

Para ambas vías, hay dos familias de proteínas que son consideradas reguladoras por antonomasia: cisteína proteasas denominadas **caspasas**, y miembros de la familia de la proteína 2 del linfoma de células B (**Bcl-2**), que interactúan como moduladores de la vida frente a las decisiones de muerte (fig. 28.7). Sin embargo, cada vez hay más pruebas de otras vías de MCP que perciben el estrés y el daño en otros orgánulos celulares (como el retículo endoplásmico y los lisosomas), dando lugar al inicio de programas de muerte. Estos programas pueden asociarse a la vía intrínseca mitocondrial o ser independientes.

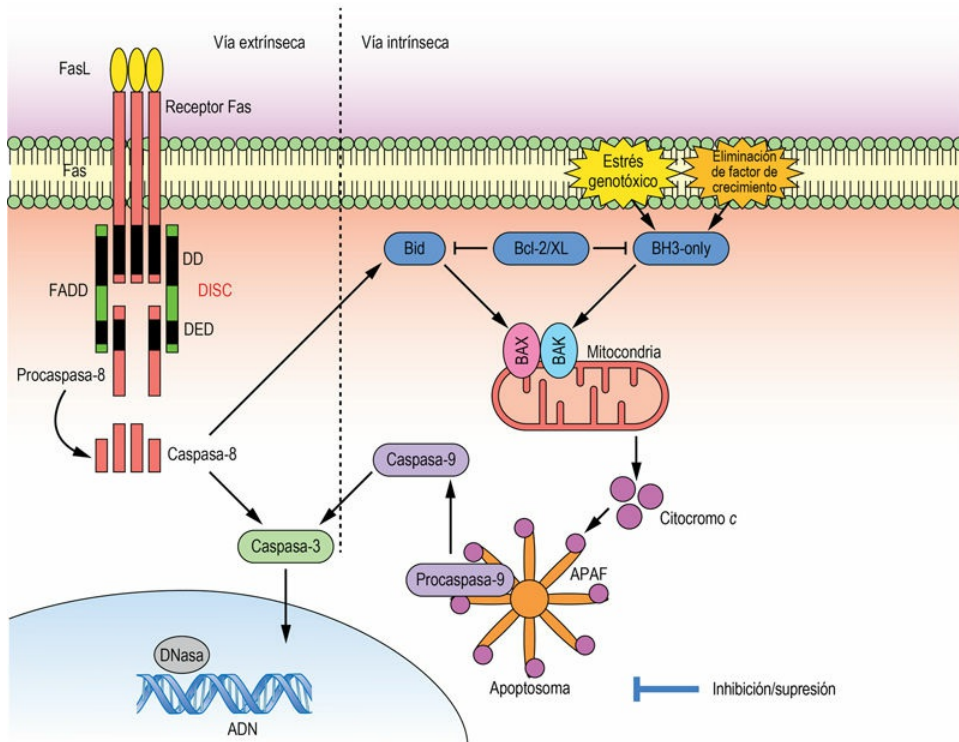


FIG. 28.7 Regulación de la apoptosis.

La unión a receptores de muerte, como Fas, la privación del factor de crecimiento o el estrés genotóxico inducen dos modos de apoptosis.

La unión al receptor Fas induce la vía extrínseca de muerte: la caspasa iniciadora principal es la caspasa-8. La unión de FasL provoca la trimerización del receptor y la formación de una estructura macromolecular denominada DISC, que actúa como plataforma para la activación de la caspasa-8. Cuando se activa, la caspasa-8 puede escindir y activar directamente la caspasa-3 efectora o puede escindir la proteína BH3-only Bid, la cual actúa directamente sobre la

mitocondria, alimentando de este modo la segunda vía de muerte, denominada vía intrínseca. Esta vía se inicia por la regulación al alza o la activación de miembros de la familia BH3-only, que mitigan la

inhibición mediada por Bcl2/xL, permitiendo de este modo la formación del poro BAX/BAK en la membrana mitocondrial externa. Esto da lugar a una fuga de citocromo c hacia el citoplasma, donde forma el

apoptosoma con la APAF-1 y la procaspasa-9. El apoptosoma es una plataforma para la activación de la caspasa-9 que, cuando se escinde, adopta una conformación activa y puede escindir la caspasa-3

efectora. La caspasa-3 activa interviene en la proteólisis activando otras hidrolasas o escindiendo directamente componentes

estructurales. APAF1, factor 1 activador de la proteasa apoptótica; DISC, complejo de señalización de inducción de muerte; Bid, agonista del dominio de muerte que interacciona con BH3; BAX, proteína X asociada al Bcl2; BAK, antagonista/destructor homólogo de Bcl2; FADD, dominio de muerte asociado a FAS; DD, dominio de muerte; DED, dominio efector de muerte.

Caspasas

Las caspasas son cisteína proteasas con especificidad de sustrato para aspartato

Las caspasas se sintetizan como proenzimas inactivas (zimógenos) denominadas procaspasas. Según su cometido en las vías de muerte celular, las caspasas pueden encuadrarse en caspasas iniciadoras o caspasas efectoras.

Las **caspasas iniciadoras** (caspasa-2, 8, 9, 10) se sintetizan como monómeros y al recibir la señal de muerte celular se activan, provocando cambios conformacionales inducidos por proximidad y dimerización en complejos multiméricos, así como escisión autoproteolítica, que induce una actividad enzimática completa. Una vez escindidas/activadas, las caspasas actúan como mediadoras en la escisión proteolítica de otras caspasas en la cascada de la vía de la muerte celular.

Las **proenzimas caspasas efectoras** se expresan como dímeros preformados, que se activan por medio del ataque proteolítico directo de las caspasas iniciadoras. A continuación, estos efectores ejecutan el programa de muerte celular escindiendo numerosas proteínas celulares vitales (como laminas, gelsolina), induciendo la parada del ciclo celular y desactivando el inicio de los mecanismos homeostáticos y de reparación. En conjunto, estos acontecimientos conducen a que la célula se desprenda de su tejido circundante, al desmantelamiento de componentes estructurales y finalmente a la señal «cómeme» dependiente de fosfatidilserina (PS) para la fagocitosis. La sobreexpresión de las caspasas activas es suficiente para inducir la apoptosis celular.

Familia de genes IAP: su función principal es inhibir la apoptosis

La familia de genes inhibidores de la apoptosis (IAP), que codifica nueve miembros (IAP ligado al cromosoma X, cIAP1, cIAP2, melanoma IAP, proteína tipo IAP, proteína inhibidora de la apoptosis

neuronal, survivina, livina y apolón), se ha conservado desde el punto de vista evolutivo desde la *Drosophila* hasta los seres humanos. La función principal de esta familia de genes es, como indica su nombre, inhibir la apoptosis bloqueando directamente las caspasas y activando las vías de supervivencia a través de la vía del NFκB, o por ambas. Por ejemplo, la IAP ligada al cromosoma X (XIAP) inhibe las caspasas-3, 7 y 9 mediante la unión directa al centro activo de la caspasa-3 y la caspasa-7, mientras que en el caso de la caspasa-9 impide la dimerización necesaria para lograr su activación completa. Por el contrario, la cIAP1 y la cIAP2 son reguladores positivos tanto de la vía canónica como de la no canónica de la activación del NFκB. La survivina, además de inhibir la apoptosis, interviene en la progresión del ciclo celular bloqueando la actividad de la caspasa-3, preservando de este modo la integridad de p21 dentro del complejo survivina-caspasa-3-p21, y mediando la segregación cromosómica adecuada como parte del complejo que une los cromosomas a los cinetocoros. Por tanto, no resulta sorprendente que los miembros de la familia IAP puedan contribuir a la supervivencia de la célula tumoral, a la invasión celular y a las metástasis en numerosos cánceres humanos. Merece la pena señalar que la pérdida de cIAP1 y cIAP2 está implicada en el desarrollo del **mieloma múltiple**.

La familia de genes Bcl-2 está compuesta de proteínas relacionadas estructuralmente que forman homodímeros y heterodímeros y actúan como reguladores positivos o negativos de la apoptosis

El gen *Bcl-2* se descubrió inicialmente en un linfoma folicular de linfocitos B como una proteína que se expresa constitutivamente debido a una translocación cromosómica t(14;18), que colocaba al gen *Bcl-2* bajo el control del promotor de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig). Los miembros de la familia Bcl-2 se han clasificado tradicionalmente en tres grupos: miembros de la familia de prosupervivencia (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1), familia proapoptótica BAX/BAK y proteínas exclusivamente proapoptóticas BH3 (BIM, BID, PUMA, NOXA, BAD, BIK). Aunque parece que la función de Bcl-2 es

preservar la integridad de la membrana mitocondrial externa, los miembros proapoptóticos BAX y BAK son responsables de inducir la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, y la posterior liberación de mediadores apoptóticos (como el citocromo *c*), dando lugar a la activación de la caspasa efectora. Bcl-2 y Bcl-xL previenen la inducción de la apoptosis al inhibir a BAX y a BAK, mientras que los miembros exclusivos de la familia BH3 impiden dicha inhibición al unirse directamente a Bcl-2 y a otros miembros de la familia antiapoptóticos (v. [fig. 28.7](#)).

Existen vías alternativas a la apoptosis

La rotura de las membranas lisosomales provoca la liberación y la activación de **proteasas lisosomales** (por ejemplo, catepsinas), que intervienen en la escisión proteolítica directa de componentes celulares o en la activación de la vía intrínseca. El estrés del retículo endoplásmico suele ser consecuencia de la acumulación de proteínas no plegadas en la luz, dando origen a la respuesta a proteínas no plegadas o a un flujo de Ca^{2+} intracelular irregular. Estas perturbaciones suelen inducir apoptosis a través de la vía intrínseca. La acumulación de agregados de proteínas no plegadas o plegadas erróneamente se ha asociado a numerosos trastornos neurodegenerativos, como las **enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson**. Por ejemplo, los agregados de proteína β -amiloide y las mutaciones en la presenilina 1 asociada al retículo endoplásmico se han asociado al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer familiar. Merece la pena señalar que todas estas vías pueden interrelacionarse y realizar programas de muerte bastante complejos, tanto en sentido morfológico como bioquímico.



Conceptos avanzados

Vías de muerte extrínseca e intrínseca

La **vía apoptótica extrínseca** se activa por la participación de los receptores de muerte, como los miembros de la familia TNF (Fas,

TNFR, TRAIL o TWEAK). Por ejemplo, la unión de FasL homotrimérica a Fas provoca la oligomerización del receptor y el ensamblaje de un «complejo de señalización inductor de muerte» (DISC, *death-inducing signaling complex*). El DISC contiene procaspasa-8, su dominio de muerte asociado al adaptador/activador Fas (FADD) y su modulador cFLIP. La activación de la caspasa-8 se produce, en primer lugar, por un cambio conformacional que permite una actividad enzimática completa y, a continuación, por escisión autoproteolítica de la forma procaspasa. Las moléculas de caspasa-8 escindidas abandonan entonces el DISC y acceden a las dianas corriente abajo, entre las que están caspasas efectoras, como la caspasa-3 y la caspasa-7 o el miembro proapoptótico de la familia Bcl-2 de agonistas de muerte del dominio que interactúa con BH3 (Bid, *BH3-interacting-domaine death agonist*). El Bid escindido alimenta entonces la vía intrínseca para amplificar la señal de muerte (v. fig. 28.7).

La vía apoptótica intrínseca se denomina también vía regulada por Bcl-2, dada la compleja interconexión entre los miembros de la familia Bcl-2 proapoptóticos y antiapoptóticos, que determina el destino de la célula. Suele activarse por señales del desarrollo, infecciones virales, daños del ADN y privación de factor de crecimiento u otras agresiones citotóxicas. Estas situaciones de estrés aumentan la expresión de los miembros de la familia BH3 o, alternativamente, su activación postraduccional en función del contexto de inducción de la muerte. Los miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 activados mitigan la inhibición de la proteína X asociada al Bcl-2 (BAX) y del antagonista/citolítico homólogo de Bcl-2 (BAK, *Bcl-2 homologous antagonist/killer*) en los poros de la membrana mitocondrial externa, posibilitando la liberación de citocromo *c* desde el espacio intermembranoso mitocondrial hacia el citoplasma. A continuación, el citocromo *c* citoplasmático se une al factor 1 activador de proteasa apoptótica (APAF1, *apoptotic protease activating factor 1*), permitiendo la formación de un apoptosoma, que sirve de plataforma para la activación de la caspasa-9 (v. fig. 28.7). Una vez activa, la caspasa-9 escinde las caspasas-3 y/o 7, las cuales, a su vez, intervienen en la

proteólisis de proteínas celulares vitales, activan las DNAsas y organizan la demolición de la célula.

Autofagia

La autofagia es un proceso de degradación de los componentes celulares en el que una parte del citoplasma es engullido por una membrana específica y su contenido es degradado posteriormente por enzimas lisosomales

La autofagia es un proceso homeostático fuertemente regulado que interviene en el recambio de proteínas de vida larga o dañadas y en la eliminación de orgánulos defectuosos, como mitocondrias (mitofagia) o retículo endoplásmico (reticulofagia; [fig. 28.8](#)). Además de asociarse a la muerte celular, la autofagia también puede permitir que las células sobrevivan en condiciones de inanición en circunstancias en las que está disminuida la disponibilidad de nutrientes extracelulares o intracelulares. En este caso, la autofagia induce procesos catabólicos que generan sustratos metabólicos a partir de componentes «propios», permitiendo de este modo que las células satisfagan sus necesidades bioenergéticas e inicien la denominada síntesis proteica adaptativa en tiempos de escasez. Los reguladores principales de la autofagia son miembros de la familia de genes relacionados con la autofagia (ATG), compuesta hasta la fecha por 31 genes. Desde su descubrimiento inicial en *Saccharomyces cerevisiae*, se han identificado ortólogos (genes en diferentes especies que evolucionaron a partir de un gen ancestral común) en mamíferos, lo que indica que esta familia de genes se ha conservado desde las levaduras.

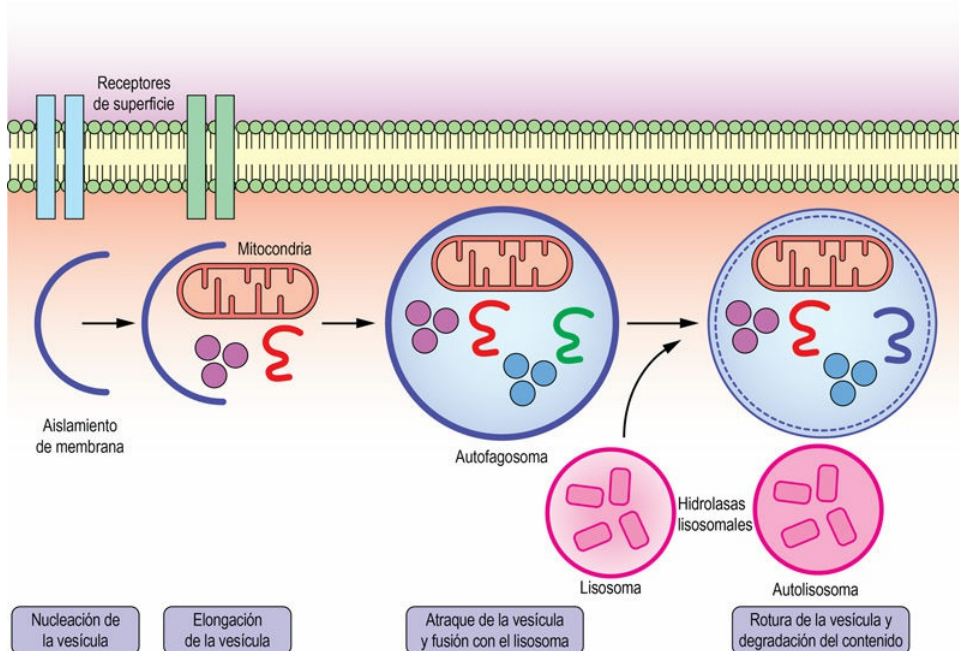


FIG. 28.8 Autofagia.

El proceso de autofagia se inicia mediante la formación del aislamiento de la membrana (fagoforo), que engulle a la mitocondria dañada y a las proteínas plegadas erróneamente y forma autofagosomas vesiculares de doble membrana (vacuola autofágica). Los autofagosomas maduran a continuación y se fusionan con lisosomas, creando de este modo autolisosomas, en los que la membrana interna del autofagosoma y su contenido luminal son degradados por la acción de hidrolasas ácidas lisosómicas, como las catepsinas.

La autofagia está inducida por una amplia gama de estímulos de estrés, como el estrés de nutrientes y energético, así como la hipoxia, el estrés oxidativo, infecciones, el estrés del retículo endoplásmico y los daños mitocondriales

Todos estos elementos de estrés inducen vías de señalización diferentes que regulan la autofagia. Un acontecimiento de señalización característico que induce autofagia como resultado de privación de nutrientes es la inhibición de la señalización por **mTORC-1** y/o la **activación de la proteína cinasa activada por 5'AMP (AMPK)**. El proceso de autofagia implica la formación de una estructura rodeada de membrana, denominada fagoforo

(probablemente por síntesis *de novo*), que engloba parte del citoplasma o un orgánulo entero, formando una estructura de doble membrana denominada autofagosoma. Posteriormente, este autofagosoma puede fusionarse con un endosoma, creando un anfisoma. Más tarde, estas estructuras se fusionan con un lisosoma, generando un autolisosoma, donde las hidrolasas ácidas degradan la membrana interna y la carga. Los elementos fundamentales de las macromoléculas digeridas vuelven a reciclarse en el citoplasma a través de canales proteicos denominados permeasas (v. [fig. 28.8](#)).

Aparte de sus cometidos en el mantenimiento de la homeostasis celular, la autofagia desempeña un papel crucial en la inmunidad innata y en la adaptativa. Por ejemplo, la autofagia se usa para eliminar bacterias intracelulares como *Streptococcus pyogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*. Además, el antígeno nuclear 1 del virus de Epstein-Barr (EBNA-1) es procesado a través de una vía autofágica y es cargado en moléculas del MHC de clase II para su presentación a los linfocitos T CD4⁺ (v. [cap. 43](#)).



Técnicas experimentales

Análisis de la progresión del ciclo celular, de la apoptosis y de la autofagia

La apoptosis es un proceso complejo y dinámico con muchas características diferentes que han permitido el desarrollo de técnicas experimentales para la detección de estadios discretos a través de los que transcurre la célula agonizante en su camino a la muerte: la asimetría de la membrana plasmática que conduce a la expresión extracelular de fosfatidilserina (PS), los cambios en el potencial de membrana mitocondrial (PMM) y la actividad caspasa indicada por la presencia de caspasa escindida y contenido de ADN pueden detectarse mediante citometría de flujo combinada con una tinción fluorescente apropiada. La **citometría de flujo** es una técnica cuantitativa que mide la fluorescencia a nivel de una sola célula dentro de una muestra de células en suspensión. Además, **la**

citometría de barrido con láser (LSC) permite cuantificar y obtener imágenes en un formato de porta de microscopio, permitiendo un análisis fluorescente de la apoptosis no solo de las células sino también de los tejidos.

La proliferación celular puede medirse mediante la tinción de las células con éster de succinimidil carboxi-fluoroescenindiacetato (CFDA SE) cuyas dos cadenas de acetato lo hacen altamente permeable a la membrana. Cuando las moléculas de CFDA SE entran en la célula, los grupos acetato son escindidos por esterasas celulares, convirtiéndolas en la forma CFSE fluorescente, que sale de la célula a un ritmo más lento. Al mismo tiempo, la molécula de succinimidil se une a grupos amino libres de un rango de moléculas que contienen aminos, parte de las cuales tienen una semivida corta o son transportadas fuera de la célula. Sin embargo, un número suficiente de aminos de semivida larga son marcadas con CFSE, como las proteínas del citoesqueleto, permitiendo el rastreo de las células *in vivo* durante semanas. La intensidad de la fluorescencia de las células teñidas con CFSE es proporcional a la concentración de CFSE usada y a la duración de la tinción. Cuando las células teñidas son estimuladas para dividirse, el CFSE se distribuye por igual entre las células hijas. Este fenómeno puede detectarse mediante citometría de flujo. El descenso del brillo de la fluorescencia se observa como picos diferentes, con valores de fluorescencia en partes iguales, permitiendo el análisis de la progresión de la división con cifras de la división definidas por «puertas» alrededor de cada pico.

El contenido de ADN aumenta durante la fase S desde el ADN cromosómico diploide en la fase G₀/G₁ hasta tetraploide en la fase G₂/M antes de volver de nuevo al diploide tras la fase M. Durante la apoptosis, el ADN se fragmenta gracias a la acción de endonucleasas de ADN, creando una población de células que muestran contenido subdiploide. Por lo tanto, tanto el ciclo celular como la apoptosis pueden detectarse midiendo el contenido de ADN celular. Los protocolos de tinción fluorescente usados con más frecuencia para valorar el contenido de ADN son la tinción con yoduro de propidio o con 4'-6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI). El yoduro de propidio es

una molécula que se intercala en el ADN; por lo tanto, la magnitud de la unión, cuantificada por la fluorescencia emitida, es indicativa del contenido total de ADN. El DAPI funciona de modo parecido, salvo por el hecho de que las moléculas del tinte se unen preferentemente a pares de bases A-T. De hecho, la tinción con DAPI de células fijadas en un porta y el análisis con LSC permiten determinar la progresión del ciclo celular en virtud del valor máximo de píxeles de DAPI (condensación de cromatina) a lo largo del eje x y el valor integral del DAPI (contenido de ADN) a lo largo del eje y . Las células apoptóticas (AP) muestran un contenido bajo de ADN (sub G1). El análisis mediante LSC permite obtener imágenes de células individuales en diferentes fases del ciclo celular para poderlas observar. Otro método usado a menudo para evaluar el contenido de ADN en el contexto de la síntesis de ADN (indicativo del progreso a través de la fase S), son los pulsos de células con bromodesoxiuridina (BrdU), que se incorpora al ADN en lugar de la timidina durante la síntesis del ADN. La cantidad de BrdU incorporada suele medirse mediante citometría de flujo usando anticuerpos anti-BrdU acoplado a tintes fluorescentes.

La fragmentación del ADN también puede medirse mediante el análisis TUNEL, en el que los fragmentos de ADN son marcados con tintes fluorescentes. Esta técnica emplea la capacidad de la enzima terminal desoxinucleotidil transferasa (TdT) para añadir un nucleótido marcado con biotina, como dUTP, a los extremos de los fragmentos del ADN. Posteriormente, estos fragmentos se visualizan mediante la unión del ligando de biotina, la estreptavidina, unido a tintes fluorescentes. La manera más sencilla de detectar la fragmentación del ADN consiste en separar los fragmentos mediante electroforesis en gel de agarosa, lo cual permite la visualización de las «escaleras de ADN».

La autofagia también es un proceso dinámico y complejo. Con los años se han desarrollado varias técnicas para detectar los diferentes pasos de la autofagia. Por ejemplo, puede visualizarse una acumulación de autofagosomas con microscopía electrónica o citometría de flujo/microscopio fluorescente para detectar los

incrementos en la fluorescencia de tintes acidotrópicos, como el naranja de acridina o el rojo LysoTracker, o mediante la conversión de una forma de proteína 1A asociada a microtúbulos/1-B-cadena ligera (LC3-1) a la forma modificada con fosfatidiletanolamina (PE) (LC3-II) mediante Western blot o inmunofluorescencia.



Conceptos clínicos

La desregulación de la apoptosis y de la autofagia puede dar lugar a diferentes cuadros patológicos

Desregulación de la apoptosis

La apoptosis excesiva va ligada a **enfermedades neurodegenerativas** y a **inmunodeficiencias**, mientras que la evasión de la apoptosis contribuye de manera importante a la **oncogénesis** y al desarrollo de **enfermedades autoinmunitarias**. Las mutaciones (deleciones y adiciones de uno o unos pocos nucleótidos en exones codificadores o zonas de corte y empalme) en el receptor de muerte celular Fas dan lugar a un defecto en la apoptosis mediada por Fas, lo que da lugar a un aumento en la supervivencia de los linfocitos activados provocando la aparición del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS). Este trastorno hereditario infrecuente suele manifestarse en los primeros años de la infancia en forma de linfadenopatías, esplenomegalia y citopenias autoinmunitarias, junto con un riesgo aumentado de linfomas. La mutación del Fas o la deleción del miembro Bim de la familia Bcl-2 en ratones provoca una enfermedad parecida al lupus eritematoso sistémico (*SLE-like*), mientras que la translocación cromosómica del Bcl-2 al locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (t[14;18]) da lugar a la expresión constitutiva de Bcl-2, dando origen al desarrollo del linfoma folicular. En concordancia con esto, la expresión y la función aberrante de miembros de la familia Bcl-2 también están implicadas en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

Desregulación de la autofagia

Las perturbaciones en la inducción y la ejecución de la autofagia pueden dar lugar a una serie de trastornos y enfermedades. Las deleciones monoalélicas en el gen *BECN1/ATG* son tumorigénicas en los ratones, y en el **carcinoma de mama humano** se observa una disminución en la expresión de Beclin1. La pérdida de mutaciones funcionales en los genes *Pink1* y *Parkin*, que son reguladores de la mitofagia, está ligada a la enfermedad de Parkinson familiar en los seres humanos. Los **trastornos de almacenamiento lisosomal** son similares a las enfermedades neurodegenerativas comunes y comprenden más de 40 cuadros genéticos, la mayoría de los cuales están ligados a una deficiencia de hidrolasas lisosomales. Una reducción o un deterioro funcional de dichas enzimas conduce a la acumulación de macromoléculas degradadas, mientras que la **enfermedad de Huntington** y la **de Parkinson** se asocian a una acumulación de una forma mutante de la proteína α -sinucleína.

Cáncer

Las células que desarrollan mutaciones que alteran la regulación normal del ciclo celular son capaces de llevar a cabo una proliferación sin control, con lo que se pierde la regulación homeostática y se desarrolla un tumor o neoplasia

Se considera que un tumor es **benigno** si las células neoplásicas permanecen como un tumor intacto. Sin embargo, si sucesivas mutaciones les confieren la capacidad de invadir y colonizar otros tejidos, produciéndose la implantación de tumores secundarios o **metástasis**, el tumor se considera **maligno** y se clasifica como **cáncer**. Cada cáncer deriva de una única célula que sufre una mutación en su línea germinal que le confiere una gran capacidad de crecimiento que desborda la de sus células vecinas; en el momento en que se detectan por primera vez, los tumores contienen miles de millones de células. Los cánceres se clasifican según el tipo de tejido y célula del que derivan: los que derivan de células epiteliales se denominan **carcinomas**, **sarcomas** si derivan del tejido conectivo o muscular, y los que derivan del sistema hematopoyético, **leucemias/linfomas**. Cerca del 90% de los cánceres humanos son del tipo carcinoma, siendo los cinco más frecuentes los de **mama, próstata, pulmón, intestino y el melanoma maligno**.

En la mayoría de los casos, una única mutación no es suficiente para transformar una célula sana en cancerosa, sino que deben confluír varias mutaciones infrecuentes

Las mutaciones en el ADN ocurren de forma espontánea a un ritmo de 10^{-6} mutaciones por gen y por división celular (elevándose en presencia de mutágenos). Como se producen aproximadamente una media de 10^{16} divisiones celulares en el cuerpo humano a lo largo de

toda la vida por término medio, cada gen humano puede sufrir una mutación en unas 10^{10} ocasiones. Parece evidente entonces que una única mutación normalmente no es suficiente para transformar una célula sana en cancerosa, siendo necesario que concurren varias mutaciones excepcionales. Los estudios epidemiológicos corroboran esta idea, ya que la incidencia de cualquier clase de cáncer se incrementa de forma exponencial con la edad. Se ha estimado que normalmente son necesarias entre tres y siete mutaciones independientes, siendo las leucemias las que necesitan menos mutaciones y los carcinomas los que más.

Las mutaciones deben producirse en las células adecuadas para que pueda desarrollarse una neoplasia, lo cual indica que el contexto celular es un factor importante en el tipo de cáncer que va a desarrollarse posteriormente

Aparte de que se desarrollen mutaciones que promuevan la aparición de cáncer, la célula en la que se produce la mutación debe ser permisiva para convertirse en una célula iniciadora de la neoplasia. Este hecho guarda relación con el contexto celular en el que se expresa un oncogén y las propiedades que desarrolla una célula cancerosa mediante la expresión de un oncogén concreto. Para que la célula pueda convertirse en oncogénica y se promueva su crecimiento, debe poseer capacidad de autorrenovación. Si la expresión del oncogén se produce en una célula madre pluripotencial, la expresión del oncogén podría inhibir los entramados reguladores negativos en marcha que normalmente detendrían el crecimiento y la proliferación celular, generando de este modo una **célula pluripotencial cancerosa**. Por ejemplo, la **leucemia mieloide crónica (LMC)** y la **leucemia mieloide aguda (LMA)** pueden originarse a partir de mutaciones en células madre pluripotenciales. Sin embargo, no es esencial que la célula original de algunos cánceres provenga de células madre. De hecho, hay cánceres que pueden originarse a partir de mutaciones en células progenitoras, pero necesitan mutaciones que les permitan adquirir

potencial de autorrenovación, proporcionando de este modo una fuente celular de cáncer.

Las mutaciones que conducen a la expresión de oncogenes establecidos no necesariamente dan lugar al desarrollo de cáncer si esto sucede en células no susceptibles

Por ejemplo, el cromosoma Filadelfia (t[9;22]) contiene un gen derivado de dos genes en cromosomas distintos que se fusionan tras el intercambio de fragmentos (translocación) entre el cromosoma 9 y el 22. Este gen genera la proteína de fusión BCR-Abl, que codifica una forma constitutivamente activa de la proteína tirosina cinasa (PTK) c-Abl (causante de la mutación del desarrollo de más del 95% de los casos de LMC), la cual se detecta en niveles sumamente bajos en células de sangre periférica aisladas en alrededor del 30% de los individuos sanos. Los estudios han demostrado que la expresión de BCR-Abl no confiere por sí sola propiedades de autorrenovación a las células progenitoras, lo que indica la necesidad de mutaciones secundarias para que las células progenitoras se transformen en cancerosas. Este hallazgo sugiere que la expresión de oncogenes como el BCR-Abl en un entorno de célula madre pluripotencial puede permitir que conecte directamente con el inicio del programa neoplásico.



Conceptos avanzados

Células madre pluripotenciales cancerosas

Aunque todas las células de un tumor comparten aberraciones genéticas similares responsables de su crecimiento, los tumores están compuestos por numerosos tipos de células distintas que difieren en la morfología y en los marcadores de superficie celulares. De este modo, los tumores tienen características amplias parecidas a las del tejido normal. El análisis de la velocidad de proliferación de células tumorales distintas reveló que, aunque la mayoría de las células

completaban su ciclo a un ritmo rápido, había una pequeña población de células que proliferaban a un ritmo más lento. Esta última población era capaz de mantenerse dormida o quiescente durante semanas. Se generaron dos modelos mutuamente excluyentes para explicar este comportamiento. En el **modelo estocástico** del desarrollo del cáncer, las células tumorales son biológicamente homogéneas; sin embargo, las influencias procedentes de factores microambientales intrínsecos y extrínsecos inducen heterogeneidad dentro del tumor, influyendo de manera aleatoria en las propiedades de las células con respecto a la morfología, el ritmo de proliferación y su capacidad para formar nuevos tumores. Por el contrario, en el **modelo jerárquico**, como el que se observa en el tejido normal, solamente un subgrupo de células definido, o células madre pluripotenciales cancerosas (CSC), es capaz de generar tumores nuevos (autorrenovación), mientras que la progenie de las CSC prolifera para constituir la mayor parte de la masa tumoral, aunque son incapaces de autorrenovarse. Este modelo indica que las CSC desarrollan propiedades del tipo de las células madre pluripotenciales, pero no debería implicar que estas CSC surgiesen solamente a partir de células madre pluripotenciales normales. De hecho, los estudios realizados en leucemias han establecido que algunas mutaciones son capaces de promover la autorrenovación en las células progenitoras, confiriendo de esta manera a estas células la propiedad crucial de las células madre pluripotenciales, esencial para su capacidad para mantener el crecimiento tumoral. Hasta ahora se han identificado CSC en leucemias (LMC, LLA, LMA) y en tumores de cerebro, mama, próstata, piel y colon.

Comentario

El hallazgo de que las CSC, o células iniciadoras de cáncer, poseen propiedades de las células madre pluripotenciales ha supuesto un problema en cuanto a las intervenciones terapéuticas. Las células madre pluripotenciales normales (y las CSC) están quiescentes, tienen una vida larga y se autorrenuevan. Esto condiciona que resulte difícil eliminar las CSC, ya que la mayoría de las terapias se dirigen hacia células con una proliferación activa. Aunque esto eliminaría la mayor

parte del tumor, la raíz tumoral, o el CSC, permanece, lo que provocaría un nuevo crecimiento del tumor o una recaída. Por dicho motivo, es de vital importancia resaltar las diferencias entre las células madre pluripotenciales normales y las CSC para poder desarrollar terapias que se dirijan específicamente a las CSC, eliminando de esta manera la raíz del cáncer. Para complicar aún más este hecho, una característica de estas células es la inestabilidad genética secundaria a la subversión de los puntos de control reguladores del ciclo celular en las CSC. En este trasfondo dinámico, es posible que el clon tumoral pueda evolucionar mediante un proceso conocido como **evolución clonal**, conduciendo al sobrecrecimiento de un clon canceroso más agresivo que puede crecer y desarrollar resistencia a terapias novedosas, y de ahí la **necesidad de terapias de segunda y tercera líneas**.



Conceptos avanzados

Los acontecimientos oncogénicos dependen del contexto celular

Aunque las mutaciones genéticas son frecuentes y esperables, con pérdida de función de p53, PTEN y Rb, y ganancia de función de *Ras*, la secuenciación genómica ha identificado también mutaciones en genes «inesperados» en determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, el gen *Notch* está mutado para formar una proteína Notch constitutivamente activa y está ligado a la génesis de cerca del 50% de los casos de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T). Sin embargo, también se han identificado mutaciones activadoras en el Notch1 en enfermedades de líneas celulares B, como la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC-B) y el linfoma de células del manto (LCM). Merece la pena señalar que recientemente se ha identificado una mutación inactivante de Notch en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, indicando que, mientras que en las líneas celulares hematopoyéticas Notch actúa como promotor tumoral, puede comportarse como supresor tumoral en la

carcinogénesis de células escamosas.

Las alteraciones en la expresión génica también se han identificado como mecanismos del desarrollo y/o promoción tumoral. De hecho, los patrones de expresión de isoformas concretas de la proteína cinasa C (PKC) están desregulados, posiblemente a través de alteraciones en la regulación epigenética de la expresión génica, en una serie de cánceres. En particular, la PKC α está regulada al alza en los cánceres de mama, estómago, próstata y cerebro, lo que sugiere que contribuye a la tumorigénesis. Además, los niveles de expresión de la PKC α se han asociado a la agresividad y a la capacidad invasiva de las células del cáncer de mama. Sin embargo, dicha expresión está regulada a la baja en los cánceres de epidermis, páncreas y colon y en la LLC-B, lo cual sugiere que la PKC α también puede actuar como supresor tumoral. Estos hallazgos, tomados en conjunto, señalan que la célula en la que ocurre la mutación o la modulación de la expresión de una proteína desempeña un papel directo sobre la probabilidad de que se desarrolle un cáncer.

Promotores tumorales: oncogenes

Como ya se ha mencionado, las mutaciones que dan lugar a una proliferación descontrolada de células cancerosas pueden ser el resultado de una alteración en el control de la división celular normal o de una disminución en los procesos normales de la diferenciación terminal o de la apoptosis. Dicha distinción queda reflejada por los dos grupos principales de genes que son objeto de mutación en el cáncer: **oncogenes** y **genes supresores de tumores**.

Los oncogenes se describieron primero como genes víricos que infectaban células normales y las transformaban en células tumorales

Por ejemplo, el virus del sarcoma de Rous es un retrovirus causante de tumores del tejido conectivo en pollos que infecta y transforma los fibroblastos en cultivos celulares. Las células transformadas superan en crecimiento a las normales y muestran una serie de alteraciones en

su crecimiento, como la pérdida de la inhibición del crecimiento por contacto celular directo o la pérdida de crecimiento dependiente de anclaje. Además, las células tienen un aspecto redondeado y pueden proliferar en ausencia de factores de crecimiento. No solo eso, sino que las células son inmortales, no envejecen y pueden inducir la formación de tumores cuando se inoculan a un huésped animal apropiado, confirmando su capacidad de autorrenovación.

La clave para comprender la transformación celular radica en la mutación de un gen celular normal que controla el crecimiento celular

Usando virus mutados del sarcoma de Rous, que, a pesar de que se multiplicaban normalmente, habían perdido la capacidad de transformar las células huésped, se demostró que el gen *Src* era el responsable de dicha transformación celular. El gran avance en la comprensión de cómo ese único gen podía transformar células en cultivo tuvo lugar al descubrirse que el oncogén vírico era un homólogo mutado de un gen celular normal. Este gen se denomina actualmente protooncogén *c-Src* y se identificó como un transductor de señal de PTK, implicado en el control normal del crecimiento celular. Como la expresión de este gen no es esencial para la supervivencia del retrovirus, parece ser que *Src* se incorporó de forma accidental por el virus desde el genoma de un huésped previo y de alguna manera mutó durante este proceso. De hecho, en el caso del virus del sarcoma de Rous, los intrones normalmente presentes en *c-Src* son eliminados y, además, hay una serie de mutaciones que provocan la sustitución de aminoácidos, dando como resultado final una PTK constitutivamente activa (independientemente de las condiciones metabólicas).

No obstante, la transformación celular también puede ser el resultado de oncogenes que no se han activado constitutivamente, sino que están sobreexpresados en un número anormalmente alto de copias, debido a que en el genoma vírico el gen está controlado por potentes promotores o intensificadores. Por otra parte, en los retrovirus, las copias de ADN del ARN vírico pueden insertarse en el

genoma del huésped en los sitios de los protooncogenes o cercanos a los mismos (mutaciones de inserción) y pueden causar activación anormal de estos protooncogenes. En este caso, el genoma alterado es heredado por toda la descendencia de la célula huésped original.

Muchos de los tumores humanos no tienen un origen vírico y surgen de forma espontánea o por mutaciones inducidas

Aproximadamente un 85% de los tumores humanos surgen como resultado de una mutación puntual o de delección. Estas mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas por carcinógenos o por radiación, produciendo sobreexpresión o hiperactividad de los protooncogenes. De hecho, *Ras*, que está mutada a una forma constitutivamente activada en cerca del 25% de todos los tumores, parece ejercer muchos de sus efectos, sino todos, regulando al alza la expresión de la ciclina D y, por tanto, estimulando la progresión del ciclo celular. Esta regulación al alza de la expresión de la ciclina D se debe a la activación de la cascada MAPK por *Ras*, y a la inducción del factor de transcripción AP-1.

La secuenciación de la totalidad del exoma/genoma de pacientes concretos, utilizada para determinar el panorama mutacional concreto de subtipos de cánceres, ha permitido establecer relaciones entre cánceres aparentemente diferentes originados por mutaciones genéticas similares

Es interesante señalar que la mutación B-Raf^{V600E} se observó en todos los casos de **leucemia de células peludas** (HCL, *hairy cell leukemia*). B-Raf^{V600E} es oncogénico en una serie de tumores, como el melanoma, y codifica la B-Raf cinasa activa dando origen a la activación constitutiva de la vía de señalización MEK/ERK. Esta mutación tiene un impacto importante sobre el ciclo celular. Merece la pena indicar que la mutación B-Raf^{V600E} se ha señalado como hecho etiológico impulsor de la HCL y constituye una diana para terapias dirigidas,

inhibiendo específicamente a la B-Raf activa, que de otra manera no se hubiera considerado para el tratamiento de la HCL. La identificación de mutaciones impulsoras concretas en una célula cancerosa en particular abre la posibilidad de tratar a los pacientes con terapias dirigidas hacia la mutación.



Conceptos clínicos

mTOR en el cáncer y los trastornos metabólicos

Los componentes de la vía mTOR a menudo son disfuncionales en numerosos tipos de cáncer y trastornos metabólicos debido a su cometido crucial en la regulación de la proliferación y la supervivencia celular y a su intrincada relación con la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). El **complejo de la esclerosis tuberosa** (TSC, *tuberous sclerosis complex*) es un trastorno genético autosómico dominante que aparece como consecuencia de mutaciones inactivadoras en los genes *Tsc1* y *Tsc2*. El TSC se caracteriza por múltiples tumores benignos, como angiofibromas cutáneos, linfangioleiomiomas de los pulmones, angiomiolipoma renal y astrocitoma cerebral.

En el contexto del eje del mTORC-1, *Tsc1/2* sirve como centro de transmisión para las pistas microambientales tumorales. En circunstancias normales, la hipoxia (vía Hif1 α), el daño del ADN (vía p53) y la privación de nutrientes (vía factor de transcripción LKB1) activan *Tsc1/2* para regular el mTORC-1, controlando de este modo los procesos de biosíntesis. Estas vías están inactivadas durante la tumorigénesis, normalmente por la acción cooperativa de las vías oncogénicas PI3K/PDK1 y Ras/MAPK para disminuir la actividad de *Tsc1/2*. La regulación al alza de la señalización por mTORC-1 conduce a una biosíntesis sobreactivada de proteínas y lípidos, lo cual respalda las necesidades bioenergéticas de las células tumorales en fase de proliferación, que consumen grandes cantidades de energía. Este aumento de la síntesis proteica favorece a menudo la expresión de reguladores del ciclo celular, como ciclina D1 y ciclina E, mientras que la Akt constitutivamente activa contribuye a la inactivación de

inhibidores del ciclo celular, como p27 y p21. Aún no está claramente definido el papel de mTORC-2 en la tumorigénesis; sin embargo, parte del complejo mTORC-2 denominado Rictor, está sobreexpresado en muchos gliomas. Esta mayor expresión promueve el ensamblaje y la activación del complejo mTORC-2, permitiendo que las células tengan una mayor proliferación y aumentando la invasión celular. Estos hechos sugieren que el cáncer podría considerarse un trastorno metabólico.

De hecho, también se ha demostrado que la desregulación de la vía mTOR contribuye al desarrollo de diferentes trastornos metabólicos, como **obesidad, hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2**. Por ejemplo, en el hipotálamo, la leptina transmite señales a través de la vía mTORC-1 para reducir la ingesta de alimentos. La sobreactivación del mTORC-1 como resultado de una dieta rica en grasas puede promover la obesidad al favorecer la resistencia a señales anoréxicas inducidas por la leptina, favoreciendo de este modo la hiperfagia. Asimismo, la mayor activación de mTORC-1 promueve la adipogénesis y la expansión del tejido adiposo, inhibe la señalización de la insulina en los músculos esqueléticos, el hígado y el páncreas, favoreciendo la resistencia a la insulina, y contribuye a la inducción de apoptosis en las células β pancreáticas al agotar los procesos homeostáticos de compensación de las células β (v. caps. 31 y 32).

Además, el cariotipado de las células tumorales ha mostrado, por ejemplo, que la translocación cromosómica puede hacer que el oncogén quede bajo el control de un promotor inadecuado. Por ejemplo, en el **linfoma de Burkitt**, la sobreexpresión del gen *Myc* ocurre por translocación a la vecindad de un *locus* de inmunoglobulina. Ya que el *Myc* actúa normalmente como una señal proliferativa nuclear, la sobreexpresión de *Myc* induce a la célula a dividirse, incluso en condiciones que normalmente detendrían el crecimiento.

Genes supresores tumorales: subversión del

ciclo celular

Las mutaciones en los genes supresores tumorales son recesivas y, por tanto, se suelen requerir mutaciones en ambas copias del gen para producir la transformación. Como es difícil identificar la pérdida de función de un único gen en una célula, gran parte de la información inicial con relación a los genes supresores tumorales se obtuvo estudiando distintos síndromes neoplásicos hereditarios (tabla 28.1).

Tabla 28.1

Síndromes cancerosos congénitos seleccionados

Síndrome	Cáncer	Producto génico
Li-Fraumeni	Sarcomas, carcinomas corticosuprarrenales, carcinomas de mama, pulmón, laringe y colon, tumores cerebrales y leucemias	p53: factor de transcripción, estrés y daños en el ADN
Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma, osteosarcoma	Rb 1: regulación del ciclo celular y de la transcripción
Poliposis adenomatosa familiar	Cáncer colorrectal, adenomas colorrectales, tumores duodenales y gástricos, osteomas mandibulares y tumores desmoides (síndrome de Gardner), meduloblastoma (síndrome de Turcot)	APC: regulación de β -catenina, unión a microtúbulos
Síndrome de Wiedmann-Beckwith	Tumor de Wilms, organomegalia, hemihipertrofia, hepatoblastoma, cáncer corticosuprarrenal	p57/KIP2: regulador del ciclo celular
Síndrome tumoral hamartomatoso PTEN	Tumores benignos: de mama, tiroides, colorrectal, endometrio y cánceres de riñón	PTEN: fosfatasa proteica y lipídica, regulación de la Akt cinasa y del ciclo celular
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	Neurofibrosarcoma, LMA, tumores cerebrales	Proteína activadora de GTPasa (GAP) para Ras
Cáncer renal papilar hereditario	Cáncer renal	Receptor MET para HGF
Melanoma familiar	Melanoma, cáncer de páncreas, nevos displásicos, molas atípicas	p16 (CDK): inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDK4/6)

HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; LMA, leucemia mieloide aguda; p57/KIP2, inhibidor de 57 kDa de los complejos CDK-ciclinas.

p53: guardián del genoma

La proteína p53 desempeña un cometido crucial en la regulación de la transición de las fases G1/S del ciclo celular y en la monitorización del daño del ADN, y se activa al percibir daños, estrés o señales oncogénicas para inducir la parada del ciclo celular o la muerte de la célula. Por tanto, quizás no resulte sorprendente que la función de la p53 esté alterada a menudo en las células cancerosas, bien directamente por mutaciones inactivadoras de la función de la p53, que abolen su actividad transcripcional, o bien mediante desregulación de las vías responsables de la activación de la p53. La importancia de la p53 queda de manifiesto en individuos que disponen solamente de una copia funcional del gen *p53*. Las personas con este síndrome, denominado **síndrome de Li-Fraumeni**, están predispuestas a desarrollar una amplia gama de tumores, como sarcomas, carcinomas de pulmón, mama, laringe y colon, tumores cerebrales y leucemias. Este síndrome es infrecuente y las células tumorales en los pacientes afectados muestran defectos en las dos copias del *p53*. La delección de *p53*, aparte de permitir una progresión descontrolada del ciclo celular, también permite la replicación de ADN dañado, conllevando nuevas mutaciones carcinógenas o amplificaciones génicas.

Fosfatasa y homólogo TENsin (PTEN, Phosphatase and TENsin)

El supresor tumoral PTEN es una de las proteínas que se inactivan más frecuentemente en el cáncer esporádico

Como ya hemos descrito, las vías de señalización en las que interviene la PI3K se activan en respuesta a multitud de estímulos de factores del crecimiento, favoreciendo el crecimiento, la supervivencia y la proliferación celular. La principal proteína responsable de atenuar la actividad de la PI3K y las vías corriente abajo es la proteína de

especificidad dual y fosfatasa lipídica PTEN. Invierte la actividad de la PI3K desfosforilando el PIP3. El supresor tumoral PTEN es una de las proteínas que se inactivan con más frecuencia en cánceres esporádicos, dando lugar a una señalización sostenida de la vía PI3K/Akt y a una supervivencia y proliferación celulares descontroladas. Se han identificado mutaciones de la PTEN en numerosos tipos de cáncer, **como los de mama, tiroides, próstata y cerebro**. Es interesante señalar que los individuos con mutaciones hereditarias de la PTEN, conocidas como **síndrome tumoral hamartomatoso PTEN**, desarrollan tumores benignos asociados a mama, tiroides, colon y recto, endometrio y tejido renal. Sin embargo, estos pacientes tienen también un riesgo de por vida elevado de desarrollar cánceres malignos en dichos tejidos. La mayor susceptibilidad al cáncer en las células de la línea germinal con mutaciones PTEN resalta la importancia de esta proteína como supresor tumoral.



Conceptos clínicos

Mutaciones específicas que definen una terapia para el cáncer

En la mayoría de los casos se necesita una serie de mutaciones para que una célula sana se transforme en una célula cancerosa. Una posible excepción a esta regla es la **leucemia mieloide crónica (LMC)**, que en el 95% de los casos se origina como consecuencia de una translocación entre los cromosomas 9 y 22 (t[9;22]), conduciendo al desarrollo del cromosoma Filadelfia en el compartimento de las células madre hematopoyéticas. Este tipo de translocación puede observarse también en el 25-30% de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en una minoría de casos de leucemia mieloide aguda (LMA). La translocación genera un producto de fusión entre regiones de fractura (*BCR, breakpoint cluster regions*) y el gen Abl de la PTK (*ABL*), dando lugar a la expresión constitutiva de la proteína de fusión BCR-Abl, que muestra una

actividad aumentada de la PTK. Como la Abl regula una serie de proteínas que intervienen en el ciclo celular, el resultado es que la expresión del BCR-Abl aumenta la división celular, dando lugar a una sobreproducción de células del linaje mieloide. Además, el complejo BCR-Abl inhibe los mecanismos de reparación del ADN, provocando inestabilidad genómica, lo que les permite a las células acumular otras mutaciones adicionales que precipitan la progresión de la enfermedad. Esto provoca la transformación de la enfermedad desde la fase crónica, estable durante años, hacia una fase aguda de crisis blástica.

Comentario

El complejo BCR-Abl fue una de las primeras proteínas para las que se diseñaron fármacos específicos con el fin de antagonizar el transductor de señal de interés, mediante lo que se denomina «terapia dirigida». El imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) desarrollado para inhibir específicamente la actividad de la Abl cinasa. Aunque no erradicaba por completo las células de la LMC, disminuía su ritmo de proliferación y retrasaba el inicio de la crisis blástica. El imatinib es un fármaco importante para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con LMC, pero un pequeño porcentaje es resistente o desarrolla resistencia a este fármaco, posiblemente por mutaciones adquiridas en *BCR-Abl*, lo que ha conducido al desarrollo de terapias de segunda línea (p. ej., dasatinib y nilotinib) y de tercera línea (p. ej., ponatinib) para la LMC. Merece la pena destacar que, hasta la fecha, las terapias con TKI no han logrado erradicar las células pluripotenciales de la LMC, con lo que sigue habiendo riesgo de recidivas en los pacientes tratados con estos inhibidores si se suspende el tratamiento o si los pacientes desarrollan quimiorresistencia.

Aprendizaje activo

1. ¿Cómo se regula la progresión del ciclo celular?
2. Esbozar los análisis experimentales que pueden usarse para

cuantificar la viabilidad y la proliferación celular

3. Describir, mencionando ejemplos concretos, cómo interviene en la proliferación celular la unión del factor de crecimiento al receptor.
4. Contrastar los diferentes mecanismos por los que la célula puede sufrir muerte celular.
5. Explicar, con ejemplos concretos, cómo determinadas mutaciones en las señales de crecimiento normal pueden dar lugar a fenotipos cancerosos en células humanas.
6. Definir la teoría de la célula madre pluripotencial cancerosa y explicar cómo esta teoría puede influir en el diseño de futuras terapias para el cáncer.

Resumen

- La mayoría de protooncogenes y genes supresores tumorales tienen una función asociada a la transducción de la señal, simulando los efectos de la estimulación mitógena permanente y desacoplando de este modo a las células de sus mecanismos normales de control externo.
- Estas vías de señalización convergen en una maquinaria que controla la transición de la célula a través de la fase G1 e impide la salida de la célula del ciclo.
- Otros genes que son objeto de translocaciones cromosómicas propias de determinados cánceres y de regulación epigenética derivan hacia decisiones de destinos aberrantes de la célula que, en condiciones normales, inducirían la apoptosis. Las dos proteínas supresoras de tumores, PTEN y p53, que tienen un papel determinante en la progresión del ciclo celular y la apoptosis, y los genes que codifican a estas proteínas son los que con más frecuencia se encuentran alterados en las células tumorales.

Lecturas recomendadas

- Chiara Maiuri M, Zalckvar E, Kimchi A, et al. Self-eating and self-killing: Crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2007;8:741–752.
- Dick JE. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*. 2008;112:4793–4807.
- Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11:289–301.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell Death. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361:157–183.
- Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149:274–293.
- Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: Growing ever more complex. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:749–758.
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: A changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9:153–166.
- Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9:231–241.

Páginas web de interés

Wiley Essential for Life Sciences - Citable reviews in life sciences:

<http://www.els.net/>

Kimball's Biology Pages: <http://www.biology-pages.info/>

KEGG - Human cell cycle:

<http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04110.html>

Abreviaturas

Abl PTK no receptor

AMPK Proteína cinasa activada por 5'-AMP

AP-1 Factor de transcripción

APAF1 Factor activador de proteasa apoptótico 1

APC Complejo promotor de la anafase

ARN Ácido ribonucleico

ATG Gen relacionado con la autofagia

ATM Ataxia-telangiectasia mutada, cinasa de punto de control

ATR Cinasa de punto de control relacionada con la ataxia-telangiectasia, CHK1 y CHK2

BAD Promotor de muerte asociado a Bcl-2

BAK Homólogo antagonista/citolítico de Bcl-2

BAX Proteína X asociada al Bcl-2

Bcl-2 Proteína 2 de linfoma de linfocitos B; los miembros de la familia Bcl-2 abarcan miembros de la familia de prosupervivencia (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1), la familia proapoptótica BAX/BAK y proteínas solamente apoptóticas de BH3 (BIM, Bid, PUMA, NOXA, BAD, BIK)

BCR Región de fractura

BH3 Agonista de interacción con el dominio de muerte

BrdU Bromodesoxiuridina

Btk Una proteína cinasa

CAK Complejo de activación de CDK, compuesto de CDK7, ciclina H y MAT1 (*ménage a trois*)

CDK Cinasa dependiente de ciclina

CDKI Proteínas inhibidoras de la cinasa dependiente de ciclina

CFDA SE Éster de succinimidil carboxi-fluoresceindiacetato

cFLIP Modulador del FADD, dominio de muerte asociado al Fas

CHK1 CHK2, cinasas de puntos de control

CSC Célula madre pluripotencial cancerosa

CTD Dominio C-terminal

DAG Diacilglicerol

DAPI 4'-6'-diamidino-2-fenilindol

DD Dominio de muerte

DED Dominio efector de muerte

DISC Complejo de señalización inductor de muerte

4E-BP1 Proteína 1 de unión al eIF4E

E2F Familia de factores de transcripción

EBNA1 Antígeno nuclear 1 del virus de Epstein-Barr

EGF Factor de crecimiento epidérmico

EGFR Receptor del factor de crecimiento epidérmico

eIF4E Factor 4E de iniciación eucariótico

ERK 1 y 2 Cinasas reguladas por señales extracelulares; dos isoformas

de la MEK cinasa que activan la MAPK

FADD Dominio de muerte asociado a Fas; Fas, receptor citolítico, miembro de la familia del TNF

Fas1 Ligando de Fas

Fyn PTK no receptor

G0 Fase de reposo o quiescencia

G1 Intervalo entre las fases M y S

G2 Intervalo entre las fases S y M

GAP Proteína activadora de GTPasa

GAS Zona de activación del interferón gamma

Grb2 Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento, molécula adaptadora

HCL Leucemia de células peludas

HGF Factor de crecimiento de hepatocitos

IAP Familia de genes de inhibición de la apoptosis

Ig Inmunoglobulina

IL-2 Interleucina 2 INK (4A, 4B, 4C, 4D) proteínas mediadoras de la parada del ciclo, inhibidoras de la familia CDK4 (conocidas también como p16, p15, p18 y p19, respectivamente)

IP₃ Inositol 1,4,5-trisfosfato

JAK Janus cinasas

KIP2 Inhibidor de 57 kDa de complejos de ciclina-CDK

KIT Genes de la tirosina cinasa 3

LC3 Cadena ligera de la proteína 3 asociada a microtúbulos

LCM Linfoma de células del manto

LLA Leucemia linfoblástica aguda

LLC Leucemia linfocítica crónica

LMA Leucemia mieloide aguda

LMC Leucemia mieloide crónica

LSC Citometría de barrido con láser

M Mitosis

MAPK Proteína cinasa activada por mitógenos

MCA Muerte celular autofágica (autofagia)

MCP Muerte celular programada

MEK Una cinasa que activa a la MAPK; dos isoformas, cinasa regulada por señales extracelulares (ERK) 1 y 2

mTOR Diana mecanística de la rapamicina, una proteína cinasa de serina/treonina

mTORC-1 y mTORC-2 Complejos mTor

Myc Factor de transcripción

NFAT Factor de transcripción

p53 Proteína supresora de tumores

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PDK1 Cinasa dependiente de PIP_3

PE Fosfatidiletanolamina

PH Dominios de homología pleckstrina

PI3K Fosfatidilinositol-3 cinasa

PIP₂ Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato

PIP₃ Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato

PKC Proteína cinasa C

PLC- γ Fosfolipasa C γ

PMM Potencial de membrana mitocondrial

PP2A Proteína fosfatasa-2A

PS Fosfatidilserina

PTEN Fosfatasa y homólogo TENSin

PTK Dominio de proteína tirosina cinasa

PTPasa Fosfotirosina fosfatasa

Ras Una GTPasa

Rb Proteína del retinoblastoma

RE Retículo endoplásmico

Rheb Homólogo de Ras enriquecido en el cerebro

Rictor Complejo mTORC-2

RIP1 Serina/treonina cinasa

RSK1 Una cinasa

S Fase de síntesis de la interfase

S6K1 Cinasa 1 ribosomal S6

SAC Punto de control del ensamblaje del huso

SCID Inmunodeficiencia combinada grave

SH2 Región 2 de homología del Src, desde el citoplasma

Shc Molécula adaptadora

SHP Fosfatasa que contiene un dominio SH2

SLPA Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario

Sos Son of sevenless, factor de intercambio de nucleótido de guanina

Src Proteína de homología y de dominio de colágeno, una PTK no receptor

STAT Transductor y activador de señal, factores de transcripción

TdT Desoxinucleotidil transferasa terminal

TFIIH Factor de transcripción general

TGF-1 Factor 1 transformador del crecimiento

TKI Inhibidor de tirosina cinasa

T-LLA Leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T

TNFR Receptor de muerte, miembro de la familia TNF

TRAIL Receptores de muerte, miembros de la familia TNF

TSC Complejo de la esclerosis tuberosa

TSC1/2 Janus cinasas (JAK)

TSC1/2 Proteína 1/2 de la esclerosis tuberosa

TWEAK Receptor de muerte, miembro de la familia TNF

UVRAG Proteína génica asociada a resistencia a la radiación UV

ZAP-70 PTK esencial para la activación de linfocitos T dependiente de antígenos

CAPÍTULO 29

Envejecimiento

John W. Baynes

Resumen

El envejecimiento se caracteriza por el deterioro dependiente del tiempo de la función de un organismo que, con el tiempo, conduce al fallo de algún sistema esencial y, finalmente, a la muerte. Desde el punto de vista bioquímico, el envejecimiento se considera el resultado de modificaciones químicas crónicas acumulativas de toda clase de biomoléculas. Según la teoría de los radicales libres del envejecimiento, las especies reactivas del oxígeno (ROS) serían las principales culpables, que causarían alteraciones en la secuencia del ADN y modificaciones acumulativas y entrecruzamientos de proteínas. La longevidad se logra desarrollando sistemas eficientes para limitar el daño oxidativo a los tejidos. Las progerias, o enfermedades de envejecimiento acelerado, como los síndromes de Werner, Bloom y Hutchinson-Gilford, se caracterizan por defectos en la reparación del ADN. Las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y de Parkinson, se caracterizan por el depósito de agregados de proteínas modificadas en el tejido neuronal. Hasta ahora, la restricción calórica y las alteraciones en la homeostasis de las hormonas hipofisarias en los mamíferos son el único mecanismo para prolongar la duración máxima de la vida de los organismos.

Palabras clave

Carbonil proteína

Curva de supervivencia

D-aspartato

Desaminación

Duración máxima de la vida

Duración media de la vida

Ecuación de Gompertz

Encefalopatía mitocondrial

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Hipótesis del envejecimiento del uso y desgaste/índice de vida

Límite de Hayflick

Lipofuscina

Miopatía mitocondrial

***o*-Tirosina**

Ovillo neurofibrilar

Placa amiloide

Producto final de la glucoxidación avanzada

Producto final de la lipoxidación avanzada

Progeria

Quercetina

Ratón Ames (enano)

Ratón Snell (enano)

Reacción de Maillard

Restricción calórica

Resveratrol

Ritmo de la hipótesis vital

Sarcopenia
Síndrome de Bloom
Síndrome de Hutchinson-Gilford
Síndrome de Werner
Sirtuina
Sulfóxido de metionina
Suplementos antioxidantes
Telomerasa
Telómero
Teoría de los radicales libres del envejecimiento
Teoría del error-catástrofe
Teoría del uso y desgaste

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la relación entre envejecimiento y enfermedad.
- Explicar la gráfica de Gompertz y cómo describe la progresión del envejecimiento en las diferentes especies.
- Diferenciar las teorías biológicas y químicas del

envejecimiento.

- Explicar los principios de la teoría del envejecimiento por los radicales libres, incluyendo la identificación de los productos de oxidación característicos que se acumulan con la edad en las proteínas de vida media larga.
 - Exponer las pruebas de que la velocidad de mutación del ADN es un determinante importante en la progresión del envejecimiento.
 - Presentar esquemáticamente los indicios que apoyan la teoría mitocondrial del envejecimiento y describir cómo esta teoría interactúa con la teoría del envejecimiento por los radicales libres.
 - Describir la etiología y la patología características de varias enfermedades de envejecimiento acelerado.
 - Describir los efectos de la restricción calórica en el ritmo de envejecimiento de los roedores.
-

Introducción

El envejecimiento se puede definir como el deterioro que sufre la función de un organismo con el tiempo

Aunque tiene indudables efectos fisiológicos, el envejecimiento es el resultado de cambios que tienen lugar en la estructura y la función celular, la bioquímica y el metabolismo (tabla 29.1). El resultado del envejecimiento, incluido el fisiológico, es el incremento de la susceptibilidad de padecer enfermedades y de la probabilidad de que sobrevenga la muerte, que es el resultado final del envejecimiento. Sin embargo, la vejez no es una enfermedad. Las enfermedades afectan a una parte de la población; la vejez nos afecta a todos, tanto si está programada como si es estocástica.

Tabla 29.1

Declive de los sistemas bioquímicos y fisiológicos con la edad

Bioquímicos	Fisiológicos
Índice metabólico basal	Volumen de expansión pulmonar
Recambio proteico	Capacidad de filtración renal (glomerular)
Tolerancia a la glucosa	Capacidad de concentración renal (tubular)
Capacidad reproductiva	Rendimiento cardiovascular
Acortamiento de los telómeros	Sistema musculoesquelético
Fosforilación oxidativa	Velocidad de conducción nerviosa Sistemas endocrino y exocrino Defensas inmunitarias Sistemas sensitivos (visual, auditivo)

Con el envejecimiento de la población, la medicina geriátrica y gerontológica está adquiriendo cada vez más importancia. En este capítulo se presenta una perspectiva general de los cambios bioquímicos y fisiológicos asociados al envejecimiento en general y al envejecimiento de sistemas orgánicos concretos. Se detalla además una revisión de las teorías actuales sobre el envejecimiento (hay varias teorías y, en general, cuantas más teorías hay sobre un tema en concreto, menos se comprende) y se concluye con una descripción de

la relación entre el cáncer y el envejecimiento y una puesta al día de las estrategias para prolongar la vida.

Envejecimiento de sistemas complejos

Si excluimos los defectos genéticos, las enfermedades de la infancia y los accidentes, los seres humanos sobreviven aproximadamente hasta los 50 años con limitados requerimientos de mantenimiento o riesgo de muerte; a partir de ese momento se vuelven progresivamente frágiles y el índice de mortalidad aumenta con el paso del tiempo, alcanzando el máximo alrededor de los 76 años. Nuestro período vital se ve afectado por nuestra genética y nuestra exposición al ambiente, y nuestra muerte se debe, habitualmente, al fallo de un sistema orgánico esencial (cardiovascular, renal, pulmonar, etc.). La capacidad de estos sistemas fisiológicos interdependientes normalmente declina siguiendo una función lineal con la edad, dando lugar a un aumento exponencial del índice de mortalidad específico para la edad (fig. 29.1). Históricamente, las mejoras en los cuidados sanitarios y en el medio ambiente han conducido a una **«rectangularización» de la curva de supervivencia**; nuestra esperanza de vida media ha aumentado, pero sin un efecto significativo sobre nuestra longevidad máxima (v. fig. 29.1A).

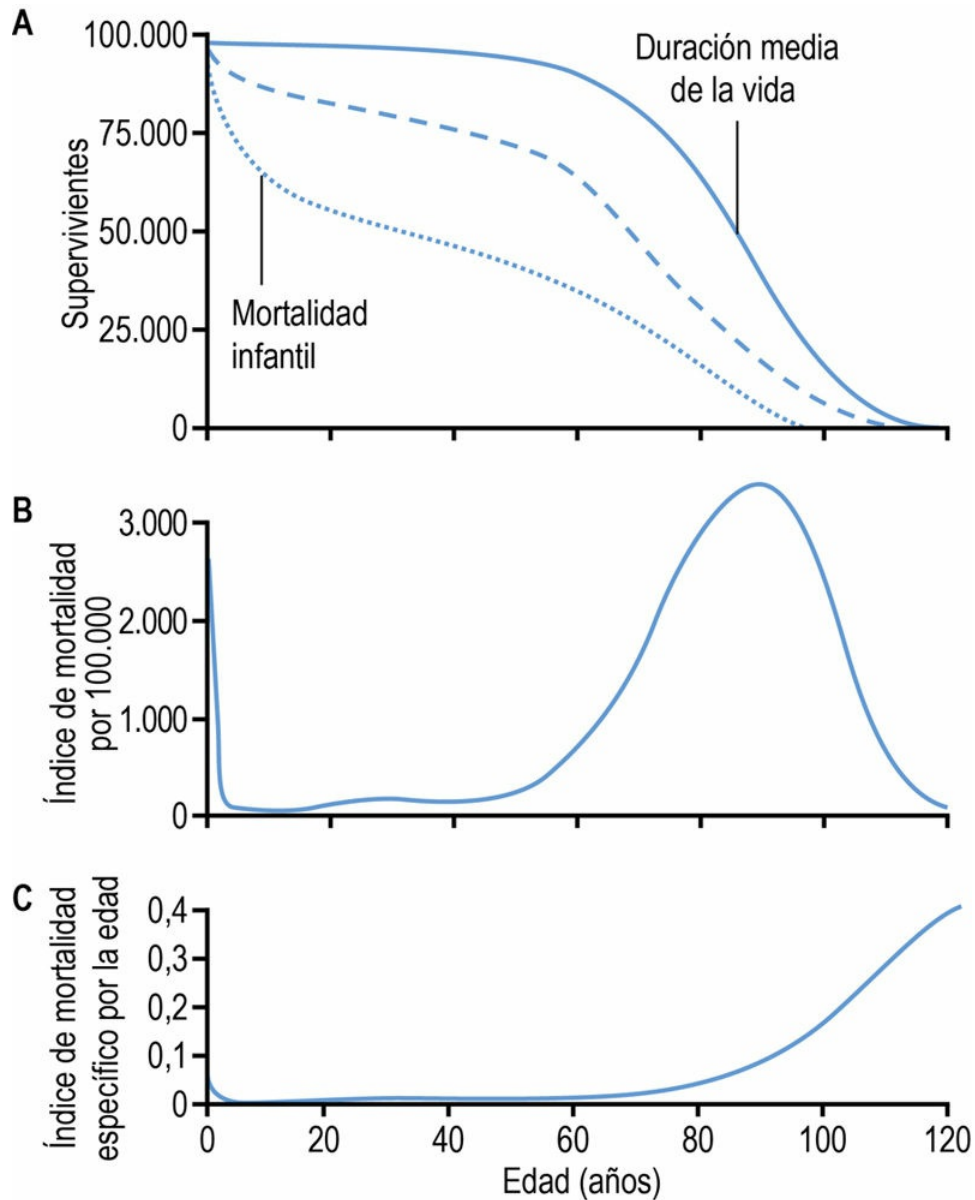


FIG. 29.1 Curva de supervivencia e índice de mortalidad. (A) La **duración media de la vida** se define como la edad a la que sobrevive el 50% de la población (o ha fallecido). La pendiente negativa de la curva de supervivencia alcanza un máximo en la duración media de la vida de las especies, que era de 84 años (promedio en ambos sexos) en Japón en 2015. La línea de puntos describe una curva de supervivencia en el Tercer Mundo, donde la mortalidad y las enfermedades infantiles reducen notablemente la esperanza de vida. La línea discontinua describe la supervivencia en Estados Unidos en la primera parte del siglo XX. (B) El **índice de mortalidad** alcanza un máximo en la duración media de la vida. (C) El **índice de mortalidad específico de la edad**, definido como el número de muertes por unidad de tiempo a una edad determinada (p. ej., muertes por cada 100.000 personas de una edad específica por año), aumenta exponencialmente con la edad. La esperanza de vida o el

potencial de longevidad máximo se define como la edad máxima a la que puede llegar un miembro de la población, que es de alrededor de 120 años para los seres humanos.

Límite de Hayflick: replicación en la senectud

La capacidad de replicación de las células disminuye con la edad

Las células diferenciadas de los animales experimentan un número limitado de divisiones (duplicación de la población) en los cultivos tisulares, a no ser que se transformen en células cancerosas por mutación o infección por determinados virus. El número de divisiones celulares potenciales es más alto en los animales que viven más tiempo, lo que sugiere la existencia de una relación entre el potencial de división celular y la longevidad. Los fibroblastos del recién nacido humano se dividen alrededor de 70 veces, a partir de las cuales entran en un estado de senectud en el que no hay división, mientras que los fibroblastos de ratones y ratas, con una vida más breve, sufren unas 20 divisiones celulares *in vitro*. Las células de los donantes más jóvenes tienen mayor capacidad de replicación y mayor número de divisiones celulares en los cultivos celulares, pero con la edad disminuye el número de células que se dividen. Esta limitación de la capacidad de duplicación, descrita por el Dr. Leonard Hayflick, se conoce como **límite de Hayflick**. La importancia del límite de Hayflick en el envejecimiento humano es todavía objeto de discusión, ya que ciertamente algunas células humanas mantienen cierta capacidad de replicación, incluso a una edad avanzada, y los tejidos principales, como los músculos y los nervios, son en gran parte posmitóticos (es decir, no se dividen activamente). Sin embargo, los cambios en el metabolismo de las células senescentes, como la menor sensibilidad a las hormonas y el declive en su capacidad sintetizadora y de degradación (p. ej., en los sistemas inmunitario y reticuloendotelial), pueden afectar a nuestra capacidad de adaptación y de respuesta al estrés y a las enfermedades propias de la edad, limitando nuestro

período de vida.

Modelos matemáticos del envejecimiento

En los poiquiloterms, el ritmo de envejecimiento guarda relación con la temperatura, la actividad física y el índice metabólico

A principios del siglo XIX, Gompertz observó que en los seres humanos el índice de mortalidad específico de cada edad aumentaba exponencialmente a partir de los 35 años y que las curvas de supervivencia humana podían modelarse con lo que se conoce como **ecuación de Gompertz** (fig. 29.2):

$$m_t = Ae^{at}$$

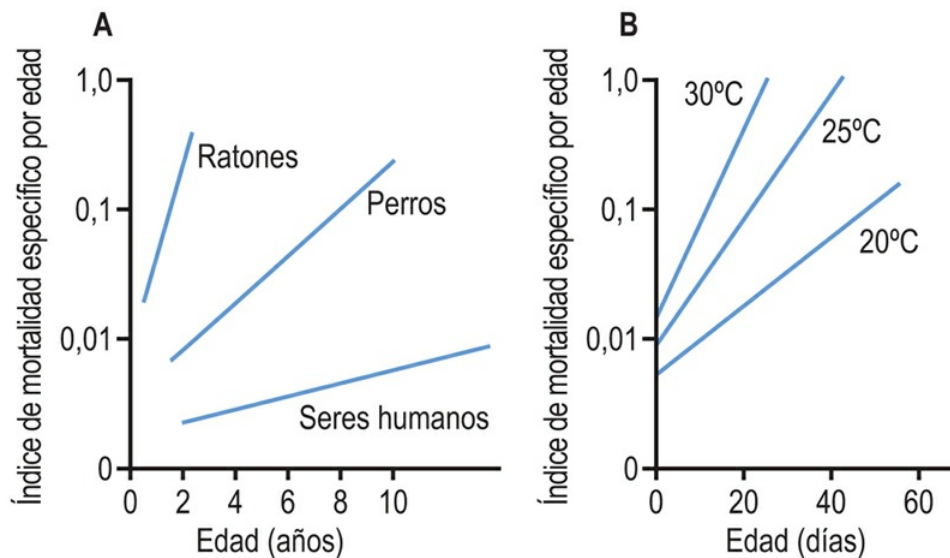


FIG. 29.2 Gráfica de Gompertz para los seres humanos y otras especies.

(A) Seres humanos y otros vertebrados. (B) Moscas criadas a varias temperaturas. (Adaptado del trabajo del Prof. R. S. Sohal.)

El término m_t es el índice de mortalidad específico a la edad t ; α es la pendiente, el efecto del tiempo sobre el índice de mortalidad, y A , el corte en el eje y , es la tasa de muerte al nacer. La ecuación de Gompertz-Makeham

$$m(t) = Ae^{\alpha t} + B$$

añade una constante, B , para corregir el índice de mortalidad independiente de la edad (como resultado, por ejemplo, de la mortalidad durante la lactancia o los accidentes) y al mismo tiempo permite un mejor ajuste de los datos.

La gráfica de Gompertz de la [figura 29.2](#) ilustra los cambios, según el tiempo, del índice de mortalidad para tres especies diferentes de vertebrados y un grupo de moscas criadas a diferentes temperaturas. Los mamíferos de vida corta tienen un índice de mortalidad ajustado a la edad más alto (α = pendiente), mientras que el índice de mortalidad de los poiquilotermos varía con la temperatura ambiente (las moscas viven más tiempo cuando crecen a bajas temperaturas). Esta observación se ha interpretado como una demostración de las teorías del envejecimiento que se basan en el «**índice de vida**» o en el «**uso y desgaste**». Las moscas, como son más activas a temperaturas más altas, consumen más energía, se desgastan y mueren más rápidamente. Las moscas encerradas (p. ej., en una caja de cerillas, en vez de en una gran bombona) viven también más tiempo; las moscas sin alas viven más tiempo, y las moscas macho separadas de las hembras también viven más tiempo. En cada caso, en pequeños recintos, sin alas y sin el sexo opuesto, las moscas macho están menos activas, tienen índices metabólicos más bajos y las esperanzas de vida media y máxima son superiores. Ninguna de estas estrategias sobre la ampliación de la esperanza de vida es aplicable a los seres humanos.

Teorías del envejecimiento

Las teorías del envejecimiento se pueden dividir en dos categorías generales: biológicas y químicas

Las teorías biológicas tratan el envejecimiento como un acontecimiento controlado genéticamente, determinado por la expresión o la represión programadas de la información genética. La vejez y la muerte se contemplan como el estado final orquestado del nacimiento, crecimiento, maduración y reproducción. La **apoptosis** (muerte celular programada) y la involución del timo son ejemplos de fenómenos programados genéticamente a nivel de las células y los órganos, y el declive de los sistemas inmunitario, neuroendocrino y reproductor se puede considerar, dentro de un contexto más amplio, como la demostración de la actuación de un reloj biológico que afecta a las funciones integradas de un organismo. Las teorías biológicas atribuyen las diferencias en la duración de la vida de las diferentes especies a las discrepancias genéticas que existen entre las especies, pero también proporcionan una explicación para comprobar la existencia de un componente genético de longevidad dentro de las especies (p. ej., en las familias con antecedentes de longevidad). Las diferencias de duración de la vida entre las especies se han correlacionado estrechamente con la eficacia de los mecanismos reparadores del ADN. Las especies más longevas tienen mecanismos reparadores del ADN más eficientes ([fig. 29.3](#)). Numerosas enfermedades de envejecimiento acelerado (**progeria**) confirman también la importancia de la genética y del mantenimiento de la integridad del genoma durante el envejecimiento.

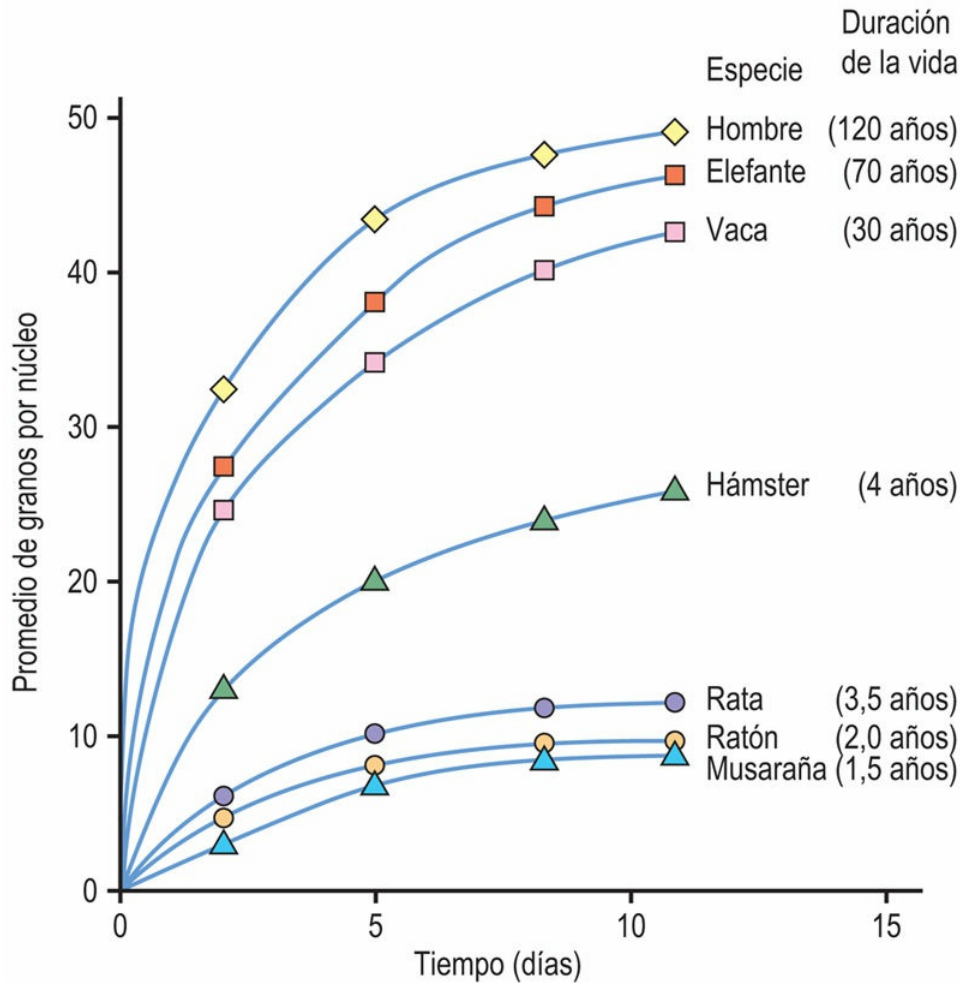


FIG. 29.3 Relación entre la capacidad de reparación del ADN y la longevidad.

Se irradiaron brevemente fibroblastos de varias especies, formándose dímeros de timina y timina glicol (v. caps. 20 y 42). Una vez eliminadas las bases oxidadas, se reemplazaron mediante escisión reparadora. La reparación del ADN se valoró por el índice de incorporación del trazador [³H]timidina en el ADN mediante autorradiografía. (Adaptado de Hart R.W. & Setlow R.B. [1974]: Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species. *Proceedings of the National Academy of Science* 71:2169-2173.)

Las teorías químicas del envejecimiento lo consideran como un proceso somático resultado de la acumulación de deterioros en las biomoléculas. En un extremo, la **teoría del error-catástrofe** propone que la vejez es el resultado de los errores acumulados en la maquinaria de la replicación, la reparación, la transcripción y la traducción de la información genética. Con el tiempo, los errores en

enzimas esenciales, como las polimerasas del ADN y del ARN, o las enzimas que intervienen en la síntesis y el recambio de las proteínas, afectan gradualmente a la fidelidad de la expresión de la información genética y permiten la acumulación de proteínas alteradas. La propagación de los errores y la acumulación consiguiente de macromoléculas disfuncionales conducen finalmente al colapso del sistema. Coincidiendo con esta teoría se ha observado que con la edad van acumulándose cantidades crecientes de enzimas inmunológicamente detectables en las células, aunque funcionalmente inactivas por estar desnaturalizadas o modificadas.

Otras teorías químicas más generales consideran el envejecimiento como el resultado de modificaciones químicas crónicas acumulativas (no enzimáticas) o como agresiones o deterioros en todas las biomoléculas ([tabla 29.2](#)). Lo mismo que la oxidación o la corrosión, la acumulación de daños con la edad afecta gradualmente a la función. Este deterioro es más patente en las proteínas de los tejidos de vida larga, como las cristalinas del cristalino y los colágenos extracelulares, que van acumulando una amplia gama de modificaciones químicas con la edad. Estas proteínas van adquiriendo un color pardo con la edad debido a la formación de numerosos compuestos conjugados que absorben en la región rojo-amarilla del espectro ([fig. 29.4](#)); en el cristalino actúan como un filtro, contribuyendo a la pérdida de la visión del color con la edad. Las cristalinas sumamente modificadas, que constituyen la proteína más importante del cristalino, precipitan gradualmente, conduciendo al desarrollo de cataratas. También hay una alteración química de la integridad del genoma, pero el daño acumulado en el ADN es más difícil de cuantificar por la eficiencia de los procesos reparativos que escinden y reparan los nucleótidos modificados. Como se señala en la [tabla 29.2](#), existen consecuencias silentes del deterioro del ADN. Este deterioro es principalmente endógeno, pero se ve favorecido por xenobióticos y factores medioambientales.

Tabla 29.2

Cambios químicos en las biomoléculas dependientes de la edad

Modificación de proteínas	Modificación y mutación del ADN	Otros
Entrecruzamientos	Oxidación	Lipofuscina
Oxidación	Despurinación	Enzimas inactivas
Desamidación	Sustituciones	
D-aspartato	Inserciones y deleciones	
Grupos carbonilo en las proteínas	Inversiones y transposiciones	
Glucoxidación		
Lipoxidación		

Las proteínas de vida larga, como las cristalinas del cristalino y los colágenos tisulares, acumulan daños con la edad. Las modificaciones y los entrecruzamientos de las proteínas son consecuencia de mecanismos no oxidativos (desaminación, racemización) u oxidativos (grupos carbonilo de las proteínas) o de reacciones de proteínas con productos de peroxidación de hidratos de carbono o de lípidos (glucoxidación, lipoxidación). El deterioro del ADN a menudo es silente, esto es, puede que no se acumulen formas modificadas de nucleótidos, pero el deterioro aumenta en forma de mutaciones secundarias a errores en la reparación.

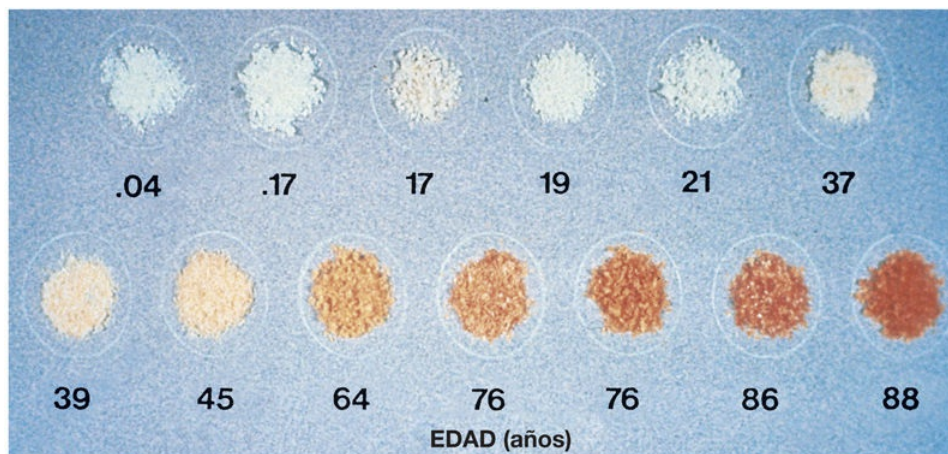


FIG. 29.4 Cambios en el cartílago costal con la edad.

El ennegrecimiento es una característica propia del envejecimiento de las proteínas, no solamente en el cristalino, que se halla expuesto a la luz solar, sino también en el colágeno de los tejidos de todo el cuerpo. Asimismo, los entrecruzamientos entre las proteínas se incrementan con el ennegrecimiento. Los entrecruzamientos contribuyen a la gradual insolubilización de las proteínas del cristalino con la edad. Los entrecruzamientos de los colágenos articulares y vasculares reducen la elasticidad de los discos intervertebrales y la distensibilidad de las paredes vasculares con la edad. Estos cambios producidos en las proteínas extracelulares son semejantes a los cambios inducidos por las reacciones de los hidratos de carbono y los lípidos con las proteínas en el proceso de cocción de los alimentos, proceso conocido como **reacción de Maillard o de ennegrecimiento (pigmentación)**. A un cierto nivel, los seres humanos se han descrito como hornos de

baja temperatura, que trabajan a 37 °C, con ciclos de cocinado largos (~75 años). Muchos productos de la reacción de Maillard detectados en la corteza del pan y en los *pretzels* se han detectado en las cristalinas y en el colágeno del ser humano, comprobándose que aumentan con la edad. (V. también el comentario sobre las complicaciones de la diabetes en el [cap. 31](#).)

Las teorías del envejecimiento de los sistemas orgánicos incorporan aspectos de las teorías anteriores. Estas teorías atribuyen el envejecimiento al fallo de sistemas integradores, como el sistema inmunitario, neurológico, endocrino o circulatorio. Aunque estas teorías no asignan una causa específica e integran las teorías biológica y química, reconocen la contribución genética y medioambiental al envejecimiento.

Teoría del envejecimiento por los radicales libres

La teoría química más aceptada es la del envejecimiento por los radicales libres

La **teoría del envejecimiento por los radicales libres** (FRTA, *free radical theory of aging*) considera el envejecimiento como el resultado de la acumulación de lesiones oxidativas en biomoléculas: ADN, ARN, proteínas, lípidos y glucoconjugados. Desde el punto de vista de la FRTA, los organismos de vida larga tienen menores índices de producción de **especies reactivas del oxígeno (ROS)** (v. [cap. 42](#)), mejores defensas antioxidantes y procesos de reparación y recambio más eficientes. Aunque es una teoría química, la FRTA no ignora la importancia que tienen la genética y la biología en la limitación de la producción de ROS, y el papel de los mecanismos antioxidantes y reparativos. También tiene coincidencias con otras teorías del envejecimiento, como la teoría del índice de vida (ya que el índice de generación de ROS se considera una función del índice total y de la magnitud del consumo de oxígeno) y también con la teoría de los enlaces cruzados (porque algunos productos de las ROS dañan las proteínas con enlaces cruzados, contribuyendo, por ejemplo, a la

disminución de la elasticidad vascular con la edad). Finalmente, y como hipótesis química, la FRTA no excluye los daños químicos acumulativos, independientes de ROS, como las reacciones de racemización y desamidación de aminoácidos, pero se centra en las ROS como la causa principal del daño y del envejecimiento.

La FRTA es respaldada por la relación inversa entre el índice metabólico basal (tasa de consumo de oxígeno por unidad de peso) y la duración de vida máxima de los mamíferos, así como por los indicios del aumento del deterioro oxidativo de las proteínas con la edad. Los grupos carbonilo proteicos, como glutámico y semialdehído del ácido aminoadípico, formados respectivamente por la desaminación oxidativa de arginina y lisina, se forman en proteínas expuestas a ROS. El nivel de estado de equilibrio de los **grupos carbonilo proteicos** en las proteínas intracelulares aumenta logarítmicamente con la edad, con una relación inversamente proporcional a la duración de la vida de las especies. El nivel de grupos carbonilo proteicos en las proteínas intracelulares es más alto en los fibroblastos de los pacientes con **progeria** (envejecimiento acelerado; p. ej., síndromes de Werner o de Hutchinson-Gilford), comparado con sujetos de edades similares. Los tejidos de ratas viejas y de seres humanos ancianos presentan concentraciones parecidas de carbonilos proteicos, lo que apoya el argumento de que ocurren cambios similares a edades avanzadas en diferentes organismos, independientemente de la duración de sus vidas.

La [figura 29.5](#) ilustra la acumulación de dos productos de oxidación de aminoácidos relativamente estables en el colágeno cutáneo humano: el **sulfóxido de metionina y la orto-tirosina**. Estos compuestos se forman por mecanismos diferentes en los que intervienen diversas ROS (v. [cap. 42](#)), y están presentes en el colágeno cutáneo en concentraciones significativamente diferentes, pero que aumentan de acuerdo con la edad. Otras modificaciones de los aminoácidos que se acumulan con la edad en el colágeno de la piel son los **productos finales de la glucoxidación avanzada y la lipoxidación avanzada (AGE/ALE, advanced glycoxidation and lipoxidation end products)**, como la N^{ϵ} -(carboximetil)lisina (CML) y la

pentosidina (fig. 29.6) y el D-aspartato.

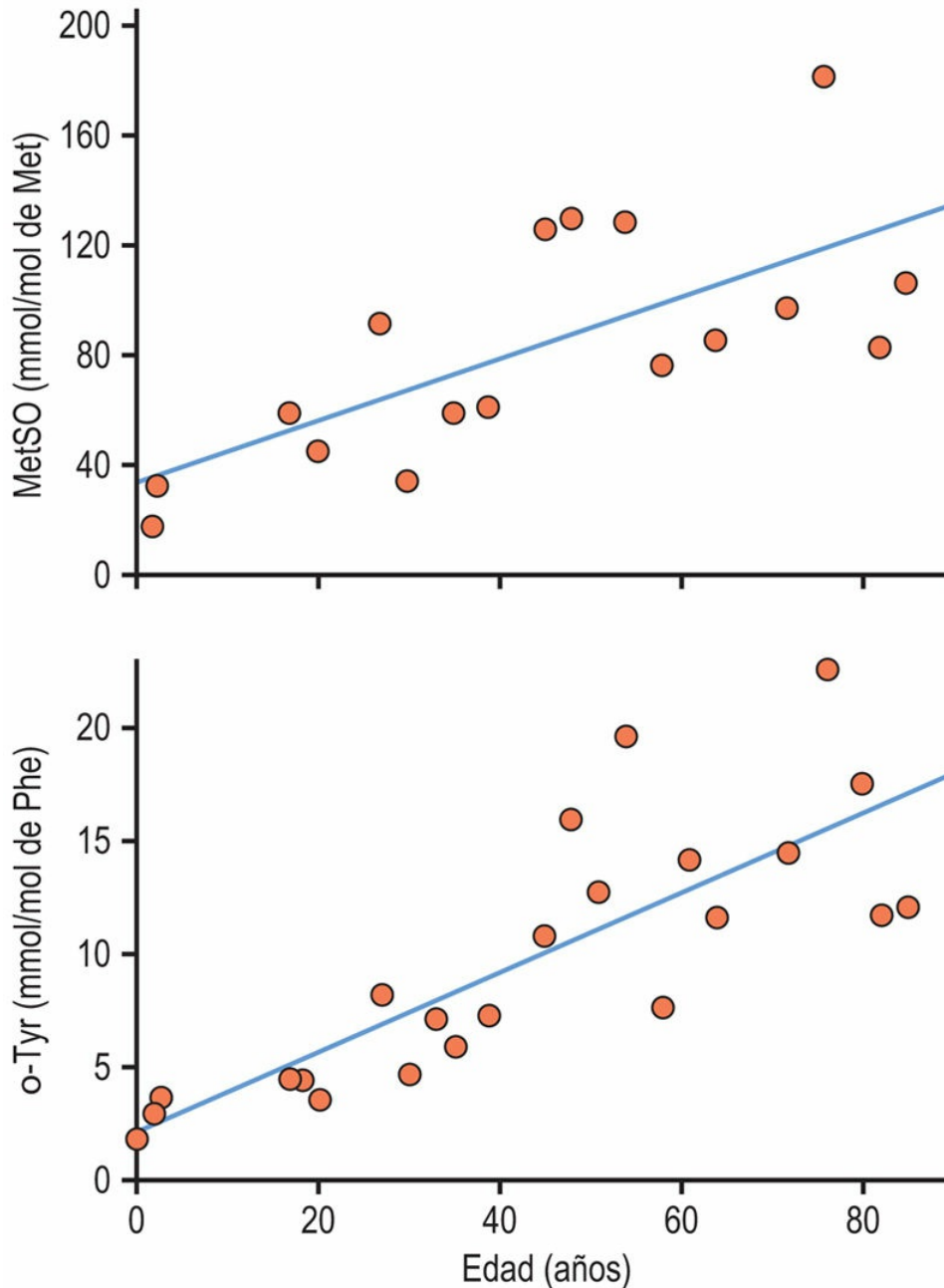


FIG. 29.5 Acumulación de productos de la oxidación de aminoácidos en el colágeno de la piel humana con la edad. La metionina se oxida a sulfóxido de metionina (MetSO) por HOCl o H₂O₂; la *orto*-tirosina (*o*-tirosina) es producto de la adición del radical hidroxilo a la fenilalanina (Phe). A pesar de que hay una diferencia de 100 veces en el índice de acumulación en el colágeno, las concentraciones de MetSO y de *o*-tirosina están estrechamente

relacionadas entre sí, lo que indica que las múltiples ROS contribuyen al daño oxidativo de las proteínas. (Adaptado de Wells-Knecht M.C. et al. [1997]: Age-dependent accumulation of ortho-tyrosine and methionine sulfoxide in human skin collagen is not increased in diabetes: Evidence against a generalized increase in oxidative stress in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 100:839-846.)

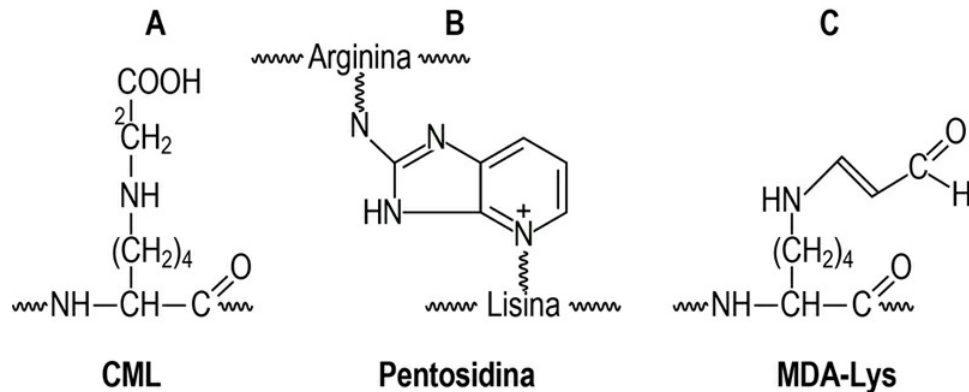


FIG. 29.6 Estructura de los principales productos finales de la glucoxidación avanzada y la lipoxidación avanzada (AGE-ALE). (A) Los AGE/ALE, N^ε-(carboximetil)lisina (CML), formados durante las reacciones de peroxidación de los lípidos y los hidratos de carbono. (B) El AGE pentosidina, un derivado de entrecruzamientos fluorescente de las proteínas. (C) El ALE, malondialdehído-lisina (MDA-Lys), un ALE reactivo que puede proseguir hasta formar enlaces cruzados aminoenimina (RNHCH=CHCH=NR) en las proteínas.



Conceptos clínicos

Progeria: envejecimiento acelerado como resultado de defectos en la reparación del ADN

Existen ciertas enfermedades genéticas que pueden tomarse como modelo de envejecimiento acelerado (progeria). Estas enfermedades monogénicas presentan muchas características del envejecimiento normal, aunque no todas; pocos pacientes con progeria padecen demencia u otras enfermedades propias de la edad, como la enfermedad de Alzheimer. Las progerias se describen a veces como una caricatura de la vejez y resultan modelos útiles para comprender

los procesos de la senectud.

Los **síndromes de Werner y Bloom** son enfermedades autosómicas recesivas causadas por la mutación de distintos genes de la ADN helicasa, que desempeñan cometidos importantes en la reparación del ADN dañado. Los pacientes con síndrome de Werner son normales durante la infancia, pero al alcanzar la primera década detienen su crecimiento. Entonces empiezan a manifestar gradualmente síntomas de vejez prematura, como aparición de canas y pérdida de cabello, adelgazamiento de la piel, desarrollo precoz de cataratas, disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes, aterosclerosis, osteoporosis y aumento del índice de cáncer. El fallecimiento suele ocurrir entre los 40 y los 50 años por enfermedad cardiovascular. En el síndrome de Werner, los fibroblastos se dividen solamente unas 20 veces en los cultivos celulares, comparado con las 60 veces que lo hacen las células normales, y tienen niveles más altos de grupos carbonilo unidos a proteínas, un indicador del aumento del estrés oxidativo.

El síndrome de Bloom se caracteriza por una mayor frecuencia de roturas cromosómicas, enanismo, fotosensibilidad y aumento de la frecuencia del cáncer y la leucemia. La muerte acostumbra a presentarse hacia los 20-30 años. La ataxia-telangiectasia, o síndrome del cromosoma frágil, se debe a un defecto en la reparación de roturas de la doble hélice del ADN y también se asocia al aumento de la pérdida de telómeros en la división celular. Está causada por un defecto en una proteína cinasa de transducción de señal y un fallo en el control del ciclo celular y de la reparación del ADN.

El **síndrome de Hutchinson-Gilford** es una variedad pediátrica grave de progeria. Los pacientes presentan muchos de los síntomas del síndrome de Werner, pero aparecen en una edad más precoz y la muerte suele ocurrir entre los 20 y los 30 años. Este síndrome está causado por un defecto en un gen de la lamina, un componente de la envoltura nuclear. El síndrome de Hutchinson-Gilford es uno de los síndromes asociados a las mutaciones de la lamina que provocan un aumento en la fragilidad nuclear y el corte y empalme aberrante del ARNm; como en el síndrome de Werner, los fibroblastos de los

cultivos celulares envejecen prematuramente. Estas enfermedades progéricas sugieren que la eficacia de los mecanismos de reparación del ADN es esencial para el crecimiento y el envejecimiento normales.

El **D-aspartato** es una modificación no oxidativa de una proteína que se forma por la racemización espontánea, dependiente de la edad, del L-aspartato, que es la forma natural del aminoácido en la proteína. El recambio más rápido del colágeno de la piel, comparado con el articular, conlleva un índice de acumulación menor con la edad de D-aspartato en el colágeno de la piel y, además, explica la diferencia de índices de acumulación de AGE/ALE en la piel comparado con el colágeno articular. Los AGE/ALE son incluso más altos en las cristalinas del cristalino, que presentan el índice de recambio más lento entre las proteínas del organismo. La **desamidación** de la asparagina y la glutamina es otra modificación química no oxidativa que aumenta en las proteínas con la edad y que se ha detectado, principalmente, en las proteínas intracelulares.

La tasa de acumulación de estas modificaciones depende del índice de renovación de los colágenos ([fig. 29.7](#)) y está acelerada por la hiperglucemia y la hiperlipidemia en la diabetes y en la aterosclerosis. Se cree que el aumento de AGE/ALE y de enlaces cruzados oxidativos de colágeno deteriora su recambio y contribuye al engrosamiento de las membranas basales con la edad. El aumento con la edad de las concentraciones de AGE/ALE en el colágeno interviene en la patogenia de las complicaciones de la diabetes y la aterosclerosis. Estos productos también aumentan conjuntamente en el cerebro en diversas enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Creutzfeldt-Jakob (prion).

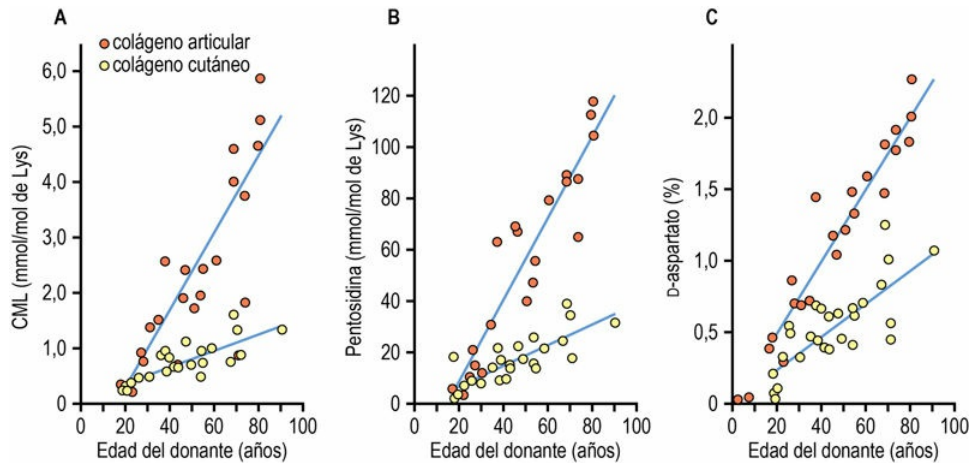


FIG. 29.7 Acumulación con la edad de productos finales de la glucoxidación avanzada y la lipoxidación avanzada (AGE/ALE) y de D-aspartato en el colágeno articular y cutáneo con la edad.

La N^{ϵ} -(carboximetil)lisina (CML) se forma mediante mecanismos oxidativos a partir de las proteínas glucosiladas o por las reacciones con las proteínas de la glucosa, del ascorbato o de los productos de peroxidación de los lípidos. El derivado fluorescente pentosidina se forma por la reacción oxidativa de la glucosa o del ascorbato con las proteínas. El D-aspartato se forma no oxidativamente en las proteínas mediante racemización de los residuos de L-aspartato en la proteína. Los valores tisulares de biomarcadores oxidativos y no oxidativos se correlacionan entre sí y las diferencias en los índices de acumulación en el colágeno articular y cutáneo son atribuibles a las diferencias que existen en los índices de recambio de estos colágenos. (Adaptado de Verzijl N. et al. [2000]: Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *Journal of Biological Chemistry*, 275:39027-39031.)

La **lipofuscina** es un pigmento poco caracterizado propio de la edad, pero al que se le considera un biomarcador característico del envejecimiento. Se acumula en forma de gránulos fluorescentes, derivados de los lisosomas, en el citoplasma de las células posmitóticas a un ritmo inversamente proporcional a la duración de vida de las especies. Se le considera como los restos acumulados no digeribles de reacciones entre peróxidos lipídicos y proteínas. Puede suponer el 10-15% del volumen de las células musculares cardíacas y de las células neuronales a edades avanzadas y su tasa de depósito en miocitos cardíacos en cultivos celulares se acelera cuando el crecimiento se realiza en condiciones hiperóxicas. En las moscas, la tasa de acumulación de lipofuscina varía directamente con la temperatura ambiente y la actividad, e inversamente con la duración

de la vida, lo que concuerda con los efectos de estas variables sobre la duración de la vida (v. [fig. 29.2B](#)).

En resumen, existen numerosas modificaciones químicas, oxidativas y no oxidativas, que se pueden acumular en las proteínas con la edad. Aunque la atención se ha centrado a menudo en la modificación de proteínas, el daño real derivado de los radicales libres y del estrés oxidativo está en el genoma; si el ADN no se repara correctamente, la célula morirá, su capacidad puede deteriorarse o los daños pueden propagarse. Los daños en el ADN no se acumulan en forma de ácidos nucleicos modificados, sino como errores químicos «silentes» de la reparación (inserciones, deleciones, sustituciones, transposiciones e inversiones de las secuencias de ADN) que afectan a la expresión y la estructura de las proteínas. Como la reparación es bastante eficiente en los seres humanos, comparada con la de otros animales, y la composición del ADN no varía con la reparación, las mutaciones en el ADN no son detectables en los tejidos mediante técnicas analíticas convencionales. Sin embargo, la presencia de pirimidinas y purinas oxidadas en la orina (v. [fig. 42.6](#)) aporta pruebas de deterioros oxidativos crónicos en el genoma.

Teorías mitocondriales del envejecimiento

El ADN mitocondrial es particularmente sensible al daño oxidativo

Las teorías mitocondriales del envejecimiento son una combinación de las teorías química y biológica, y consideran que la vejez es el resultado del deterioro químico del ADN mitocondrial (ADNmt). Las mitocondrias contienen proteínas codificadas por el ADN nuclear y por el ADN mitocondrial. Sin embargo, solo 13 proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN mitocondrial. Aunque parezca intrascendente, estas incluyen subunidades esenciales de las tres bombas de protones y de la ATP sintasa. El ADNmt es especialmente sensible a las mutaciones: las mitocondrias son las principales zonas de producción de ROS de las células (v. [fig. 42.4](#)); el

ADNmt no está protegido por un escudo de histonas, y las mitocondrias tienen una capacidad limitada de reparación del ADN.



Conceptos clínicos

Biomarcadores de estrés oxidativo y envejecimiento

Los productos finales de la glucoxidación avanzada y la lipoxidación avanzada (AGE/ALE) se forman mediante la reacción de proteínas con productos de la oxidación de hidratos de carbono y lípidos (v. fig. 29.6). Algunos compuestos, como la N^{ϵ} -(carboximetil)lisina (CML), pueden formarse a partir de carbohidratos o lípidos; otros, como la pentosidina, se forman únicamente a partir de carbohidratos, y otros, como el aducto de malondialdehído a lisina, se forman únicamente a partir de lípidos. Las fuentes de hidratos de carbono de los AGE son glucosa, ascorbato e intermediarios glucolíticos. Los ALE proceden de la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos. Los residuos de lisina, histidina y cisteína son los principales lugares de formación de AGE/ALE en las proteínas. Se han detectado más de 30 AGE/ALE diferentes en proteínas hísticas y se sabe que muchos de ellos aumentan con la edad. Los AGE/ALE son biomarcadores útiles del envejecimiento de proteínas y de su exposición a estrés oxidativo.



Conceptos clínicos

Enfermedad de Alzheimer: estrés oxidativo en la enfermedad neurodegenerativa

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de deterioro cognitivo progresivo en la senectud. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de **ovillos neurofibrilares** y placas seniles en regiones corticales del cerebro. Los ovillos se encuentran en el interior de las neuronas y son ricos en proteína τ (tau), que procede de los microtúbulos y está hiperfosforilada y poliubiquitinada. Las placas son agregados extracelulares, localizados alrededor de

depósitos amiloides, y están formadas por péptidos insolubles derivados de una familia de **proteínas precursoras de amiloides**. La EA afecta principalmente a las neuronas colinérgicas y los fármacos que inhiben la degradación de la acetilcolina en las sinapsis constituyen la base principal del tratamiento. Una estrategia similar se emplea para preservar la dopamina en las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson (esto es, inhibiendo la enzima de degradación monoaminooxidasa).

Varios estudios han demostrado que tanto los AGE como los ALE aumentan en los ovillos y las placas del cerebro de los pacientes con EA, en comparación con controles de edades equiparables. Otros indicadores del estrés oxidativo generalizado en el cerebro de la EA son el aumento de los grupos carbonilo en proteínas, la nitrotirosina y la 8-OH-desoxiguanosina, detectado por métodos inmunohistoquímicos. La proteína amiloide es tóxica para las neuronas en los cultivos celulares y parece provocar respuestas inflamatorias en las células gliales. En el cerebro de pacientes con EA también se pueden detectar histológicamente cantidades significativas de óxido férrico reductor activo, que es un catalizador de las reacciones de Fenton (v. cap. 42), que se pueden eliminar de forma reversible (*in vitro*) con quelantes, como la desferrioxamina (el hierro del hemo es resistente al tratamiento, lo que indicaría que el hierro es hierro libre y en potencia catalíticamente activo para la generación de ROS a través de reacciones Fenton). Según estos y otros datos, el estrés oxidativo está implicado sin duda en el desarrollo y la progresión de la EA, y se está evaluando la eficacia clínica de quelantes para el tratamiento de la EA.



Conceptos avanzados

Envejecimiento del sistema circulatorio

Con la edad aumentan el espesor y los entrecruzamientos de la **matriz extracelular** de la aorta y de las grandes arterias, todo lo cual contribuye a reducir la elasticidad y la capacidad del endotelio para dilatar los vasos sanguíneos en respuesta a estímulos físicos y

químicos. Estos cambios son naturales con la edad, aunque no existan patologías, pero los individuos más ancianos pueden presentar un incremento del riesgo cardiovascular. Los AGE y ALE están implicados en los entrecruzamientos de la matriz extracelular vascular, que explicarían el aumento de los entrecruzamientos en la diabetes y la dislipemia ajustado a la edad. Los incrementos en los AGE/ALE y los entrecruzamientos proteicos también intervienen en la alteración de las propiedades de filtración de la membrana basal del glomérulo renal en la diabetes.

Las **enfermedades mitocondriales** abarcan habitualmente defectos del metabolismo energético, como el complejo de la piruvato deshidrogenasa, la piruvato carboxilasa, los complejos del transporte electrónico, la ATP sintasa y las enzimas de la biosíntesis de ubiquinonas. Estos defectos pueden estar causados por mutaciones en el ADN nuclear y mitocondrial, pero el ADNmt sufre muchas más mutaciones que el ADN nuclear. Estos defectos con frecuencia originan la acumulación de ácido láctico por alteración de la fosforilación oxidativa y pueden causar la muerte celular, especialmente en el músculo esquelético (miopatías), el músculo cardíaco (miocardiopatías) y el sistema nervioso central (encefalopatías), y todas ellas tienen una alta dependencia del metabolismo oxidativo. El número de mitocondrias y las múltiples copias del genoma mitocondrial de la célula pueden proporcionar alguna protección contra la disfunción mitocondrial resultante de una mutación, pero la pérdida de mitocondrias plenamente funcionales, y a veces del número de mitocondrias, es un rasgo característico del envejecimiento.

Modelos genéticos del aumento de la esperanza de vida

El efecto de la genética sobre la longevidad se aprecia fácilmente en los modelos animales

La longevidad de diferentes cepas de ratones, por ejemplo, puede variar más del doble, y también hay diferencias significativas en la longevidad de los ratones machos y hembras de la misma cepa criados en condiciones idénticas. Determinadas carencias hormonales o defectos en sus receptores o en sus vías de señalización posteriores a su unión al receptor ejercen un efecto notable sobre la esperanza de vida de los ratones. Los efectos más intensos se aprecian en los ratones enanos Ames y Snell. Estos ratones tienen diferentes defectos hipofisarios que provocan una secreción insignificante de hormona del crecimiento (GH) (estimula la secreción de IGF-1 por el hígado), hormona estimulante del tiroides y prolactina (v. [cap. 27](#)). Su peso corporal está reducido en un 35% cuando son adultos jóvenes y su esperanza de vida máxima aumenta en un 45% respecto a sus compañeros de camada, aunque, extrañamente, se vuelven obesos con la edad. Efectos similares sobre la longevidad y el peso se observan en ratones con defectos en la GH o en los receptores de la IGF-1 o en la transducción de la señal. Muchas de estas cepas son frágiles: los ratones enanos Ames y Snell son hipotiroideos, hipoglucémicos e hipoinsulinémicos y tienen una temperatura corporal baja; tienen deteriorada su capacidad reproductiva y son más propensos a infecciones, aparte de precisar condiciones de crianza especiales para mantener su temperatura corporal, pero viven más tiempo. El tratamiento del hipotiroidismo en los ratones enanos Snell conseguía restablecer la longevidad hasta valores prácticamente normales, mientras que la hipofisectomía en ratas jóvenes incrementaba la longevidad máxima en un 15-20%. Así pues, tres hormonas con efectos notables sobre el metabolismo y el crecimiento (**hormona del**

crecimiento, IGF-1 [e insulina] y tiroxina) también ejercen efectos importantes sobre la longevidad.



Conceptos avanzados

Telómeros: un reloj del envejecimiento

Los **telómeros** son las secuencias repetitivas de los extremos del ADN cromosómico, generalmente miles de copias de secuencias cortas de ADN repetitivo, altamente redundante, TTAGGG en seres humanos (v. cap. 20). La ADN polimerasa requiere un molde de doble hebra para la replicación; los cebadores de ARN del extremo 5' del molde sirven para iniciar la síntesis del ADN. Sin embargo, en los extremos de los cromosomas, la síntesis de ADN está restringida porque no existen secuencias más allá para la fijación de la ADN primasa. Por consiguiente, cada replicación de cromosomas resultará en un acortamiento del cromosoma. La telomerasa es una transcriptasa inversa que contiene un ARN con una secuencia complementaria al telómero de ADN. Su función es mantener la longitud de los telómeros en el extremo 3' de los cromosomas. La telomerasa se encuentra en los tejidos fetales, en las células germinales adultas y en las células tumorales, pero las células somáticas de los organismos pluricelulares carecen de actividad telomerasa. Esto ha conducido a la hipótesis de que el acortamiento del telómero puede contribuir al límite de Hayflick y también de esta forma al envejecimiento de los organismos pluricelulares. El aumento de la expresión de telomerasa en las células humanas produce telómeros elongados y aumenta la longevidad de las células al menos en 20 duplicaciones. Las células de los individuos con enfermedades de envejecimiento prematuro (progeria) también tienen telómeros cortos. Por el contrario, las células del cáncer, que son inmortales, expresan actividad de telomerasa activa. Todas estas observaciones sugieren que la disminución de la longitud de los telómeros está asociada con la senectud celular y el envejecimiento. El ratón *knockout*, en el que el gen de la telomerasa se ha eliminado, tiene cromosomas que han perdido los telómeros. Estos ratones tienen índices altos de

alteraciones cromosómicas y aneuploidías. La enfermedad, conocida como disqueratosis congénita autosómica, contiene una mutación en el locus de la telomerasa, que resulta en una incapacidad para que las células somáticas reconstruyan sus telómeros y, consecuentemente, en la pérdida de médula hematopoyética y de epidermis. Esta enfermedad tiene muchas características propias del envejecimiento acelerado.



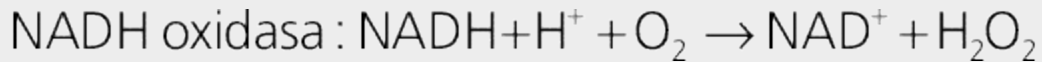
Conceptos avanzados

Envejecimiento del músculo: deterioro del ADN mitocondrial

La edad avanzada se caracteriza por un declive generalizado de la masa del músculo esquelético (**sarcopenia**) y de su fuerza, como resultado del descenso tanto del número de motoneuronas como del número y tamaño de miofibrillas. La pérdida de fibras se acompaña de un aumento del tejido conjuntivo fibroso intersticial y de la reducción de la densidad de capilares, con limitación de la irrigación sanguínea. El descenso de la masa muscular y de la fuerza contribuye a debilitar y aumentar el riesgo de mortalidad. La pérdida de masa muscular esquelética puede contribuir, asimismo, a la intolerancia a la glucosa propia de los ancianos como resultado de la disminución de masa de tejido apta para captar la glucosa de la sangre.

Uno de los cambios más importantes en la bioquímica del músculo que aparece con la edad es el aumento del número de células musculares con mitocondrias deficientes en citocromo oxidasa, que limita la capacidad de trabajo del músculo. Al volverse las mitocondrias menos eficaces en la oxidación de NADH se reducen más y la acumulación de ubiquinona parcialmente reducida (semiquinona) promueve la reducción del oxígeno molecular, lo que conduce a un aumento en la producción de superóxidos en las mitocondrias más viejas (v. cap. 42). En estas condiciones, cuando se dificulta la fosforilación oxidativa, las células generan ATP mediante

glucólisis. El NADH también se oxida fuera de la mitocondria por la acción de las NADH oxidasas de la membrana plasmática, que producen peróxido de hidrógeno, pero no ATP.



Estos cambios se observan en el músculo cardíaco y esquelético y parecen ser el resultado de delecciones aleatorias importantes en el ADN mitocondrial (25-75% del ADNmt total), que se amplifican posteriormente mediante expansión clonal, dando lugar a atrofia y destrucción de fibras. La fuerza de una fibra muscular es la de su unión más débil, de manera que zonas pequeñas con pérdida de fibras pueden afectar a la capacidad total del músculo.

Afortunadamente, la sarcopenia se puede retrasar y revertir parcialmente mediante ejercicios de resistencia, lo que recalca la importancia de insistir en la práctica regular de ejercicio en las personas mayores.

El determinante genético de la longevidad más importante en los seres humanos es el sexo; las mujeres viven un 5-7% más que los varones. La genética es responsable de un 20-50% de la varianza restante de la longevidad media; el otro 50-80% se atribuye al entorno y a variaciones del desarrollo al azar. Se calculó (en el año 2008) que hay al menos 30 genes con efectos significativos sobre la esperanza de vida del ser humano. El mestizaje de la población de seres humanos y las numerosas combinaciones alélicas de estos genes pueden oscurecer los efectos en cepas de gusanos o de roedores endogámicas. Sin embargo, hay un artículo reciente en el que se menciona que los judíos askenazíes que viven más de 95 años tienen una frecuencia mayor de mutaciones en el gen para el receptor de la IGF-1 (IGF-1R). Hay otros genes y productos génicos que se asocian a un aumento de la longevidad en los seres humanos (p. ej., variantes de la ApoE, ApoC3 y CETP). Sin embargo, parece que estos genes aumentan la esperanza de vida media, probablemente a través de la modulación de los

efectos cardiovasculares del colesterol de la dieta, más que por un aumento en la esperanza de vida máxima.

Intervenciones antienvjecimiento: qué funciona y qué no

Suplementos antioxidantes

Los suplementos antioxidantes pueden mejorar la salud, pero no aumentan la esperanza de vida

Según la teoría de la FRTA, parece razonable especular que la administración suplementaria de antioxidantes debería tener un efecto sobre la longevidad. No obstante, de hecho no existe ningún indicio riguroso ni reproducible experimentalmente que demuestre que los complementos antioxidantes tengan efecto alguno sobre la esperanza de vida máxima de los seres humanos ni de otros vertebrados.

Asimismo, los complementos antioxidantes, muchos de los cuales incluyen vitaminas, pueden mejorar la salud, especialmente en los sujetos con deficiencias vitamínicas. Por ello, los efectos de los tratamientos antioxidantes sobre la longevidad media (y sobre la salud) no son inesperados. El hecho de que no puedan alargar la vida máxima se puede deber a la existencia de numerosos mecanismos en la producción y control de los radicales libres y en la inhibición o reparación del daño ocasionado en las biomoléculas. Muchos de esos procesos dependen de la actividad de las enzimas que desintoxican las ROS o regeneran los antioxidantes endógenos. Estas enzimas, como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa (v. [cap. 42](#)), se inducen en respuesta al estrés oxidativo y pueden ser reprimidas en períodos de estrés oxidativo bajo. Así pues, el cuerpo humano puede responder para mantener el balance homeostático entre las fuerzas prooxidantes y las antioxidantes (v. [fig. 42.2](#)), aunando esfuerzos para intensificar las defensas antioxidantes. Esta respuesta puede ser esencial para mantener, por ejemplo, la efectividad de la actividad bactericida durante el estallido respiratorio que acompaña a la fagocitosis.

Restricción calórica

La restricción calórica es el único régimen conocido para prolongar la longevidad en los animales

La restricción calórica (RC) es el único procedimiento que amplía la longevidad máxima en varias especies, como mamíferos, peces, moscas, gusanos y levaduras. La reducción de la ingesta de calorías totales es la característica esencial de esta intervención, es decir, los efectos beneficiosos sobre la duración de la vida se observan cuando la RC se aplica con independencia de la composición de la dieta, si bien la aplicación precoz y prolongada causa los efectos más llamativos. Tal como muestra la [figura 29.8](#), la RC consigue un aumento significativo tanto de la esperanza de vida media como de la máxima en las ratas de laboratorio, equivalente a una longevidad máxima humana de casi 180 años. Las ratas sometidas a restricción calórica tienen menos fibras musculares con carencia de citocromo oxidasa y disminuyen los niveles de deleciones en el ADN mitocondrial muscular. Igualmente, las ratas con RC muestran niveles bajos de genes inducibles para la desintoxicación hepática, la reparación del ADN y la respuesta al estrés oxidativo, lo que sugiere una menor cantidad de estrés oxidativo y deterioro de las proteínas y del ADN durante la restricción calórica.

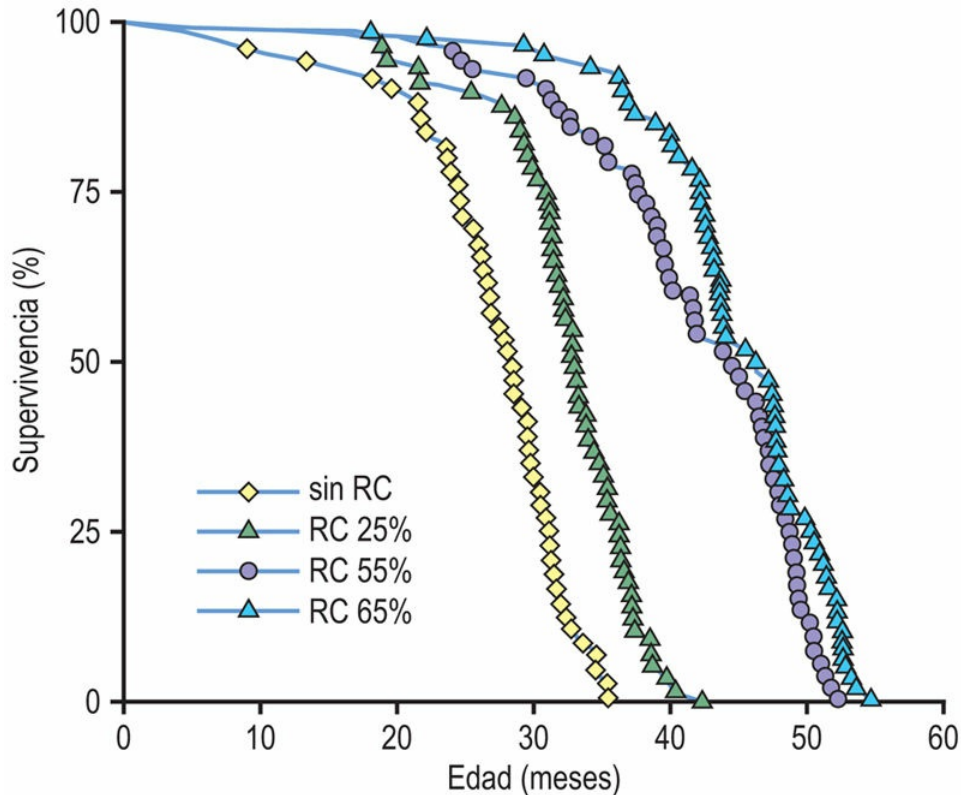


FIG. 29.8 La restricción de calorías (RC) prolonga la longevidad de los ratones.

El grupo sin restricción calórica (sin RC) recibía el alimento a voluntad. Otros grupos sufrieron restricciones del 25%, 55% y 65% de la dieta a voluntad, comenzando a la edad de 1 mes. (Adaptado de Weindruch R. et al. [1986]: Retardation of aging in mice by dietary restriction. *Journal of Nutrition*, 116:651-654.)

La RC también retrasa el inicio de una amplia gama de enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer

La RC es el régimen preventivo más potente y de más amplio espectro anticancerígeno en los roedores. Se ha argumentado que la ampliación de la esperanza de vida máxima mediante RC se logra retrasando el inicio del cáncer (fig. 29.9). Los animales con vidas más largas son más eficientes en la protección de su genoma y, por tanto, en el retraso del cáncer, pero la RC puede limitar los daños aún más, preservando la integridad del genoma y conduciendo a una longevidad más notable. Aunque la RC no se ha probado en los seres humanos, se sabe que la obesidad, en el extremo opuesto del espectro del peso, es un estado

proinflamatorio y constituye un factor de riesgo de cáncer en los seres humanos.

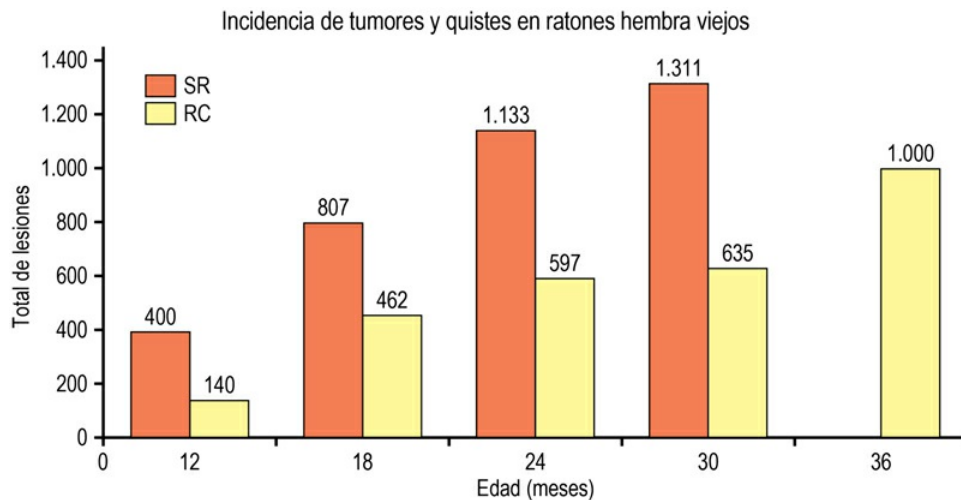


FIG. 29.9 Efecto de la restricción de calorías (RC) en el desarrollo de tumores en los ratones.

Más de 1.000 ratones de cuatro genotipos diferentes, la mitad hembras y la mitad machos, se dividieron en dos grupos: unos alimentados sin restricciones (SR) y los otros con el 60% de ingesta calórica recibida por el grupo control, pero con una cantidad comparable de vitaminas, minerales y micronutrientes. Se sacrificaron las cohortes de animales en momentos concretos y se midieron las lesiones totales (tumores más quistes). A los 24 meses, el 51% de los ratones SR y el 13% de los RC tenían tumores. Obsérvese la ausencia de tumores en los ratones control (SR) a los 36 meses: todos los ratones control han muerto. La RC prolongó la longevidad media y máxima de los ratones y retrasó, asimismo, la aparición de cáncer. (Adaptado de Bronson R.T. & Lipman R.D. [1991]: Reduction in rate of occurrence of age related lesions in dietary restricted laboratory mice. *Growth, Development and Aging*, 55:169-184.)

En los experimentos de RC ha sido difícil diferenciar los efectos que la restricción alimentaria promueve en el gasto energético (tasa de vida) de los efectos que la restricción alimentaria ocasiona en el peso corporal o en la masa de tejido adiposo. Los ratones FIRKO (*fat insulin receptor knockout*) muestran un descenso de la masa corporal del 15-25%, debido en gran parte a una disminución del 50% de grasa. Sin embargo, estos ratones consumen la misma cantidad de alimento diariamente que controles de la misma camada (en realidad

consumían más que los animales control cuando se normalizó su peso corporal). Presentan también un incremento del 20% de la duración de la vida, lo que sugiere que la disminución de la masa o la grasa corporal es más importante que la ingesta de calorías en la determinación del potencial de vida máximo. En otro estudio, la sobreexpresión de la enzima gluconeogénica PEPCK en el músculo esquelético daba lugar a ratones más flacos, con 50% de la masa corporal y 10% de la masa grasa, comparado con los controles. Estos ratones eran siete veces más activos y comían un 60% más que los ratones control, pero vivían más y tenían una vida reproductiva más prolongada. En conjunto, parece que el descenso en el peso corporal o en la adiposidad durante la RC, más que la disminución del consumo de alimentos, es lo que tiene más efecto sobre la prolongación de la esperanza de vida. Una de las consecuencias generales de estos experimentos dietéticos y genéticos es que la eficiencia mitocondrial, cuantificada como tasas de producción de ROS/ATP menores, parece ser un determinante importante de la longevidad.



Conceptos avanzados

Sirtuinas: reguladores y mediadores de la información silente acerca de los efectos de la restricción calórica

Las **sirtuinas** son una familia de desacetilasas proteicas dependientes del NAD⁺; se han detectado diferentes isoenzimas en el núcleo y en los compartimentos citosólico y mitocondrial. Las sirtuinas actúan sobre una amplia gama de sustratos proteicos, como histonas, enzimas reguladoras y sistemas de reparación del ADN, y estimulan la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo.

Originariamente se demostró que las sirtuinas prolongaban la vida de las levaduras, *C. elegans* y *Drosophila*. La expresión de la sirtuina está aumentada en el tejido muscular y adiposo durante la restricción calórica en los ratones; su sobreexpresión imita los efectos de la restricción calórica sobre la esperanza de vida del ratón, y su eliminación bloquea la extensión de la esperanza de vida en los

ratones. Desde un punto de vista mecánico, el incremento en el cociente NAD^+/NADH observado durante la restricción calórica parece inducir la expresión de la sirtuina y proporciona además un incremento de sustrato, el NAD^+ . Las sirtuinas son inducidas en los eucariotas por moléculas pequeñas, como **resveratrol** y quercetina, estimulando el interés en el desarrollo de estrategias farmacéuticas para prolongar la esperanza de vida.

Se han llevado a cabo estudios sobre RC en especies de primates de larga vida desde finales de la década de 1980. Estos estudios han demostrado que los primates sometidos a RC son más activos y tienen una apariencia más joven; muestran una mejor sensibilidad a la insulina y tienen perfiles de lípidos plasmáticos mejores, junto con una disminución del riesgo de diabetes; presentan una salud cardiovascular y renal global mejor; experimentan menos sarcopenia y atrofia cerebral asociadas al envejecimiento, y tienen un riesgo de cáncer menor que los animales de su misma edad alimentados con normalidad. Sin embargo, la confirmación de la ampliación de la esperanza de vida sigue siendo débil y controvertida (fig. 29.10). Incluso aunque pudiera demostrarse que la RC prolonga la esperanza de vida en los monos, es poco probable que los seres humanos puedan adoptar el control dietético estricto imprescindible para este régimen. Sin embargo, se han observado mejoras en la salud en estudios a corto plazo con seres humanos (esto es, mejoras de la glucemia en ayunas, la sensibilidad a la insulina y el perfil de lípidos plasmáticos, así como una disminución de la presión arterial, en comparación con los controles equiparables). La comprensión de los mecanismos biológicos de los efectos de la restricción calórica puede ayudar al establecimiento de estrategias alternativas que mimeticen la restricción calórica y quizás prolonguen la esperanza de vida en los seres humanos.



FIG. 29.10 Efectos de la restricción calórica en los primates

El animal de la izquierda se crió con restricción calórica, mientras que el de la derecha se crió con una dieta normal. Un estudio de la Universidad de Wisconsin concluyó en 2009 que la restricción calórica prolonga la vida de los monos rhesus, mientras que otro estudio realizado en 2012 por los National Institutes of Health de Estados Unidos, también con monos rhesus, llegó a la conclusión de que no se producía ningún efecto. Los estudios con otras especies de primates aún están en marcha, por lo que no se ha resuelto por completo esta hipótesis; sin embargo, queda claro en todos los estudios que la restricción calórica produce un fenotipo más sano, con un menor número de enfermedades asociadas a la edad y menor riesgo de cáncer. (Con autorización de los National Institutes of Health.)

Aprendizaje activo

1. Comentar la naturaleza de los grupos carbonilo en las proteínas y de la lipofuscina y su relevancia en el envejecimiento.
2. Describir la importancia relativa del deterioro químico de las proteínas y el ADN durante el envejecimiento.
3. Revisar la bibliografía reciente de los modelos genéticos de ratones en el estudio del envejecimiento en los mamíferos y comentar la relación que existe en el ratón entre índice de

crecimiento, obesidad, restricción calórica y envejecimiento.

4. Se ha identificado casi una docena de genes que, cuando mutan, prolongan la esperanza de vida de algunos animales. ¿Por qué se preservan los genes de tipo salvaje en el conjunto de genes?
5. Comentar las pruebas de que la restricción calórica prolonga la esperanza de vida media, sana y máxima de los primates.

Resumen

- El envejecimiento se caracteriza por el declive gradual de la capacidad de los sistemas fisiológicos, que con el tiempo conduce al fallo de algún sistema esencial y, finalmente, a la muerte.
- Desde el punto de vista bioquímico, el envejecimiento sería el resultado de modificaciones químicas crónicas de toda clase de biomoléculas.
- Según la teoría de los radicales libres, las ROS serían las principales culpables, que causarían alteraciones en la secuencia del ADN (mutaciones) y en la estructura de las proteínas. La longevidad se logra desarrollando sistemas eficientes para limitar y reparar los daños químicos.
- Hasta ahora la restricción calórica es el único mecanismo de aplicación amplia para retrasar el envejecimiento y prolongar la duración media y máxima de la vida de las especies, con buena salud.
- El efecto de la restricción calórica parece deberse en parte a que inhibe la producción de ROS y limita el daño de las biomoléculas, retrasando numerosas alteraciones propias del envejecimiento, como el cáncer. Se ha identificado el posible papel de las sirtuinas como posibles mediadores de los efectos de la restricción calórica.

Lecturas recomendadas

- Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852:1209–1218.
- Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: Lessons from mice and reprogrammed cells. *Disease Models and Mechanisms*. 2016;9:719–735.
- Carvalho AN, Firuzi O, Gama MJ, et al. Oxidative stress and antioxidants in neurological diseases: Is there still hope? *Current Drug Targets*. 2017;18:705–718.
- da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging: Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*. 2016;29:90–112.
- Michan S. Calorie restriction and NAD/sirtuin counteract the hallmarks of aging. *Frontiers in Bioscience, Landmark Edition*. 2014;19:1300–1319.
- Most J, Tosti V, Redman LM, et al. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Research Reviews*. 2017;39:36–45: doi:10.1016/j.arr.2016.08.005.
- Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;85:250–258.
- Reeg S, Grune T. Protein oxidation in aging: Does it play a role in aging progression? *Antioxidants and Redox Signaling*. 2015;23:239–255.

Páginas web de interés

Recursos y enlaces sobre el envejecimiento:

<http://www.pathguy.com/lectures/aging.htm>

<http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>

Restricción calórica: <http://www.crsociety.org>

Restricción calórica y longevidad en primates:

<http://www.iflscience.com/health-and-medicine/caloric-restriction-increases-lifespan-monkeys/>

Progeria: <http://www.progeriaresearch.org/index.html>

Abreviaturas

ADNmt ADN mitocondrial

AGE Producto final de la glucoxidación avanzada

ALE Producto final de la lipoxidación avanzada

ApoC3 Apolipoproteína C3

ApoE Apolipoproteína E

CETP Proteína de transferencia de ésteres de colesterol

CML N^ε-(carboximetil)lisina

EA Enfermedad de Alzheimer

FIRKO Receptor *knockout* de insulina del tejido adiposo (grasa)

FRTA Teoría de los radicales libres del envejecimiento

GH Hormona del crecimiento

IGF Factor de crecimiento similar a la insulina

MetSO Sulfóxido de metionina

***o*-Tyr** *Orto*-tirosina

PEVM Potencial de esperanza de vida máximo

RC Restricción calórica

ROS Especies reactivas del oxígeno

SECCIÓN 6

Combustibles, nutrientes y minerales

Capítulo 30: Digestión y absorción de nutrientes: el tracto gastrointestinal

Capítulo 31: Homeostasis de la glucosa y metabolismo del combustible: diabetes mellitus

Capítulo 32: Nutrientes y dietas

Capítulo 33: Metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

CAPÍTULO 30

Digestión y absorción de nutrientes: el tracto gastrointestinal

Marek H. Dominiczak

Matthew Priest

Resumen

En este capítulo se describe la digestión y la absorción de las principales clases de nutrientes: hidratos de carbono, grasas y proteínas. Describimos la función del tracto gastrointestinal (GI) y de los órganos asociados, así como los procesos relacionados con la digestión, como la masticación, la hidratación, la motilidad intestinal, la hidrólisis ácida en el estómago y la contribución de la secreción de la bilis y la del páncreas exocrino, así como los procesos que ocurren en el yeyuno, el íleon y el colon. Comentamos la gestión de los líquidos en el tracto GI y sus sistemas de transporte iónico. Profundizamos en la digestión enzimática de los polisacáridos y oligosacáridos (facilitada por la amilasa, las disacaridasas y las endosacaridasas), de los triacilgliceroles (lipasas) y de las proteínas (pepsina, tripsina, quimiotripsina, endopeptidasas, exopeptidasas, aminopeptidasas y carboxipeptidasas)

Palabras clave

Diarrea

Digestión de hidratos de carbono

Digestión de las grasas

Disacaridasas

Lipasas

Malabsorción

Maldigestión

Peptidasas

Proteasas

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir las etapas de la digestión.
- Exponer los mecanismos implicados en la absorción de nutrientes.
- Detallar el cometido de las enzimas digestivas.
- Explicar la digestión de las principales clases de nutrientes: hidratos de carbono, proteínas y

grasas.

- Identificar los compuestos que provienen de la digestión de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas y que se transforman en sustratos del metabolismo posterior.
-

Introducción

Todos los organismos necesitan fuentes de energía y otros materiales que permitan su funcionamiento y crecimiento. Su supervivencia depende de su capacidad para extraer y asimilar estos recursos a partir de los alimentos ingeridos. El tracto gastrointestinal (GI) y los órganos asociados funcionalmente a este son responsables de la digestión y la absorción de los alimentos. El epitelio intestinal y las uniones estrechas entre los enterocitos constituyen la barrera más importante entre el organismo y su medio externo. Esta barrera tiene funciones de absorción y secreción selectivas y también puede convertirse en el escenario de la respuesta inmunitaria (o autoinmunitaria).

La **digestión** es el proceso por el que el alimento se descompone en componentes lo suficientemente simples para ser absorbidos en el intestino. La **absorción** es la captación de los productos de la digestión por parte de las células intestinales (enterocitos) desde la luz intestinal y su posterior liberación a la sangre o la linfa. La digestión y la absorción de los nutrientes están estrechamente relacionadas y están reguladas por el sistema nervioso, hormonas y factores paracrinos. La presencia física de partículas de alimentos en el tracto GI también estimula dichos procesos.

Otras funciones esenciales del tracto GI son la absorción y la secreción de iones como sodio, cloruro potásico y bicarbonato, así como la absorción de agua. Por tanto, numerosos problemas clínicos asociados a la digestión y la absorción están íntimamente relacionados con trastornos hidroelectrolíticos (v. [cap. 35](#)).

Los trastornos de la digestión y la absorción dan lugar a síndromes de maldigestión y de malabsorción, respectivamente. La **maldigestión** indica un deterioro en la descomposición de los nutrientes hasta sus productos absorbibles. La **malabsorción** es un defecto de los procesos de absorción, captación y transporte de nutrientes (digeridos adecuadamente).

Los síntomas y signos clínicos fundamentales de la malabsorción

y/o la maldigestión son **diarrea, esteatorrea** (presencia de un exceso de grasas en las deposiciones) y **pérdida de peso**. Los niños pueden presentar **fallo de medro**. La diarrea aguda se asocia a menudo al riesgo de deshidratación y agotamiento rápido de electrolitos, mientras que la diarrea crónica se asocia a malnutrición progresiva. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015), la patología diarreica supone a nivel mundial la octava causa de mortalidad en todo el mundo (v. Lecturas recomendadas). La malabsorción y la maldigestión también pueden ser consecuencia de intervenciones quirúrgicas como una gastrectomía, una resección de intestino delgado o una colectomía.

La función global del tracto GI es descomponer los alimentos en componentes que puedan absorberse y ser utilizados por el cuerpo (fig. 30.1), excretando a continuación los materiales no absorbibles. Los diferentes segmentos anatómicos del tracto GI desempeñan funciones relacionadas con la digestión y la absorción:

- La boca, el estómago y el duodeno se encargan del proceso inicial de la mezcla del alimento ingerido y de iniciar la digestión.
- En el duodeno, las secreciones biliares y pancreáticas acceden a través del colédoco.
- El intestino delgado es la principal zona digestiva: en el yeyuno continúa el proceso digestivo y empieza el proceso de absorción, que continúa en el íleon.
- El intestino grueso (ciego, colon y recto; principalmente el colon) está implicado en la reabsorción y secreción de agua y electrolitos.

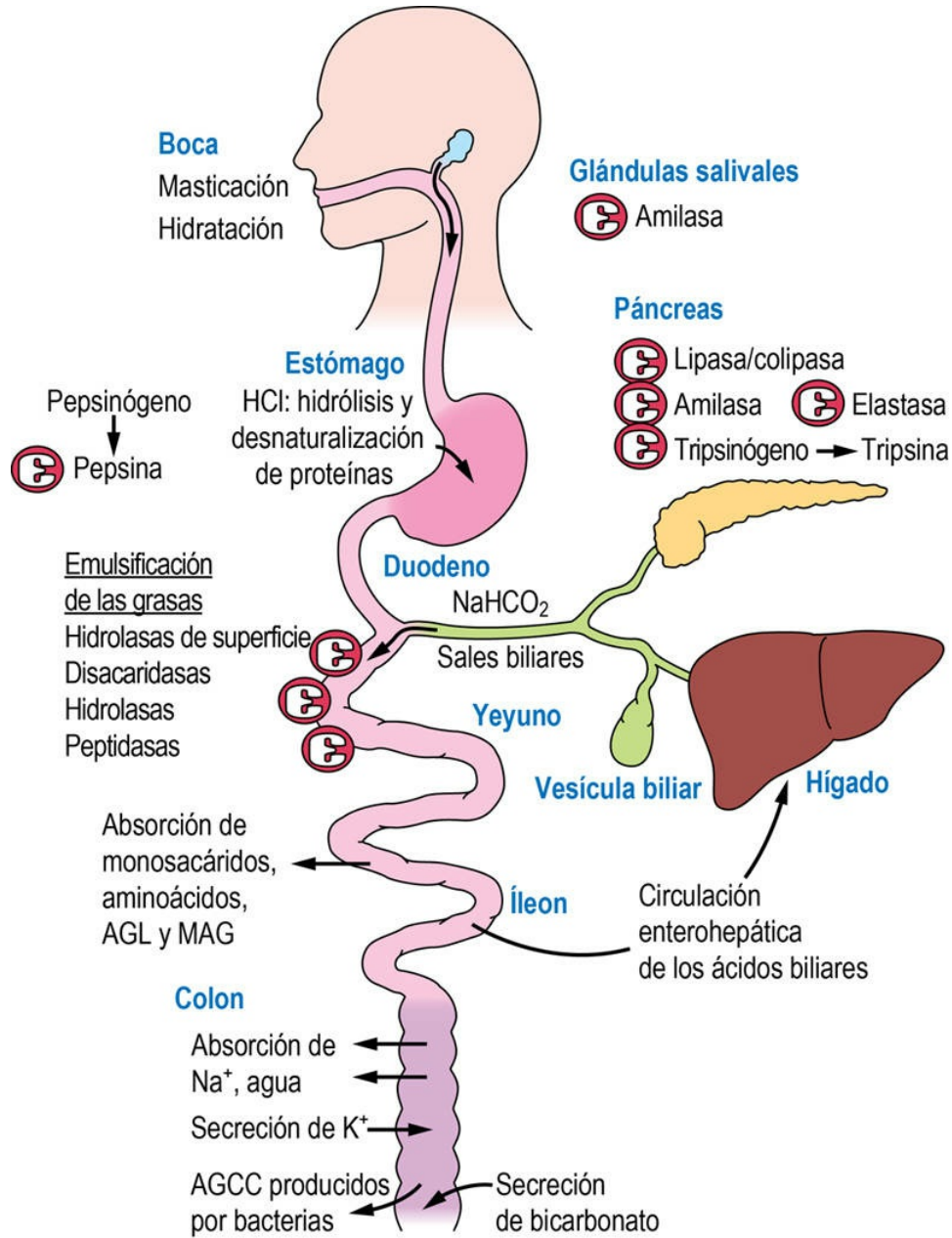


FIG. 30.1 El tracto gastrointestinal (GI).

La digestión y absorción de nutrientes requiere la función integrada de diversos órganos. La mezcla de los alimentos y el inicio de la digestión tienen lugar en la boca y en el estómago. El proceso de absorción se inicia en el yeyuno. Sin embargo, la mayoría de nutrientes se absorbe en el íleon. El intestino grueso interviene en la absorción de agua y electrolitos, y participa en la recirculación de los ácidos biliares al hígado. Por el tracto GI pasa un gran volumen de líquido (aproximadamente 10 l) cada día. AGL, ácidos grasos libres.

Gestión del agua y los electrolitos en el tracto gastrointestinal

La gestión del agua y los electrolitos en el tracto gastrointestinal es una de sus funciones principales

La gestión del agua y los electrolitos en el tracto GI es una de sus funciones principales, y no solo consta de su absorción y secreción, sino también del mantenimiento del volumen celular, influyendo en la proliferación y diferenciación de las células, así como en la apoptosis y la carcinogénesis.

En el tracto GI se secreta y se reabsorbe un gran volumen de líquido

Cada día entran y salen del tracto GI cerca de 10 litros de líquido. A lo largo de un día se secreta un litro de saliva, la cual contiene electrolitos, proteínas y moco. Las secreciones intestinales contabilizan al día cerca de 7 litros, aparte de los 2 litros de agua que se ingieren al día por término medio. La mayor parte de este líquido se reabsorbe en el intestino delgado. El colon es particularmente activo en la reabsorción, ya que es capaz de absorber alrededor del 90% del líquido que fluye por su interior, y en condiciones normales solamente se excretan por las heces entre 150 y 250 ml de agua.

Los electrolitos son secretados por las glándulas salivales, el estómago y el páncreas

En el tracto GI tienen lugar diversos procesos secretores. Las glándulas salivales, el estómago y el páncreas secretan enzimas digestivas en forma de zimógenos inactivos. En el estómago se segregan hidrogeniones. La secreción de bicarbonato tiene lugar por todo el tracto GI, pero en mayor cantidad en el jugo pancreático. La secreción de potasio ocurre predominantemente en el colon y está regulada por la aldosterona.

El deterioro de la función intestinal condiciona la aparición de trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos potencialmente graves

Las enfermedades del tracto GI y la resección quirúrgica de grandes segmentos del intestino delgado y grueso conllevan un aumento del riesgo de graves trastornos hidroelectrolíticos. Antes de que se conociese el tratamiento del cólera, una persona con una diarrea fulminante causada por *Vibrio cholerae* podía morir de deshidratación en pocas horas. La acidosis grave secundaria a la pérdida de bicarbonato también puede caracterizar a la patología intestinal (v. [cap. 36](#)).



Conceptos clínicos

Causas de pérdidas hidroelectrolíticas desde el tracto gastrointestinal

Los **vómitos** prolongados provocan la pérdida de agua y de iones de hidrógeno y cloruro, y una pérdida adicional de potasio debida a los mecanismos compensadores del organismo. La **diarrea** puede deberse a un aumento de la secreción intestinal secundario, por ejemplo, a inflamación o bien ser causada por malabsorción de nutrientes. Una diarrea grave que provoque la pérdida de contenido intestinal alcalino puede dar lugar a deshidratación y acidosis metabólica. También puede provocar la pérdida de sodio, potasio y otros minerales. Los pacientes con síndrome de intestino corto secundario a una resección extensa del intestino delgado (p. ej., en la enfermedad de Crohn) pueden desarrollar problemas graves del equilibrio hídrico secundarios a la incapacidad para reabsorber agua.

Mecanismos del transporte de agua y electrolitos en el intestino

La ATPasa de sodio y potasio es la fuerza que impulsa

los procesos de transporte en los enterocitos

Los enterocitos poseen una batería de transportadores y de canales iónicos (fig. 30.2). La ATPasa de sodio y potasio, que se describe con más detalle en el capítulo 35, se localiza en la membrana basolateral (el «lado sanguíneo») y transporta sodio hacia el exterior celular intercambiándolo por potasio (3 iones de Na^+ por cada 2 iones de K^+). De este modo, se genera un gradiente de concentración de sodio que hiperpolariza la membrana, aumentando el potencial negativo intracelular e impulsando los sistemas de transporte pasivo (y, de este modo, el transporte iónico transcelular). Además, el transporte de sodio (y de cloruro) se acompaña del transporte pasivo de agua, que es tanto paracelular, a través de las uniones estrechas, como transcelular, mediante transportadores de agua de membrana, las acuaporinas.

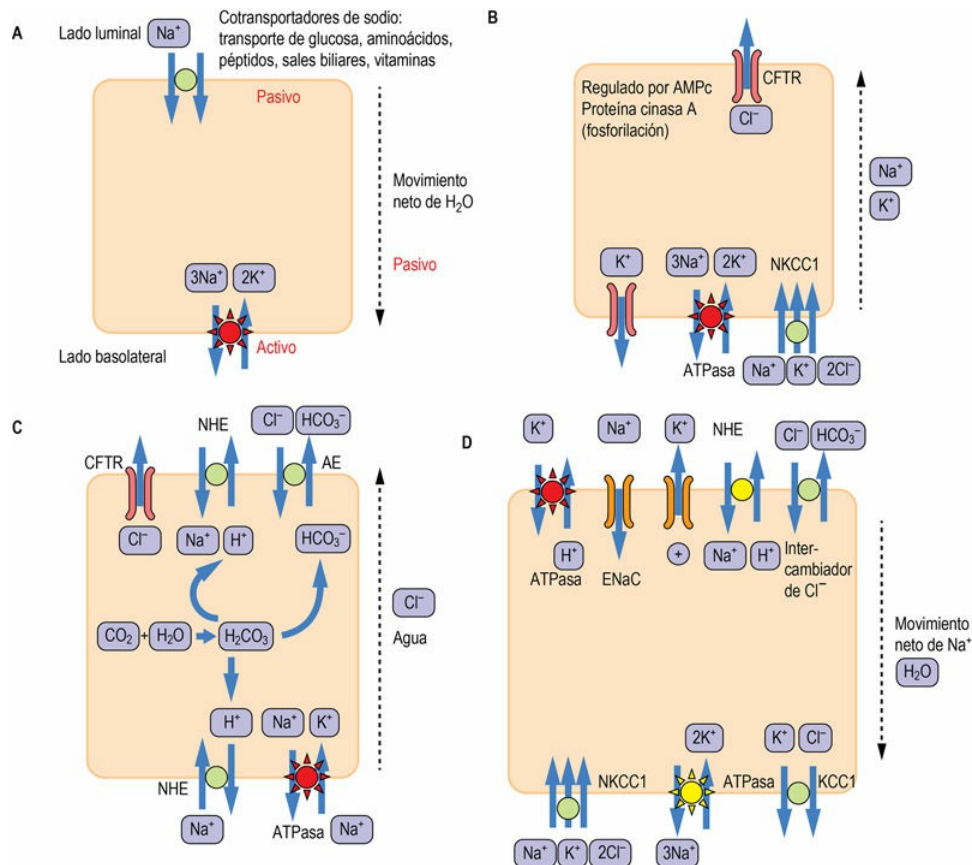


FIG. 30.2 Sistemas de transporte de electrolitos intestinal.

(A) Los cotransportadores de sodio transportan una amplia gama de sustratos, como glucosa. La Na^+/K^+ -ATPasa localizada en la membrana basolateral genera una concentración intracelular baja de sodio y, por lo tanto, un gradiente notable entre la concentración de sodio extracelular e intracelular. (B) El transportador CFTR secreta cloruro y está regulado por la cascada de señalización AMPc-PKA. El sodio y el potasio también pueden ser segregados como contraiones. Obsérvese el canal de «fuga» de potasio en la membrana basolateral. El transportador NKCC1 suministra cloruro a la célula. (C) Absorción de sodio electroneutra y secreción de bicarbonato. (D) Absorción de sodio electrogénica y secreción de potasio en el colon distal. Los transportadores marcados en **amarillo** están regulados por la **aldosterona** en el colon distal. Véanse los detalles en el texto. CFTR, regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística; NHE, intercambiador de sodio e hidrógeno; ENaC, canal de sodio epitelial; AE, intercambiador aniónico (intercambiador de cloruro y bicarbonato); NKCC1, cotransportador de Na^+ , K^+ , Cl^- ; KCC1, cotransportador de K^+ , Cl^- .

Los cotransportadores de sodio representan un modo de transporte intestinal frecuente

Los cotransportadores de sodio transportan este ion junto con otra molécula (v. [fig. 30.2A](#)). Por ejemplo, la glucosa se absorbe junto con el sodio gracias al cotransportador de sodio y glucosa en la membrana luminal conocido como transportador 1 de sodio/glucosa (**SGLT-1**, *Sodium/Glucose Linked Transport-1*). Posteriormente, la glucosa llega al plasma a través de la membrana basolateral gracias al transportador **GLUT-2**. El descubrimiento del nexo entre el transporte intestinal del sodio y la glucosa ha tenido consecuencias clínicas enormes. Durante la epidemia de cólera en Manila a finales de la década de 1960, los investigadores observaron que los pacientes que habían sufrido deshidratación por la diarrea no absorbían bien el cloruro sódico oral durante los intentos de rehidratación por vía oral. Sin embargo, la absorción de agua y electrolitos mejoraba cuando también se les administraba glucosa. Esta observación condujo a la formulación de la **solución de rehidratación oral de la OMS**, que más tarde salvó la vida de millones de niños afectados por cuadros diarreicos graves en todo el mundo (v. [Lecturas recomendadas](#)).

Otros modos de transporte de sodio son el transporte electroneutro y el electrogénico

El transporte de sodio electroneutro se lleva a cabo a través de un intercambiador de sodio e hidrógeno (NHE), combinado habitualmente con transporte de cloruro a través de un intercambiador de cloruro y bicarbonato conocido como intercambiador AE (v. [fig. 30.2C](#)). Los intercambiadores están presentes tanto en la membrana luminal como en la basolateral. Este tipo de transporte es responsable de la mayor parte de la reabsorción del cloruro sódico en el colon.

La absorción electrogénica del sodio se produce a través de los canales de sodio epiteliales (ENaC, conocidos también como canales de sodio sensibles a amilorida), presentes en el lado luminal del epitelio (v. [fig. 30.2D](#)). Los ENaC están regulados por la aldosterona y tienen una especial relevancia en el colon distal. La absorción de Na^+ se acompaña de Cl^- a través de un canal para el cloruro. La aldosterona también regula al alza la Na^+/K^+ -ATPasa.

Transporte de cloruro: regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

La secreción luminal de cloruro se produce a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (v. [fig. 30.2B](#)), que es un canal iónico de membrana compuesto por un solo polipéptido. También está presente en los epitelios de los pulmones y las glándulas sudoríparas. Su función está controlada por la cascada de señalización de la proteína G-AMPC-proteína cinasa A (PKA) (v. [cap. 25](#)). Como el CFTR es activado por el AMPC, la secreción de cloruro puede activarse por la prostaglandina E_2 (PGE_2), la serotonina, la toxina del cólera y la enterotoxina termoestable de *Escherichia coli*. Por otra parte, las mutaciones con pérdida funcional del CFTR son la causa de la **fibrosis quística**, en la cual el transporte de cloruro está alterado o inhibido. El CFTR desempeña además una función reguladora, de manera que su fosforilación inhibe al intercambiador NHE, disminuyendo de este modo la absorción de

sodio. Merece la pena señalar que el CFTR también es capaz de transportar cloruro en el sentido opuesto, facilitando la reabsorción de este ion.

La captación de Cl^- basolateral se produce a través de un cotransportador de Na^+ , K^+ y Cl^- (conocido como NKCC1) y a través de intercambiadores de cloruro y bicarbonato.



Conceptos clínicos

Fibrosis quística

La fibrosis quística, un trastorno autosómico recesivo monogénico, conlleva la inhibición del transporte de cloruro debido a la ausencia del CFTR. Diferentes mutaciones del gen *CFTR* pueden provocar la ausencia completa del transportador o el deterioro de su funcionalidad.

La prevalencia de la fibrosis quística es de 1 por cada 3.000 nacidos vivos en EE.UU. y en el norte de Europa. En Estados Unidos, la fibrosis quística es la causa más importante de **malabsorción**. Se manifiesta predominantemente en la infancia. Los principales problemas son respiratorios. La secreción de cloruro está disminuida y la reabsorción de Na^+ está acelerada, lo que provoca disminución de la hidratación de las secreciones epiteliales. En el aparato respiratorio se produce una **disminución de la hidratación del moco de las vías respiratorias**, con lo que se dificulta su aclaramiento, con el consiguiente aumento del riesgo de infecciones bacterianas. Los problemas gastrointestinales consisten en **íleo meconial** y **obstrucción intestinal**. La ausencia de CFTR también afecta al funcionamiento del intercambiador de cloruro y bicarbonato (y, por tanto, de la secreción pasiva de Na^+) en el páncreas, con lo que se altera la función endocrina y exocrina. El espesamiento de las secreciones biliares puede ser causa de **cirrosis biliar** focal y de **colecistitis crónica**. También hay deterioro de la secreción de moco en las criptas colónicas, con aumento de la reabsorción de Na^+ a través de los canales de sodio y de los transportadores de Na^+/K^+ .

La absorción y secreción de potasio en el colon está facilitada por diversos canales de potasio

La absorción del potasio está mediada por las **H⁺/K⁺-ATPasas** presentes en la membrana luminal. Por otra parte, el transporte de potasio basolateral se realiza a través de canales de potasio y del cotransportador de K⁺ y Cl⁻ (**KCC1**). Para hiperpolarizar la membrana con el fin de establecer una fuerza impulsora para el transportador ENaC se necesitan tanto los canales de K⁺ basolaterales como los luminales. La secreción de potasio a través de los canales de K⁺ luminales discurre de forma paralela a la secreción de Cl⁻ a través del CFTR y es estimulada igualmente por AMPc, GMPc y la proteína cinasa C (PKC). La expresión de los canales de K⁺ luminales también es estimulada por la aldosterona y los glucocorticoides.

La reabsorción de los ácidos grasos de cadena corta ocurre junto con la secreción de bicarbonato

En el colon se reabsorben ácidos grasos de cadena corta (AGCC) procedentes de la fermentación bacteriana de fibra, y esto se combina con la secreción de bicarbonato, la cual se produce usando intercambiadores aniónicos AGCC/HCO₃⁻ o Cl⁻/HCO₃⁻.

Las acuaporinas controlan la reabsorción de agua en el colon

La reabsorción de agua en el colon está mediada por canales iónicos denominados acuaporinas (AQP) (v. [cap. 35](#)). Las AQP1, 3 y 4 se localizan en la membrana basolateral y la AQP8 en la membrana luminal.

El pH de las secreciones intestinales es variable

La concentración de hidrogeniones es sumamente variable entre las diferentes porciones del tracto GI. Esto facilita el proceso digestivo y también es importante para la protección de los tejidos subyacentes del estómago e intestinos. La saliva segregada en la boca es alcalina

por el bicarbonato que contiene. Por otra parte, el contenido del estómago es muy ácido, pero el moco que protege sus paredes es alcalino. De este modo, mientras que las células parietales gástricas secretan grandes cantidades de hidrogeniones, principalmente a través de la acción de la H^+/K^+ -ATPasa luminal, las células de la superficie del estómago secretan moco que contiene bicarbonato empleando el intercambiador Cl^-/HCO_3^- . El contenido ácido del estómago es neutralizado por las secreciones pancreáticas muy alcalinas cuando entra en el duodeno.

Componentes de la digestión

La **masticación** desmenuza los alimentos, mientras que la adición de saliva en la boca comienza el proceso digestivo y actúa como lubricante para facilitar la deglución. El alimento pasa entonces al esófago mediante un proceso impulsado por el reflejo esofágico. A medida que se traslada al **estómago**, el alimento se va degradando en partículas más pequeñas. La presencia del material digerido dispara el peristaltismo, lo cual ayuda aún más a mezclar los alimentos, además de estimular las secreciones digestivas. Los estímulos principales del peristaltismo están mediados a través del sistema nervioso parasimpático. La absorción de los nutrientes depende del ritmo del tránsito, de modo que un aumento en la motilidad puede condicionar la aparición de un tránsito inapropiadamente rápido y por tanto de malabsorción.

El estómago y el intestino están revestidos de epitelio, el cual posee una superficie invaginada que aumenta notablemente su área de absorción. El **intestino delgado** está revestido de enterocitos dispuestos en las **vellosidades** intestinales y, asimismo, cada célula contiene **microvellosidades**. La superficie total de absorción del intestino es de aproximadamente 250 m², casi como la de una pista de baloncesto junior. La **enfermedad celíaca** (enteropatía sensible al gluten) provoca la inflamación del intestino delgado y la atrofia de las vellosidades, reduciendo significativamente el área de absorción, con la consiguiente malabsorción.



Conceptos avanzados

Función digestiva del estómago

La pared mucosa del estómago está compuesta por diferentes células que desempeñan distintas funciones digestivas. Las células denominadas principales o parietales secretan **pepsinógeno**, un precursor de la **pepsina**. El pepsinógeno se activa a pepsina en el

entorno ácido de la luz gástrica. Las células parietales generan **hidrogeniones** gracias a la acción de la anhidrasa carbónica, bombeándolos a continuación hacia la luz mediante una bomba de protones dependiente del ATP en la membrana luminal. La secreción de H^+ depende de la salida paralela de K^+ a través del canal de potasio luminal.

La actividad de la célula parietal se estimula por la **histamina** que actúa sobre los receptores H_2 y producida por las células secretoras de histamina. La hormona **gastrina** es secretada por las células G mediante la estimulación de la entrada de alimento en el estómago. Las células gástricas secretan también **factor intrínseco (FI)**, que facilita la absorción de vitamina B_{12} en el intestino (v. cap. 7). Por último, pero no por eso menos importante, las células epiteliales secretan moco alcalino, que protege al revestimiento gástrico de los efectos de los potentes ácidos.

Los daños del revestimiento del estómago o el duodeno provocan la aparición de **úlceras**; en la mayoría de los casos esto se asocia a infección gástrica por *Helicobacter pylori*. El tratamiento de los síntomas asociados a la secreción ácida, como la **dispepsia** o el **reflujo gastroesofágico**, puede lograrse mediante la administración de **antiácidos**, que simplemente neutralizan el pH, con **antagonistas H_2** (p. ej., cimetidina o ranitidina), que impiden la liberación de histamina, o con **inhibidores de la bomba de protones** (p. ej., omeprazol), que bloquean la secreción de H^+ desde las células parietales. El tratamiento de *H. pylori* combinando la supresión de ácido y la administración de antibióticos logrará normalmente la cicatrización de la úlcera.

La digestión consiste en una serie ordenada de procesos

En el transcurso de la digestión, los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos contenidos en los alimentos se degradan a productos que puedan absorberse. Parte del material ingerido, como hidratos de carbono complejos de origen vegetal, no puede ser digerido y

constituye la fibra.

El proceso de la digestión se caracteriza por una serie de etapas que ocurren de forma secuencial, permitiendo la contribución del contenido de líquido, el pH, sustancias emulsionantes y enzimas. Esto, a su vez, exige la acción secretora concertada desde las glándulas salivales, el hígado y la vesícula biliar, el páncreas y la mucosa intestinal. En la [figura 30.1](#) se esquematizan los procesos implicados, que pueden resumirse de la manera siguiente:

- Lubricación y homogeneización del alimento con líquidos segregados por las glándulas del tracto intestinal.
- Secreción de enzimas que descomponen las macromoléculas en una mezcla de oligómeros, dímeros y monómeros.
- Secreción de iones de hidrógeno y bicarbonato en diferentes partes del tracto GI para optimizar las condiciones para la hidrólisis enzimática.
- Secreción de ácidos biliares para emulsificar los lípidos de la dieta, facilitando la hidrólisis enzimática y la absorción.
- Hidrólisis adicional de oligómeros y dímeros mediante enzimas ligadas a la superficie de la membrana.
- Captación específica del material digerido a los enterocitos y, de ahí, a la sangre o linfa.
- Reciclado de los ácidos biliares y absorción de los AGCC producidos por bacterias del colon.
- Reabsorción de agua y electrolitos.

Hay una reserva funcional considerable en todos los aspectos de la digestión y la absorción

Debe haber una alteración considerable estructural o funcional para que se manifiesten los signos y síntomas de maldigestión o malabsorción GI. Las pérdidas funcionales menores pueden pasar inadvertidas, permitiendo que progrese la enfermedad durante algún tiempo antes de que se diagnostique. Por ejemplo, la enfermedad pancreática se manifiesta solo cuando se ha destruido más del 90% de la función pancreática. Cada uno de los órganos que participa en la

digestión y la absorción tiene la capacidad de aumentar su actividad varias veces en respuesta a estímulos específicos; esto se añade a su capacidad de reserva.

Obsérvese también que la digestión de un nutriente concreto tiene lugar en puntos diferentes del tracto GI. Los lípidos, los hidratos de carbono y las proteínas pueden digerirse en numerosos puntos a lo largo del aparato digestivo. Por dicho motivo, es poco probable que la alteración de los mecanismos digestivos en un único punto provoque la incapacidad completa para digerir un grupo de nutrientes (fig. 30.3).

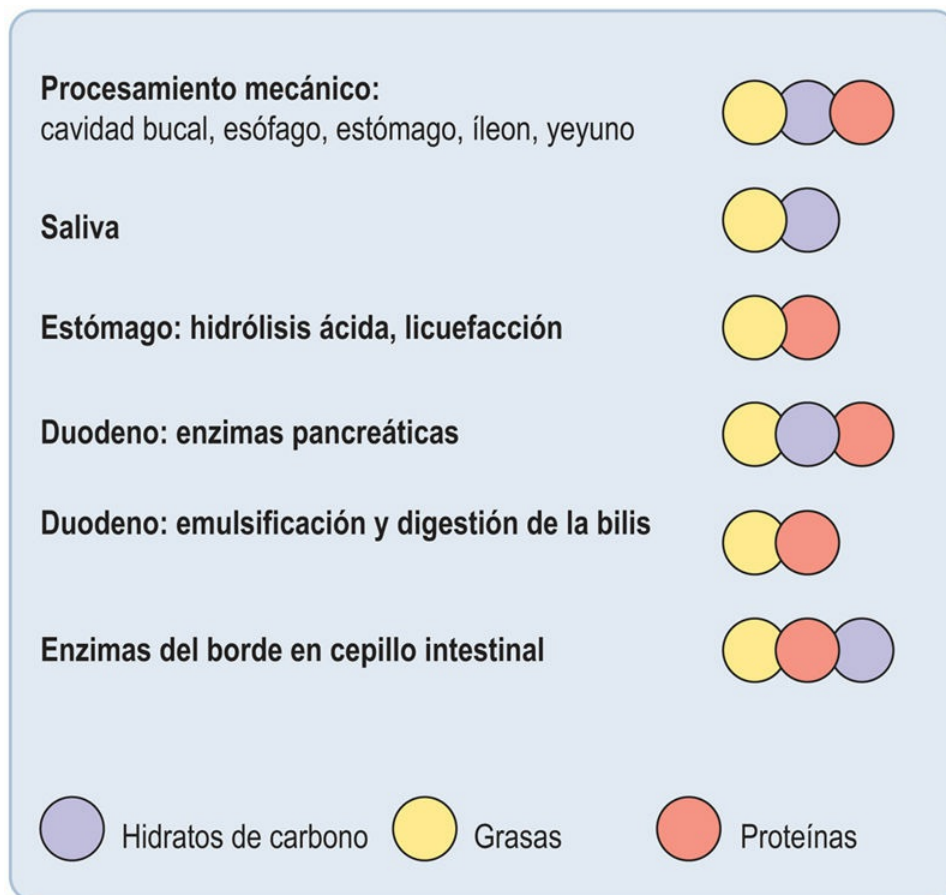


FIG. 30.3 Digestión como proceso multiorgánico.

Dado que cada uno de los principales grupos de nutrientes (hidratos de carbono, proteínas, lípidos) sufre digestión en varios puntos, hay una capacidad de repuesto considerable y de adaptabilidad del sistema.

Además, el tracto GI puede adaptarse a la pérdida de función de un órgano constitutivo concreto. Por ejemplo, si se extirpa quirúrgicamente el estómago, el páncreas y el intestino delgado pueden compensar la pérdida total de la digestión gástrica. Por otra parte, en la enfermedad pancreática, las lipasas linguales pueden compensar parcialmente cierta pérdida de la producción de lipasas pancreáticas.

Enzimas digestivas y zimógenos

La mayoría de las enzimas digestivas se segregan como precursores inactivos

A excepción de la amilasa salival y las lipasas linguales (asociadas a la lengua y, por tanto, orales), las enzimas digestivas se segregan en la luz intestinal como precursores inactivos llamados zimógenos (v. [cap. 6](#)). El proceso de secreción de las enzimas digestivas es similar en las glándulas salivales, la mucosa gástrica y el páncreas. Estos órganos contienen células especializadas para la síntesis, almacenamiento y transporte de gránulos de zimógenos a la superficie celular y, de ahí, a la luz intestinal. Estas secreciones se denominan **exocrinas** (esto es, «segregadas al exterior»), en oposición a la secreción endocrina de las hormonas.

Las enzimas que intervienen en la digestión proteica (proteasas) y de grasas (lipasa: fosfolipasa A₂) se sintetizan como zimógenos inactivos y se activan solo al liberarse a la luz intestinal. Una vez que adquieren su forma activa, en general estas enzimas pueden activar sus propios precursores. La activación de sus precursores puede iniciarse también por un cambio en el pH (p. ej., el pepsinógeno se convierte en pepsina en el estómago a un pH por debajo de 4,0) o por la acción de enteropeptidasas específicas ligadas a la membrana de la mucosa del duodeno (v. [fig. 30.1](#)).

Todas las enzimas digestivas son hidrolasas

Los productos de la hidrólisis son oligómeros, dímeros y monómeros

de la macromolécula original. Así, los hidratos de carbono se hidrolizan a una mezcla de disacáridos y monosacáridos. Las proteínas se fragmentan en una mezcla de dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos. Sin embargo, los lípidos se fragmentan en una mezcla de ácidos grasos (AG), glicerol y monoacilgliceroles y diacilgliceroles (fig. 30.4).

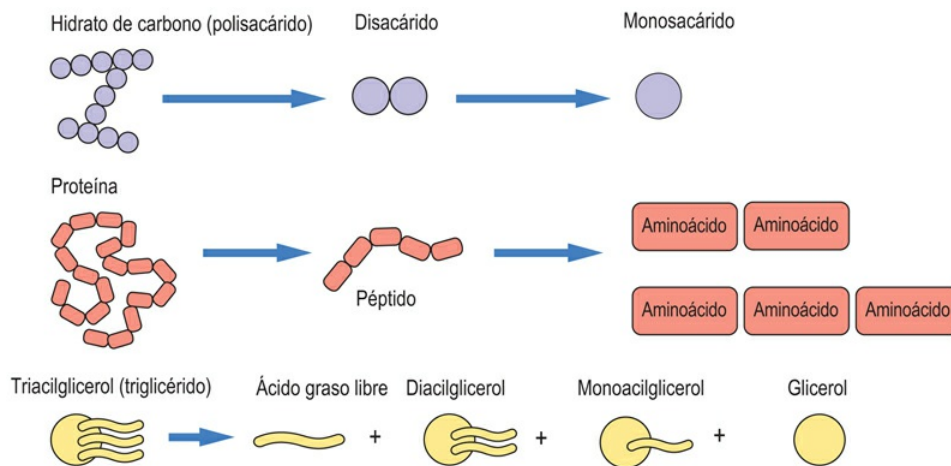


FIG. 30.4 Digestión de polímeros de la dieta

El denominador común entre la gestión de los diferentes grupos de nutrientes es la degradación de los polímeros en monómeros. De este modo, los polisacáridos son digeridos para producir disacáridos y monosacáridos, y las proteínas, para producir sus componentes aminoácidos. Las grasas (predominantemente triacilgliceroles) se digieren para producir diacilgliceroles y monoacilgliceroles.

Digestión y absorción de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbono de la dieta penetran en el tracto GI como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos

Los hidratos de carbono de la dieta consisten fundamentalmente en almidones vegetales y animales (polisacáridos), los disacáridos sacarosa y lactosa, y monosacáridos (fig. 30.5). Los **monosacáridos** son glucosa, fructosa y galactosa, que se encuentran en la dieta o se generan por digestión de disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, la lactosa es un **disacárido** que procede principalmente de los productos lácteos y se hidroliza a los monosacáridos glucosa y galactosa por la lactasa y la β -galactosidasa. Estos monómeros de azúcar pueden absorberse posteriormente desde el tracto GI.

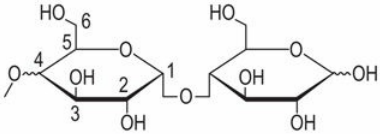
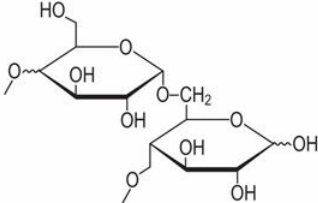
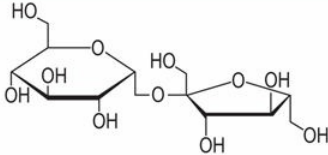
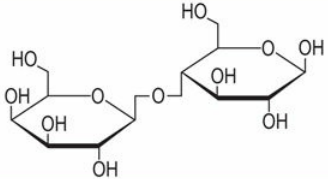
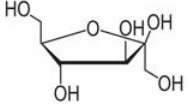
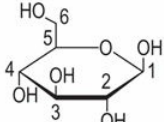
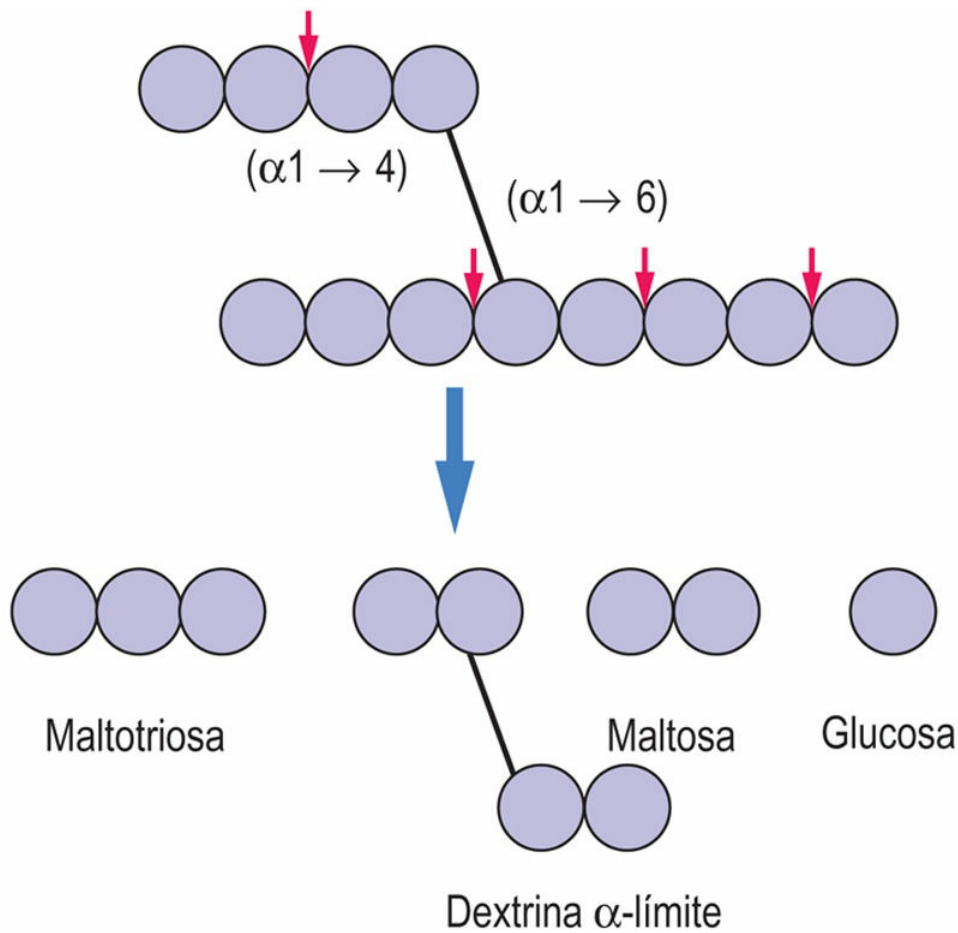
Hidrato de carbono	Fuente alimenticia	Estructura
Almidón (amilosa) [vegetal]	Patatas, arroz, pan, cebollas	
Amilopectina (glucógeno) [vegetal, animal]	Patatas, arroz, pan, músculo, hígado	
Sacarosa	Postres, dulces, azúcar	
Lactosa	Leche	
Fructosa	Frutas, miel	
Glucosa	Frutas, miel	

FIG. 30.5 Principales hidratos de carbono de la dieta. El almidón y la amilopectina son polisacáridos. Solo se muestran 2 moléculas del componente azúcar de cada uno para ilustrar sus relaciones intermoleculares. La sacarosa y la lactosa son los disacáridos más comunes, y la fructosa y la glucosa, los monosacáridos más comunes. Consúltense la molécula de glucosa en la fila más baja para ver la numeración estándar de los átomos de carbono.

Los disacáridos y los polisacáridos requieren una escisión hidrolítica en monosacáridos antes de la absorción

Los disacáridos son descompuestos por disacaridasas ligadas a la

membrana que se encuentran en la superficie de la mucosa intestinal. El almidón y el glucógeno requieren una capacidad hidrolítica adicional de la amilasa que se encuentra en las secreciones de las glándulas salivales y pancreáticas (fig. 30.6).



↓ Puntos de escisión

FIG. 30.6 Escisión hidrolítica de los polisacáridos. Los polisacáridos y los disacáridos son digeridos mediante hidrólisis enzimática. Las flechas muestran los puntos de escisión y el tipo de enlace hidrolizado. Obsérvese que la dextrina α -límite aún contiene los dos enlaces α -1,4 y α -1,6.

El almidón es un polisacárido vegetal y el glucógeno es su equivalente animal. Ambos contienen una mezcla de cadenas lineales

de moléculas de glucosa unidas por enlaces glucosídicos α -1,4 (amilosa) y por cadenas ramificadas de glucosa con uniones α -1,6 (amilopectina). El glucógeno tiene una estructura bastante más ramificada que el almidón. La digestión de estos polisacáridos está favorecida por endosacaridasas y amilasas.

Los productos de la hidrólisis del almidón son el disacárido maltosa, el trisacárido maltotriosa y una unidad ramificada denominada dextrina α -límite. Estos productos siguen siendo hidrolizados por enzimas ligadas a los enterocitos para la formación final del monosacárido glucosa (fig. 30.7A).

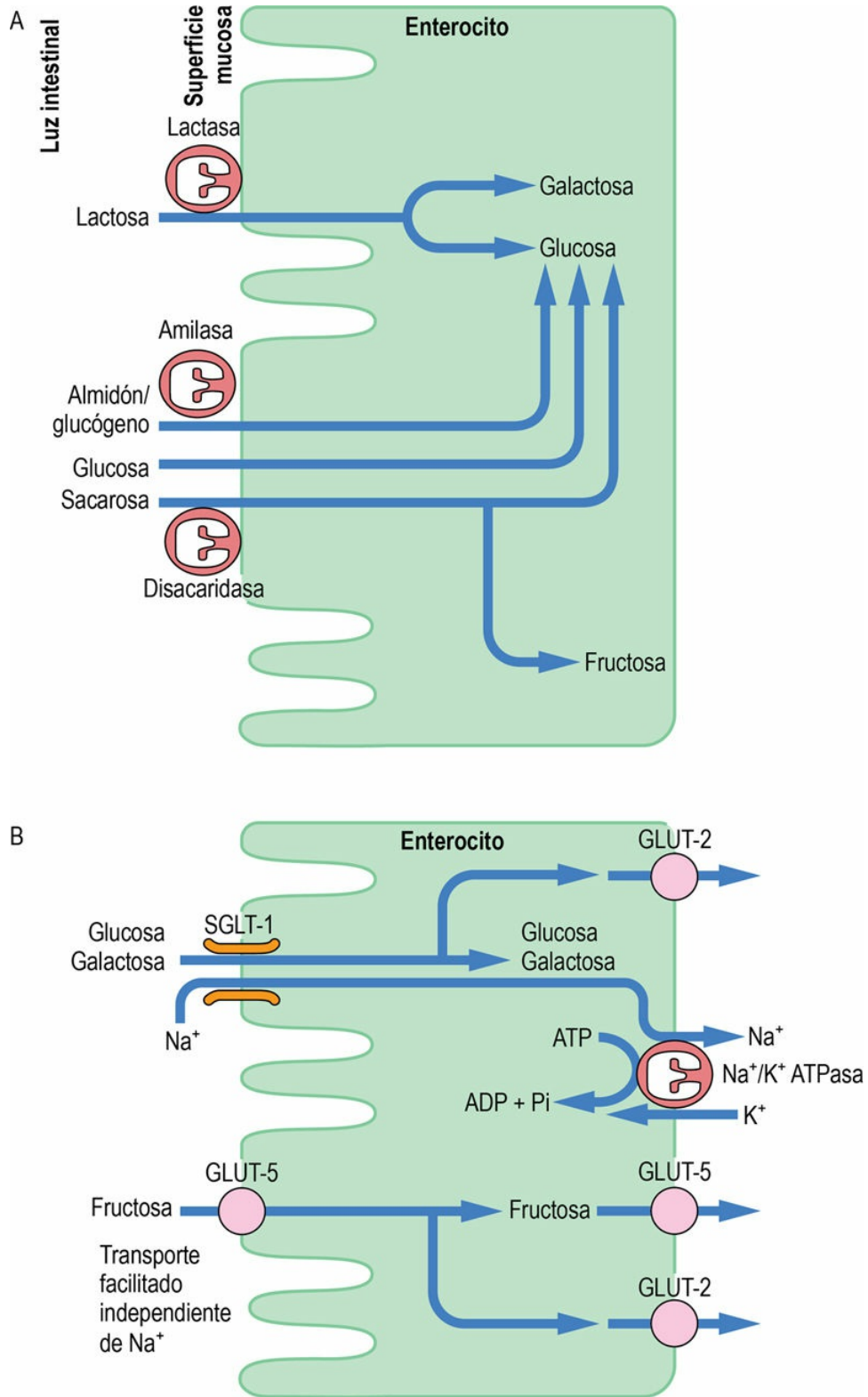


FIG. 30.7 Digestión y absorción de hidratos de carbono de la dieta.

(A) Los monosacáridos se liberan como resultado de la hidrólisis de diferentes polisacáridos. La digestión preliminar tiene lugar en la luz

intestinal y la fase final, en la superficie mucosa. Obsérvese que la digestión intestinal del almidón implica a la amilasa pancreática. (B) Nexos entre la absorción de monosacáridos y el sodio y su relación con la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa.

Los disacáridos de la dieta, como la lactosa, la sacarosa y la trehalosa (un disacárido formado por dos moléculas de glucosa en un enlace α -1,1) se hidrolizan hasta sus monosacáridos constituyentes mediante **disacaridasas** específicas situadas en el borde en cepillo de la membrana del intestino delgado. Los dominios catalíticos de estas enzimas se proyectan hacia la luz intestinal para reaccionar con sus sustratos específicos, mientras que sus dominios estructurales (no catalíticos) se unen a la membrana del enterocito.

Con la excepción de la lactasa, todas las disacaridasas son inducibles

Cuanto mayor sea la cantidad de disacárido (p. ej., sacarosa) presente en la dieta o producida por la digestión, mayor será la cantidad de la disacaridasa específica correspondiente (p. ej., sacarasa) producida por el enterocito. El paso limitante de la tasa de absorción de los disacáridos de la dieta es, por tanto, el transporte de los azúcares monoméricos resultantes. La lactosa, por otra parte, es una disacaridasa del borde en cepillo no inducible y, por tanto, el factor limitante de la tasa de absorción de lactosa es su hidrólisis.

Existen sistemas de transporte activos y pasivos que trasladan los monómeros de hidratos de carbono a través de la membrana del borde en cepillo

El proceso de digestión aumenta de forma considerable el número de partículas monosacáridas osmóticamente activas en la luz intestinal. Esto condiciona que se arrastre agua hacia la luz desde la mucosa del tracto GI y el compartimento vascular. El aumento de hidrólisis en el borde en cepillo aumentará, por tanto, la carga osmótica, mientras que el aumento de transporte de monosacárido a través del borde en cepillo del enterocito la disminuirá. Para la mayoría de las oligosacaridasas y disacaridasas, el transporte de los monómeros

resultantes es limitante. A medida que aumentan las concentraciones de azúcares monoméricos en la luz intestinal, aumenta la osmolalidad y aparece un descenso compensador de la actividad de las disacaridasas del borde en cepillo. Esto controla la carga osmótica y evita los desplazamientos excesivos de líquido.



Conceptos avanzados

Papel de la amilasa, las α -glucosidasas y la isomaltasa en la digestión de polisacáridos

Al comer tiene lugar una homogeneización de los alimentos mediante la masticación, apoyada por las contracciones de los músculos de la pared gástrica y de los pliegues gástricos. Una consecuencia de ello es que los polisacáridos de la dieta se hidratan. La hidratación de los polisacáridos es esencial para la acción de la **amilasa**. Esta enzima es específica de los enlaces internos α -1,4-glucosídicos y no de los enlaces α -1,6. Además, la amilasa no actúa sobre los enlaces α -1,4 de los residuos glucosilo que sirven como puntos de ramificación. Por tanto, las unidades escindidas por su acción son el disacárido maltosa, el trisacárido maltotriosa y un oligosacárido con una o más ramificaciones α -1,6 que contienen por término medio ocho unidades glucosilo denominadas «dextrina α -límite». A continuación, estos compuestos se escinden hasta unidades de glucosa mediante la **oligosacaridasa** y la **α -glucosidasa**, eliminando esta última los residuos aislados de glucosa de los oligosacáridos unidos mediante enlaces α -1,4 (incluida la maltosa). Un complejo **sacarasa-isomaltasa** se segrega como una molécula precursora polipeptídica única y luego se activa en forma de dos enzimas polipeptídicas activas distintas, una de las cuales (la isomaltasa) es responsable de la escisión hidrolítica de los enlaces α -1,6-glucosídicos. Por tanto, el producto final de la digestión de los almidones es la glucosa. La amilasa está libre en la luz, mientras que las α -glucosidasas y la **isomaltasa** están unidas a la membrana del enterocito.

La glucosa, la fructosa y la galactosa son los monosacáridos primarios que resultan de la digestión de los hidratos de carbono de la dieta

La absorción de estos azúcares y de otros monosacáridos minoritarios se realiza por medio de mecanismos mediados por transportadores específicos (v. [fig. 30.7B](#)), muestra cinéticas de saturación y puede inhibirse específicamente. Además, todos los monosacáridos pueden atravesar la membrana del borde en cepillo mediante un proceso de difusión simple, aunque este es extremadamente lento.

Existen al menos dos mecanismos de transporte mediados por transportador para los monosacáridos

En la membrana del borde en cepillo, tanto la glucosa como la galactosa son transportadas por el SGLT-1. Esta proteína ligada a la membrana se une a la glucosa (o la galactosa) y al Na^+ en sitios separados y los transporta al citosol del enterocito. El Na^+ es transportado así a favor de su gradiente de concentración (la concentración en la luz intestinal es más alta que la del interior de la célula), transportando la glucosa *en contra* de su gradiente de concentración. Este mecanismo de transporte está ligado a la Na^+/K^+ -ATPasa. Por tanto, es un proceso activo indirecto.



Conceptos clínicos

Tipos de diarrea

La diarrea puede deberse a solutos no absorbibles presentes en el intestino (diarrea osmótica), al fallo en la digestión o absorción de nutrientes y también a agonistas secretores (diarrea secretora).

La **diarrea osmótica** puede deberse a malabsorción, déficit de enzimas digestivas o intestino corto, y enfermedades inflamatorias.

La **diarrea secretora** puede deberse a infecciones, malabsorción de sales biliares, malabsorción de grasas o causas endocrinas, como el síndrome carcinoide o el síndrome de Zollinger-Ellison.

La absorción puede deteriorarse, con el consiguiente aumento de la secreción, en cuadros que provocan inflamación del intestino (**diarrea inflamatoria**). Las causas más importantes de diarrea inflamatoria son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Característicamente, la diarrea secretora persiste en ayunas, pero no la osmótica.

La naturaleza de la diarrea variará en función del área afectada del tracto gastrointestinal. La colitis ulcerosa solamente afecta al intestino grueso y rara vez provoca malabsorción, aunque los pacientes pueden desarrollar anemia por las pérdidas hemáticas y un estado de hipoalbuminemia debido a la inflamación crónica y a la pérdida de proteínas. La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tracto GI y es más probable que provoque malabsorción debido a la inflamación del intestino delgado o a la formación de fístulas entre diferentes áreas del intestino

La fructosa es transportada a través de la membrana del borde en cepillo mediante difusión facilitada independiente de sodio con la ayuda del transportador de glucosa asociado a la membrana GLUT-5 presente en el lado del borde en cepillo del enterocito, y el GLUT-2, que transfiere monosacáridos fuera del enterocito hacia la circulación (v. [cap. 4](#)).

Una digestión incompleta de los hidratos de carbono (componentes de la fibra) da lugar a su conversión en ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) por parte de las bacterias del colon.



Conceptos clínicos

Adolescente con molestias abdominales, distensión y diarrea: intolerancia a la lactosa

Un adolescente afroamericano de 15 años viaja a Reino Unido en una visita de intercambio para pasar 2 meses. Tras 2 semanas en el país refiere molestias abdominales, sensación de distensión, aumento de la micción y, más recientemente, diarrea. El único cambio en ese tiempo ha sido la introducción de leche en la dieta. Le gusta mucho la leche y

consume 1-2 cartones grandes al día. Se le realizó una prueba de tolerancia a la lactosa en la que se le administraron 50g de lactosa en vehículo acuoso para beber. Las concentraciones de glucosa plasmática no aumentaron más de 1mmol/l (18mg/dl) en las siguientes 2 horas, con muestras tomadas a intervalos de 30 minutos. Se le diagnosticó intolerancia a la lactosa.

Comentario

La intolerancia a la lactosa se debe a una deficiencia adquirida de lactasa. La actividad lactasa disminuye al aumentar la edad en los niños, pero el grado de esta disminución en la actividad está determinado genéticamente y muestra también variaciones étnicas. La deficiencia de lactasa en la población negra adulta oscila entre el 45% y el 95%. Si los síntomas de malabsorción tienen lugar tras la introducción de leche en las dietas del adulto, debe considerarse el diagnóstico de deficiencia de lactasa adquirida. El diagnóstico se hace sobrecargando al intestino delgado con lactosa y monitorizando la elevación de la glucosa plasmática. Un aumento de más de 1,7mmol/l (30mg/dl) se considera normal. Un aumento menor de 1,1mmol/l (20mg/dl) es diagnóstico de deficiencia en lactasa. Un aumento de 1,1-1,7mmol/l (20-30mg/dl) no es concluyente.

Digestión y absorción de lípidos

Aproximadamente, el 90% de la grasa de la dieta se encuentra en forma de **triacilglicerol (TAG, también llamado triglicérido)**. El resto consiste en colesterol, colesteril ésteres, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNE).

La grasa debe ser emulsionada antes de la digestión

La naturaleza hidrofóbica de las grasas impide el acceso de las enzimas digestivas hidrosolubles. Además, las gotas de grasa presentan solo una superficie limitada para la acción enzimática. Estos problemas se resuelven con el proceso de emulsificación. El cambio en la naturaleza física de los lípidos empieza en el estómago: la temperatura corporal ayuda a licuar los lípidos de la dieta y los movimientos peristálticos ayudan a formar la emulsión lipídica. Las lipasas salival y gástrica estables en medio ácido también ayudan al proceso de emulsificación. La tasa inicial de hidrólisis es lenta debido a que se hallan separadas las fases acuosa y lipídica y a que la interfase entre lípidos y agua es relativamente pequeña. Sin embargo, una vez que se inicia la hidrólisis, los TAG inmiscibles en agua se degradan a ácidos grasos, que actúan como surfactantes. Confieren una superficie hidrófila a las gotitas lipídicas y las rompen en partículas más pequeñas, aumentando así la interfase lípido-agua y facilitando la hidrólisis. Por tanto, la fase lipídica se dispersa en la fase acuosa como una emulsión. Los fosfolípidos, los ácidos grasos y los monoacilgliceroles de la dieta también actúan como surfactantes.

En el duodeno, las sales biliares y las enzimas pancreáticas actúan sobre la emulsión lipídica

La emulsión de lípidos es impulsada desde el estómago al duodeno, donde prosigue la digestión llevada a cabo por las enzimas segregadas por el páncreas. La liberación de ácidos biliares de la vesícula biliar estimulada por la hormona colecistocinina facilita la

solubilización.

La enzima más importante segregada por el páncreas es la **lipasa pancreática**. Sin embargo, esta enzima se inactiva en presencia de sales biliares segregadas normalmente en el intestino delgado. Esta inhibición se supera por la secreción concomitante de **colipasa** por el páncreas. La colipasa se une a la interfase agua-lípido y a la lipasa pancreática, fijando y activando simultáneamente la enzima. Como se indica en la [figura 30.8](#), solo una pequeña proporción de TAG de la dieta se hidroliza completamente a glicerol y ácidos grasos. La lipasa pancreática produce principalmente **2-monoacil glicerol** (2-MAG), que son absorbidos por los enterocitos.

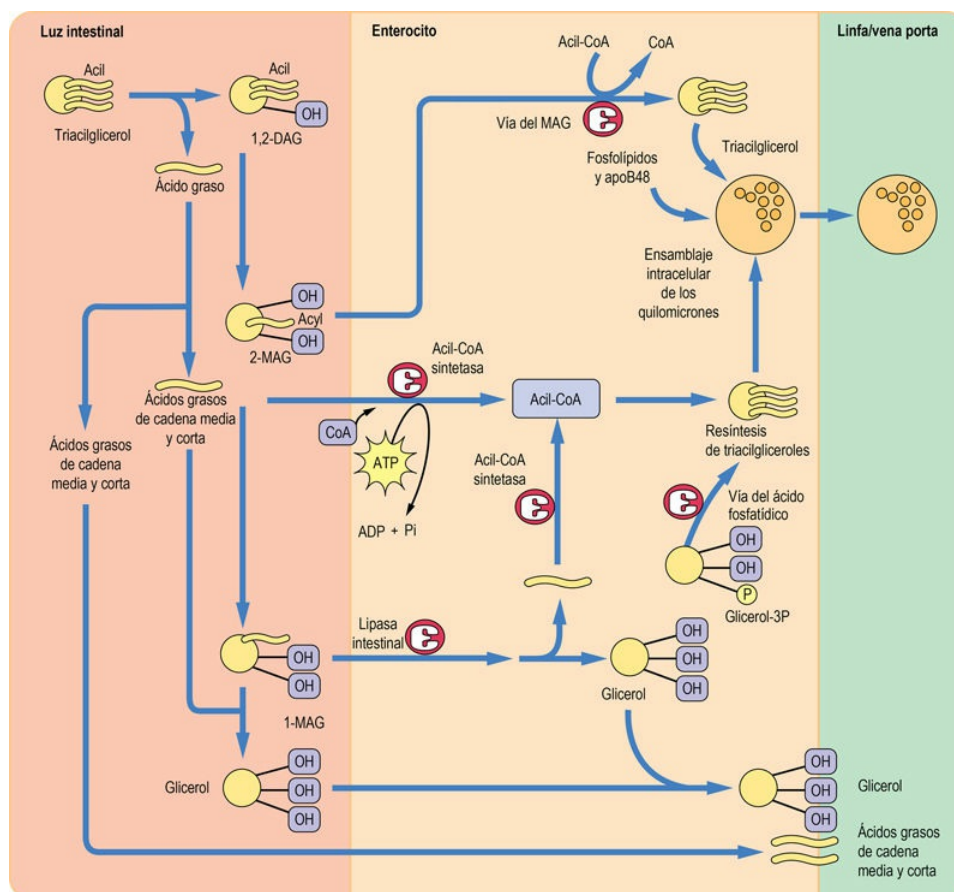


FIG. 30.8 Digestión y absorción de lípidos de la dieta.

Los triglicéridos (triacilglicerol) de la dieta sufren varios grados de hidrólisis en la luz intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta y media son absorbidos como tales en la sangre portal. Sin embargo, los ácidos grasos de cadena larga son resíntetizados en TAG dentro de

los enterocitos. Los ácidos grasos deben ser activados por el acil-CoA antes de que pueda producirse la síntesis de acilglicerol. Como los enterocitos no poseen glicerol cinasa, la formación de glicerol fosfato requiere la presencia de glucosa. Los TAG resintetizados son incorporados a los quilomicrones. TAG, triacilglicerol; DAG, diacilglicerol; MAG, monoacilglicerol; CoA, coenzima A. Reproducido de Dominiczak MH. Medical Biochemistry Flash Cards. London: Elsevier, 2012, Card 38.



Conceptos clínicos

Joven con pérdida de peso, diarrea, distensión abdominal y anemia: enfermedad celíaca

Un varón de 22 años acude a consulta con una historia de pérdida de peso, diarrea, distensión abdominal y anemia. Refería que sus deposiciones eran pálidas y voluminosas. Las características de los análisis constataron un valor de hemoglobina de 90 g/l (9 g/dl) (intervalo de referencia, 130-180 g/l; 13-18 g/dl). La biopsia del intestino delgado mostró atrofia de las vellosidades y aumento de linfocitos intraepiteliales. Se estableció el diagnóstico de enteropatía causada por gluten (enfermedad celíaca). Se suprimieron todos los productos de trigo de la dieta del paciente y los síntomas se resolvieron.

Comentario

La enfermedad celíaca es una afección autoinmunitaria precipitada por la sensibilidad al gluten y que da lugar a inflamación de la mucosa del intestino delgado. El gluten es una proteína de almacenamiento del trigo, la cebada y el centeno. En realidad es una mezcla de proteínas, entre las que están las gliadinas (fracción soluble en alcohol del gluten) y las glutelinas. Las gliadinas atraviesan la barrera intestinal durante procesos infecciosos y desencadenan una respuesta inmunitaria, seguida de una reacción inflamatoria. Esto da lugar a atrofia de vellosidades e hiperplasia de las criptas. Como la superficie de absorción está notablemente reducida, la malabsorción resultante puede ser grave.

En los casos de enfermedad celíaca suele haber anticuerpos circulantes frente al gluten o sus fracciones. El diagnóstico se establece mediante biopsia duodenal y con la respuesta a una dieta libre de gluten. Los autoanticuerpos que se determinan son **anticuerpos antigliadina, anticuerpos antiendomiso y anticuerpos transglutaminasa** (la transglutaminasa es una enzima que desamida la gliadina en la pared intestinal). La enfermedad celíaca es frecuente, afectando aproximadamente a 1 de cada 200 personas de raza blanca, pero suele diagnosticarse poco, etiquetándose a menudo como síndrome de intestino irritable.

Los valores hematológicos de referencia se muestran en el Apéndice 1.



Conceptos avanzados

Los ácidos grasos de cadena corta son producidos en el intestino grueso a partir de los hidratos de carbono no digeridos

La disminución de la absorción del almidón de la dieta conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por parte de las bacterias del colon.

Los AGCC pueden originarse a partir de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (conocidos como FODMAP). Los estudios en animales demostraron la presencia del receptor 2 de ácidos grasos de cadena corta (FFA2), un receptor acoplado a la proteína G presente en las células endocrinas intestinales. La unión de los AGCC libera serotonina, provocando un aumento de la motilidad intestinal.

La utilización de una dieta pobre en FODMAP cada vez ha ido ganando más reconocimiento sobre sus beneficios en el tratamiento de algunos trastornos gastrointestinales, y en particular en el síndrome de intestino irritable.

Las sales biliares son esenciales para solubilizar los

lípidos durante el proceso digestivo

Los ácidos biliares (que son sales biliares al pH alcalino del intestino) actúan como detergentes y forman agregados lipídicos (micelas) de manera reversible. Las micelas tienen un tamaño considerablemente menor que las gotículas de emulsiones lipídicas. Las micelas transportan los lípidos hasta el borde en cepillo del enterocito.

La absorción de lípidos en las células epiteliales que revisten el intestino delgado tiene lugar por difusión a través de la membrana plasmática. Se absorben casi todos los ácidos grasos y los 2-MAG, porque todos ellos son ligeramente hidrosolubles. Los lípidos insolubles en agua se absorben poco; por ejemplo, solo se absorbe el 30-40% del colesterol de la dieta. Las sales biliares secretadas pasan al íleon, donde se reabsorben y vuelven a pasar al hígado a través de la circulación enterohepática (v. [cap. 14](#)).



Conceptos clínicos

Varón alcohólico con dolor abdominal central: pancreatitis

Un varón de 56 años con un largo historial de alcoholismo acudió a consulta con dolor abdominal central crónico, pérdida de peso y diarrea. Refería que sus deposiciones eran pálidas y grasientas, y tenía dificultades para evacuar. La radiografía abdominal mostró una calcificación epigástrica en la zona del páncreas y en la tomografía computarizada (TC) se evidenció un páncreas calcificado atrófico. En la muestra de heces enviada para la cuantificación de elastasa fecal se confirmó una reducción notable de esta. Se instauró tratamiento con suplementos de enzimas pancreáticas, lo que resolvió el cuadro de diarrea, y el paciente comenzó a ganar peso.

Comentario

La pancreatitis aguda es una enfermedad potencialmente mortal causada por cálculos que bloquean el conducto pancreático debido a un consumo excesivo de alcohol y, más raramente, a algunos fármacos, como azatioprina, a algunos virus, como el de la parotiditis,

o a hipertrigliceridemia. Los pacientes presentan dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos. El marcador bioquímico más importante de la pancreatitis es la **actividad aumentada de la enzima amilasa en el suero**, pero también puede haber un aumento de la actividad de la lipasa y un descenso del calcio sérico.

La pancreatitis crónica se debe a una inflamación prolongada y conduce a malnutrición y **esteatorrea** debido a la pérdida de la función exocrina, lo que puede demostrarse mediante el hallazgo de una reducción de las cifras de elastasa fecal en las muestras de las deposiciones. También se asocia a insuficiencia endocrina pancreática, con la consiguiente hiperglucemia y diabetes secundaria.

El destino de los ácidos grasos depende de la longitud de su cadena

Los ácidos grasos de cadena media y corta (menos de 10 átomos de carbono) pasan directamente a través de los enterocitos al sistema portal hepático. En cambio, los ácidos grasos de más de 12 átomos de carbono se unen a la proteína fijadora de ácidos grasos dentro de la célula y son transferidos al retículo endoplásmico rugoso para resintetizarse en TAG. El glicerol necesario para este proceso se obtiene de los 2-MAG absorbidos (vía del MAG; v. [fig. 30.8](#)), por hidrólisis de 1-MAG (que produce glicerol libre) o a través de la vía del glicerol-3-fosfato producido durante la glucólisis (vía del ácido fosfatídico). El glicerol producido en la luz intestinal no se reutiliza en el enterocito para la síntesis de TAG, sino que pasa directamente a la vena porta.

La síntesis de triacilglicerol requiere la activación de ácidos grasos

Todos los ácidos grasos de cadena larga absorbidos son reutilizados para formar TAG antes de ser transferidos hasta los quilomicrones. La activación de ácidos grasos se consigue mediante la acil-CoA sintasa. Los quilomicrones se ensamblan en el retículo endoplásmico rugoso antes de ser liberados al espacio intercelular por exocitosis y, al final,

dejan el intestino a través del sistema linfático (v. [cap. 33](#)).



Conceptos avanzados

Función exocrina del páncreas

El páncreas desempeña dos cometidos funcionales diferentes: una función **exocrina** (esto es, secreción de enzimas digestivas a través del conducto pancreático) y una función **endocrina** (esto es, la secreción de insulina, glucagón y otras hormonas desde los islotes de Langerhans; v. [cap. 31](#)). Estas hormonas son responsables del control de la glucemia y de aspectos de la función gastrointestinal.

Las **secreciones exocrinas** fluyen hacia el conducto pancreático, que las vacía en el duodeno en el colédoco desde el hígado y la vesícula biliar. El alimento que entra en el duodeno estimula la secreción de colecistocinina, que, a su vez, estimula la producción y secreción de enzimas pancreáticas. La acidez del contenido gástrico que entra en el duodeno estimula la secreción de la hormona secretina, que desencadena la secreción de líquido pancreático rico en bicarbonato, que neutraliza la acidez en el duodeno.

El páncreas segrega enzimas que digieren los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. La **amilasa** pancreática digiere los hidratos de carbono en oligosacáridos y monosacáridos; la **lipasa** digiere los triacilgliceroles, mientras que la **colesteril esterasa** produce colesterol libre y ácidos grasos; por último, las **proteasas** y las **peptidasas** descomponen las proteínas y los péptidos. Para impedir que proteasas potentes destruyan el páncreas (autodigestión), se segregan como proenzimas y se activan en la luz intestinal.

Digestión y absorción de proteínas

El intestino recibe a diario 70-100 g de proteínas de la dieta y 35-200 g de proteínas endógenas. Estas últimas, principalmente enzimas, son secretadas en el intestino o se desprenden del epitelio. La digestión y absorción de proteínas es extremadamente eficiente: de esta gran carga, solo se pierden por las heces 1-2 g de nitrógeno al día, equivalentes a 6-12 g de proteína.

Las proteínas son hidrolizadas por las peptidasas

Las proteínas se fragmentan mediante hidrólisis de los enlaces peptídicos por peptidasas. Las hidrolasas pueden o bien escindir los enlaces peptídicos internos (**endopeptidasas**) o escindir un aminoácido cada vez de cualquiera de los extremos de una molécula (**exopeptidasas**). Las exopeptidasas que eliminan aminoácidos del extremo amino terminal son **aminopeptidasas**, y las que eliminan aminoácidos del extremo carboxilo terminal del polipéptido son **carboxipeptidasas**. Las endopeptidasas descomponen los polipéptidos grandes en oligopéptidos de menor tamaño, sobre los que actúan posteriormente las exopeptidasas para dar los productos finales de la digestión proteica, aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos que, a continuación, son absorbidos por los enterocitos. En función del origen de las peptidasas, el proceso de digestión proteica puede dividirse en fase gástrica, pancreática e intestinal ([fig. 30.9](#)).

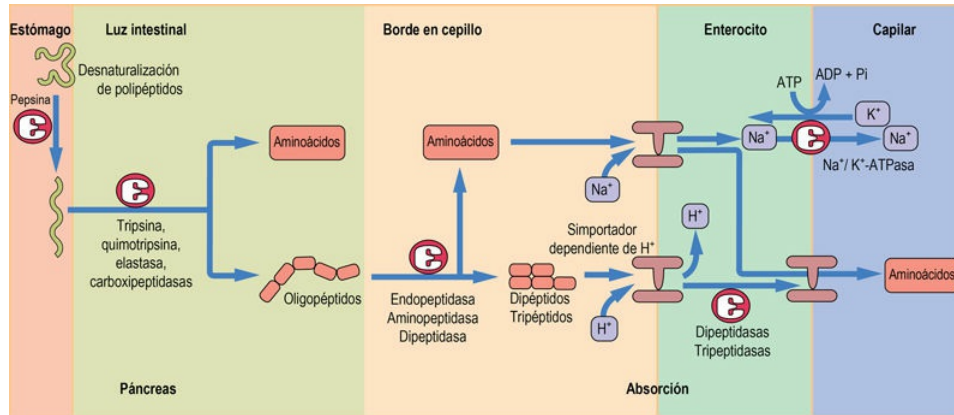


FIG. 30.9 Digestión y absorción de proteínas de la dieta.

La fase preliminar de la digestión es la desnaturalización de las proteínas, que tiene lugar en el estómago. A continuación, los enlaces peptídicos entre los aminoácidos son hidrolizados por endopeptidasas y exopeptidasas. Los aminoácidos libres y los dipéptidos y los tripéptidos son absorbidos mediante diversos sistemas de transporte específicos localizados en la membrana del enterocito.

La digestión proteica empieza en el estómago

En el estómago, el HCl segregado reduce el pH a 1-2, con la consiguiente desnaturalización de las proteínas de la dieta. La desnaturalización despliega las cadenas polipeptídicas y hace que las proteínas sean más accesibles a las proteasas. Además, las células parietales de la mucosa gástrica secretan pepsina, que se libera en forma de su precursor inactivo, pepsinógeno, y se activa mediante una reacción intramolecular (autoactivación) a un pH por debajo de 5 o por la pepsina activa. A un pH por encima de 2, el péptido liberado permanece unido a la pepsina y actúa como inhibidor de la actividad de la misma. Esta inhibición se elimina bien por el descenso del pH por debajo de 2 o por la acción ulterior de la pepsina. Los principales productos de la digestión de las proteínas por la pepsina son fragmentos peptídicos grandes y algunos aminoácidos libres. Los productos de la digestión proteica del estómago estimulan la liberación de colecistocinina en el duodeno, desencadenando la liberación de las principales enzimas digestivas por el páncreas, así como la contracción de la vesícula biliar para liberar bilis.

Las enzimas proteolíticas son liberadas desde el páncreas como zimógenos inactivos

La enteropeptidasa duodenal convierte el tripsinógeno en tripsina activa. Esta enzima es capaz de sufrir autoactivación. También activa al resto de zimógenos pancreáticos (quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasas A y B). La actividad de la tripsina está controlada en el interior del páncreas y en los conductos pancreáticos por un péptido inhibidor de bajo peso molecular.

Las proteasas pancreáticas rompen los enlaces peptídicos en diferentes localizaciones en una proteína

La **tripsina** escinde las proteínas en residuos de arginina y lisina; la **quimotripsina**, en residuos de aminoácidos aromáticos, y la **elastasa**, en aminoácidos hidrofóbicos. El efecto combinado de estas enzimas pancreáticas es producir una abundancia de aminoácidos libres y de péptidos de bajo peso molecular con una longitud de dos a ocho residuos. En asociación con la secreción de proteasas, el páncreas también produce cantidades importantes de **bicarbonato sódico**. Este neutraliza el contenido ácido del estómago a medida que pasa al duodeno, favoreciendo así la actividad proteasa pancreática.

La digestión final de los péptidos depende de peptidasas presentes en el intestino delgado

La digestión final de los oligopéptidos y los dipéptidos depende de las endopeptidasas del intestino delgado ligadas a la membrana, de las dipeptidasas y de las aminopeptidasas. Los productos finales son aminoácidos libres y dipéptidos y tripéptidos que, a continuación, pueden absorberse a través de la membrana del enterocito mediante un transporte mediado por transportador específico. Los dipéptidos y tripéptidos se hidrolizan posteriormente hasta sus aminoácidos constituyentes dentro del enterocito. El paso final es la transferencia de aminoácidos libres desde el enterocito hasta la sangre portal.



Conceptos clínicos

Planteamientos diagnósticos de la malabsorción

La malabsorción puede deberse a fibrosis quística o al déficit de lactasa o de otras enzimas digestivas específicas. La causa más frecuente de malabsorción de hidratos de carbono es el déficit de lactasa. La insuficiencia pancreática también es una causa relevante, al igual que una cantidad inadecuada de bilis. También puede deberse a daños de la pared intestinal, como linfomas, enfermedad intestinal inflamatoria o radioterapia. Otras causas notables son las intervenciones quirúrgicas: gastrectomía, pancreatoclectomía y resección de fragmentos grandes del intestino delgado.

Entre las causas endocrinas inusuales están el síndrome de Zollinger-Ellison y la abetalipoproteinemia (un trastorno infrecuente del metabolismo lipoproteico en el que el ensamblaje de los quilomicrones es inadecuado).

Los signos de malabsorción son **diarrea crónica, anemia, esteatorrea, pérdida de peso** y, en los niños, **fallo de medro**. Sus complicaciones se deben a la ingesta inadecuada de nutrientes, vitaminas y oligoelementos (v. cap. 7).

El **diagnóstico de los síndromes de malabsorción** se establece mediante pruebas hematológicas y bioquímicas convencionales y determinando la existencia de procesos inflamatorios activos (proteína C reactiva), aparte del coprocultivo y el análisis bioquímico de las heces para la elastasa (valoración de la función exocrina pancreática), calprotectina (valoración de la inflamación intestinal) y α 1-antitripsina (valoración de la pérdida de proteínas). Entre las pruebas especiales están aquellas en las que se valoran deficiencias vitamínicas. Pueden realizarse pruebas de imagen, como ecografía o TC abdominal, y pueden visualizarse porciones altas y bajas del tracto GI mediante endoscopia. Pueden tomarse muestras para biopsia del estómago, el duodeno y el intestino delgado.

Las determinaciones de hidrógeno en las pruebas de aliento son útiles para el diagnóstico de malabsorción de hidratos de carbono. Pruebas antiguas de malabsorción son la prueba de absorción de

xilosa y la de lactosa.



Conceptos avanzados

Transporte activo de aminoácidos hacia las células epiteliales intestinales

Los mecanismos de transporte activo de aminoácidos y dipéptidos o tripéptidos a las células epiteliales intestinales son similares a los descritos para la captación de glucosa. En la membrana del borde en cepillo, los simportadores dependientes de Na^+ que median la captación de aminoácidos están relacionados con el bombeo de Na^+ hacia el exterior dependiente de ATP en la membrana basolateral. Un simportador similar dependiente de H^+ está presente en la superficie del borde en cepillo para el transporte activo de los dipéptidos y tripéptidos hacia el interior de la célula. Los transportadores independientes de Na^+ están presentes en la superficie basolateral, permitiendo el transporte facilitado de aminoácidos hacia la vena porta. A partir de los estudios de transportadores y de estudios genéticos se han descrito al menos seis sistemas de simportadores para la captación de L-aminoácidos desde la luz intestinal:

- Simportador de aminoácidos neutros para aminoácidos con cadenas laterales cortas o polares (Ser, Thr, Ala).
- Simportador de aminoácidos neutros para las cadenas laterales aromáticas o hidrofóbicas (Phe, Tyr, Met, Val, Leu, Ileu).
- Simportador de iminoácidos (Pro, OH-Pro).
- Simportador de aminoácidos básicos (Lys, Arg, Cys).
- Simportador de aminoácidos ácidos (Asp, Glu).
- Simportador de β -aminoácidos (β -Ala, Tau).

Estos sistemas de transporte también se encuentran en los túbulos renales y los defectos en su estructura molecular pueden provocar una enfermedad (p. ej., la **enfermedad de Hartnup**, un trastorno

hereditario con alteraciones intestinales de la absorción de aminoácidos y la pérdida urinaria de aminoácidos neutros).

Aprendizaje activo

1. Describir el proceso de la digestión del almidón.
2. Exponer las posibles complicaciones del vómito persistente.
3. ¿Qué hormonas ayudan a la digestión?
4. Enumerar los productos de secreción del estómago.
5. Señalar los mecanismos del transporte de azúcares en el intestino delgado.
6. ¿Cuál es el papel de las micelas en la digestión de la grasa?

Resumen

- La digestión consta de una serie de procesos que preparan los alimentos para su absorción.
- La digestión y la absorción de alimentos hacen asequibles al organismo los combustibles metabólicos.
- Los hidratos de carbono se digieren hasta azúcares simples.
- Las grasas se hidrolizan hasta diglicéridos y monoglicéridos.
- Las proteínas se hidrolizan hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos libres.
- Los defectos de estos mecanismos dan lugar a diversos síndromes de malabsorción e intolerancia alimentaria.

Lecturas recomendadas

- Ayling RM. New faecal tests in gastroenterology. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2012;49:44–54.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590–1605.
- Chatchu U, Bhatnagar S. Diarrhoea in children: Identifying the cause and burden. *Lancet*. 2013;382:184–185.
- Di Sabatino A, Corazza RG. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373:1480–1493.
- Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al. Cholera. *Lancet*. 2012;379:2466–2476.
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85–96.
- Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2014;349:g6670.
- Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: Mechanisms and implications for disease. *Physiological Reviews*. 2002;82:245–289.
- Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374:1449–1461.
- Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–1619.

Páginas web de interés

Diarrea: por qué siguen muriendo niños y qué puede hacerse (OMS 2009):

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241562502.pdf

Prueba de laboratorio en línea para malabsorción:

<https://labtestsonline.org/conditions/malabsorption>

UNICEF: Boletín técnico n.º 9. Nueva formulación para las sales de rehidratación oral (SRO) con una menor osmolaridad:

[https://www.unicef.org/supply/files/Oral_Rehydration_Salts\(ORS\)_](https://www.unicef.org/supply/files/Oral_Rehydration_Salts(ORS)_)

Abreviaturas

AE Intercambiador aniónico (intercambiador de cloruro/bicarbonato)

AGCC Ácido graso de cadena corta

AGNE Ácido graso no esterificado

CFTR Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

DAG Diacilglicerol

ENaC Canal epitelial de sodio

GI Gastrointestinal (tracto)

GLUT Transportador de glucosa

KCC1 Cotransportador de K^+ y Cl^-

MAG Monoacilglicerol

NHE Intercambiador de sodio/hidrógeno

NKCC1 Cotransportador de Na^+ , K^+ y Cl^-

PGE₂ Prostaglandina E₂

PKA Proteína cinasa A

PKC Proteína cinasa C

SGLT-1 Transportador 1 de sodio/glucosa

TAG Triacilgliceroles (también triglicéridos)

CAPÍTULO 31

Homeostasis de la glucosa y metabolismo del combustible: diabetes mellitus

Marek H. Dominiczak

Resumen

En este capítulo se describen las condiciones metabólicas que es esencial tener en cuenta durante la evaluación de los pacientes: el estado de nutrición, la situación de ayuno (ayuno nocturno), el ayuno de larga duración y la inanición, así como las situaciones de estrés, como infecciones, traumatismos o lesiones.

También se describen la bioquímica del trastorno metabólico más frecuente, la diabetes mellitus, el metabolismo en la diabetes tipo 1 y tipo 2, el concepto de la resistencia a la insulina y las complicaciones de la diabetes, como la cetoacidosis diabética y la hipoglucemia, así como el mecanismo del desarrollo de las complicaciones vasculares a largo plazo, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. Finalmente, se comentan con detalle las pruebas de laboratorio empleadas para diagnosticar y monitorizar a los pacientes diabéticos, así como la concentración de glucosa en el plasma, la prueba de tolerancia oral a la glucosa y la hemoglobina glucosilada.

Palabras clave

Adrenalina

Diabetes mellitus tipo 1

Diabetes mellitus tipo 2

Glucagón

Hormonas incretinas

Insulina

Metabolismo durante el estrés

Metabolismo en estados de alimentación

Metabolismo en estados de ayuno

Metabolismo en la inanición

Resistencia a la insulina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los principales sustratos energéticos (combustibles metabólicos).
- Resumir las acciones de la insulina y del glucagón.
- Comparar y diferenciar el metabolismo en los estados de ayuno y posprandial.

- Describir la respuesta metabólica a la agresión y compararla con el metabolismo en la diabetes.
 - Explicar las características de la diabetes tipo 1 y tipo 2.
 - Explicar la base de las pruebas de laboratorio relevantes para el metabolismo energético y la monitorización de la diabetes.
-

Introducción

La provisión continua de energía es esencial para mantener la vida. Este capítulo describe el metabolismo de los compuestos conocidos como sustratos energéticos o combustibles metabólicos. También se trata la diabetes mellitus, la enfermedad metabólica más frecuente.

Los sustratos energéticos más importantes son la glucosa y los ácidos grasos

Después de la ingesta de alimento, el exceso de glucosa y de ácidos grasos se almacena para volver a liberarse en caso de necesidad, proporcionando de este modo un aporte energético continuo. En primer lugar, una cantidad limitada de glucosa se almacena en forma de glucógeno. El exceso adicional se transforma en ácidos grasos, que constituyen el material de almacenamiento energético final a largo plazo. El valor calórico de las grasas (9 kcal/g; 37 kJ/g) es mayor que el de los hidratos de carbono (4 kcal/g; 17kJ/g) o las proteínas (4 kcal/g), y por lo tanto su almacenamiento es más eficiente.

La liberación controlada de sustratos energéticos desde sus depósitos permite salvaguardar el aporte de energía tanto a corto plazo (es decir, entre las comidas) como durante un ayuno prolongado. En circunstancias extremas, la energía almacenada puede garantizar la supervivencia durante meses. En la [tabla 31.1](#) se citan las principales vías del metabolismo del combustible y los metabolitos claves.

Tabla 31.1

Principales vías anabólicas y catabólicas y sus principales sustratos y productos

Vía	Sustratos principales	Productos finales
Anabólica		
Gluconeogénesis	Lactato, alanina, glicerol	Glucosa
Síntesis de glucógeno	Glucosa-1-fosfato	Glucógeno

Síntesis de proteínas	Aminoácidos	Proteínas
Síntesis de ácidos grasos	Acetil-CoA	Ácidos grasos
Lipogénesis	Glicerol, ácidos grasos	Triacilgliceroles (triglicéridos)
Catabólica		
Glucólisis	Glucosa	Piruvato, ATP
Ciclo de los ácidos tricarboxílicos	Piruvato	NADH + H ⁺ , FADH ₂ CO ₂ , H ₂ O, ATP
Glucogenólisis	Glucógeno	Glucosa-1-fosfato, glucosa
Vía de las pentosas fosfato	Glucosa-6-fosfato	NADPH + H ⁺ , pentosas, CO ₂
Oxidación de ácidos grasos	Ácidos grasos	Acetil-CoA CO ₂ , H ₂ O, ATP (cuerpos cetónicos)
Lipólisis	Triglicéridos	Glicerol, ácidos grasos
Proteólisis	Proteínas	Aminoácidos, glucosa

Obsérvese que los metabolitos como el piruvato y la acetil-CoA son comunes a varias vías. Obsérvese también que las vías generan equivalentes reductores (NADH, NADPH y FADH₂), que sirven como sustratos para la cadena respiratoria mitocondrial.

El metabolismo está enfocado a salvaguardar un aporte continuo de glucosa; la glucosa se almacena en forma de glucógeno y se puede sintetizar a partir de compuestos no carbohidratos

El motivo por el que la glucosa es un combustible esencial es que, en circunstancias normales, es el único combustible que puede utilizar el cerebro. La glucosa también es el combustible de elección del músculo durante las etapas iniciales del ejercicio. La cantidad de glucosa libre en el líquido extracelular es pequeña, de solo ~ 20 g, el equivalente a 80 kcal (335 kJ), y su concentración se mantiene dentro de un intervalo estrecho. Esto está respaldado por el «almacén de emergencia» de glucógeno en el hígado (~ 75 g) y en el músculo (400 g), que en conjunto equivale aproximadamente a 1.900 kcal (7.955 kJ).

Cuando la concentración de glucosa disminuye en el líquido extracelular, se repone en primer lugar a partir del glucógeno hepático, el cual podría mantener el aporte de glucosa durante aproximadamente 16 horas. Durante un ayuno prolongado o un ejercicio extremo intervienen otros mecanismos: la síntesis de glucosa a partir de compuestos no carbohidratos, conocida como **gluconeogénesis**.

Los sustratos principales para la gluconeogénesis son el **lactato** derivado de la glucólisis anaerobia, la **alanina** derivada de los aminoácidos liberados durante la degradación de las proteínas musculares y el **glicerol** procedente de la degradación de los triacilgliceroles en el tejido adiposo (v. [cap. 12](#)).

Los ácidos grasos constituyen la fuente energética principal durante el ayuno prolongado o el ejercicio intenso; grandes cantidades de ácidos grasos se almacenan como triacilgliceroles

La grasa se almacena en el tejido adiposo en forma de ésteres de glicerol y ácidos grasos (triacilgliceroles [TAG], denominados también triglicéridos). A diferencia de la glucosa, la capacidad para almacenar grasas es prácticamente ilimitada. Un varón con un peso de 70 kg tendrá ~ 15 kg de grasa almacenada. Esto equivale a más de 130.000 kcal (544.300 kJ). En circunstancias extremas, las personas pueden ayunar 60-90 días, y las personas obesas podrían sobrevivir durante más de un año sin comer.

Los aminoácidos se convierten en combustibles después de su conversión en glucosa

Los aminoácidos se utilizan principalmente para la síntesis de las proteínas corporales. El exceso de aminoácidos ingerido en los alimentos se convierte en hidratos de carbono. Sin embargo, cuando aumentan las necesidades energéticas (p. ej., durante un ayuno prolongado, enfermedades o agresiones), las proteínas corporales son degradadas y los aminoácidos que se liberan son convertidos en glucosa a través de la gluconeogénesis.

Los diferentes órganos y tejidos utilizan los combustibles de forma distinta

El **cerebro** utiliza aproximadamente el 20% de todo el oxígeno (O₂) consumido por el cuerpo. La glucosa es generalmente el único combustible del cerebro. Sin embargo, durante la inanición, el cerebro

se adapta a **emplear cuerpos** cetónicos como fuente de energía alternativa.

La gluconeogénesis ocurre principalmente en el **hígado** y, durante el ayuno prolongado, en los **riñones**.

El **músculo** utiliza glucosa y ácidos grasos como fuentes de energía. Durante el ejercicio a corto plazo, la glucosa es el sustrato preferido. Sin embargo, en reposo y durante el ejercicio prolongado, los ácidos grasos son la principal fuente de energía (v. [cap. 37](#)). Obsérvese que, aunque los miocitos contienen glucógeno, solamente pueden usarlo para satisfacer sus propias necesidades energéticas; no pueden liberar glucosa directamente hacia la circulación porque no poseen glucosa-6-fosfatasa. El músculo contribuye a la gluconeogénesis mediante la liberación de lactato y, cuando es preciso, con alanina. Ambos son transportados al hígado.

Homeostasis de la glucosa

La concentración de glucosa en el **plasma** refleja el equilibrio entre, por una parte, su ingesta dietética o su producción endógena (glucogenólisis y gluconeogénesis) y, por otra, su utilización en la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y su almacenamiento (glucogenogénesis) (v. también [cap. 12](#)). En el estado de ayuno, una persona con un peso de 70 kg metaboliza la glucosa a un ritmo de ~ 2 mg/kg/min (200 g/24 h).

La insulina y las hormonas contrarreguladoras controlan el metabolismo de los combustibles

Por un lado, la homeostasis de la glucosa está controlada por la **insulina**, una hormona anabólica, y, por otro lado, por una serie de hormonas catabólicas (**glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento**), que también se conocen como hormonas contrarreguladoras ([fig. 31.1](#)). La insulina y el glucagón se segregan desde los islotes pancreáticos de Langerhans. La insulina es segregada por las células β ($\sim 70\%$ de todas las células de los islotes), y el glucagón, por las células α . **El cociente molar entre la insulina y el glucagón** en cualquier momento es el determinante fundamental para el patrón del metabolismo del combustible.

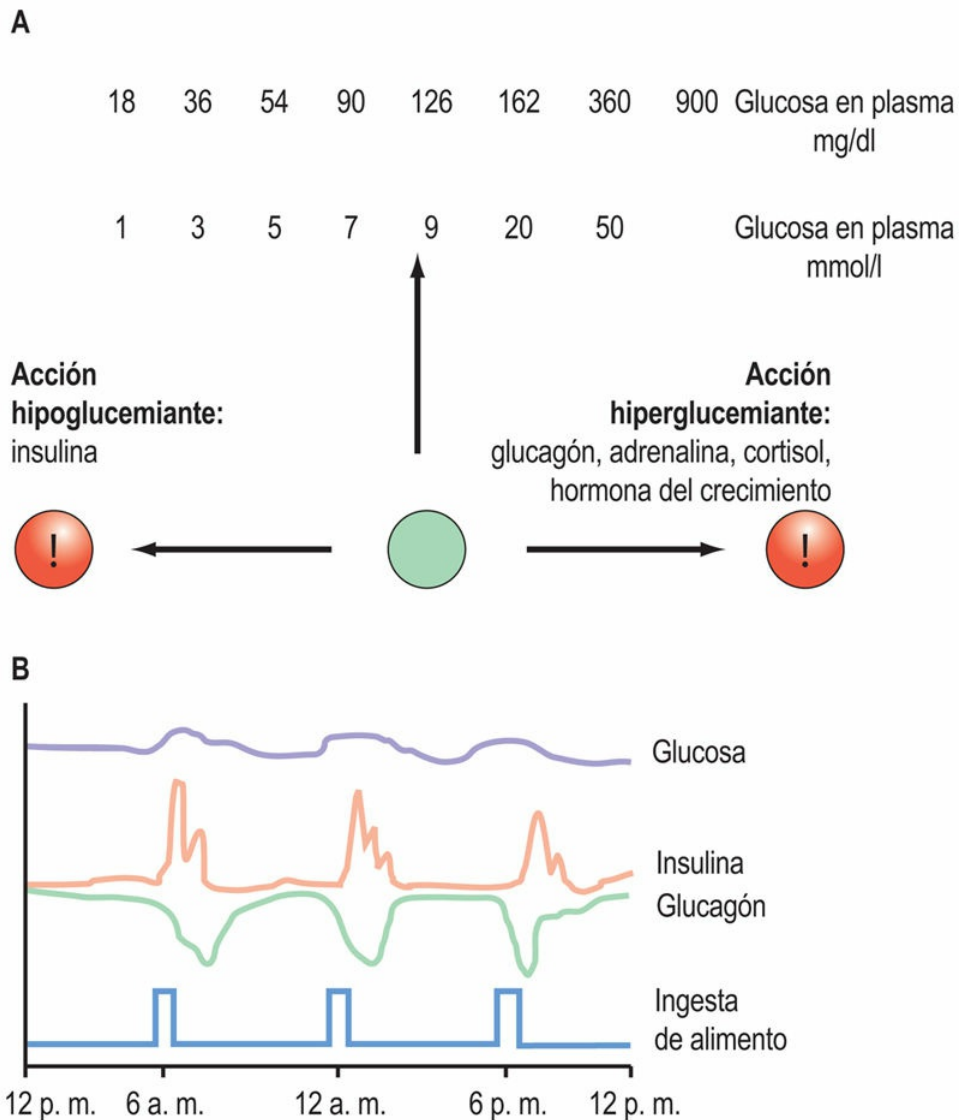


FIG. 31.1 Control hormonal de la homeostasis de la glucosa. (A) La concentración de glucosa plasmática refleja el equilibrio entre la acción hipoglucemiante (disminución de la glucosa) de la insulina y la acción hiperglucemiante (aumento de la glucosa) de las hormonas antiinsulina. (B) Patrones diarios de secreción de la insulina y del glucagón y las concentraciones plasmáticas correspondientes. La concentración de glucosa se mantiene dentro de unos márgenes relativamente estrechos durante el día. Obsérvese la supresión de la secreción de glucagón cuando se libera insulina en respuesta a una comida. Para obtener las concentraciones de glucosa en mg/dl, multiplicar el valor en mmol/l por 18.

Los islotes pancreáticos segregan también otras hormonas, como somatostatina o amilina.

Insulina

La insulina fue descubierta en 1921-22 por Frederick Banting, Charles Best y John Macleod (todos ellos trabajaban en Toronto) (v. Lecturas recomendadas). En 1979 volvió a adquirir relevancia, convirtiéndose en la primera proteína humana recombinante elaborada comercialmente. Su molécula está constituida por dos cadenas peptídicas (cadena alfa y cadena beta) unidas por 2 puentes disulfuro. Su peso molecular es de 5.500 Da. La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células β pancreáticas y se almacena en el interior de las vesículas secretoras en el aparato de Golgi. El precursor de la insulina es la molécula de cadena única llamada preproinsulina. Primero, una peptidasa separa una secuencia señal de 24 aminoácidos de la preproinsulina, dando lugar a la proinsulina. Después, la proinsulina es escindida por endopeptidasas en insulina y el péptido C (fig. 31.2), y ambos son liberados de la célula en cantidades equimolares. Esto es explotado en los laboratorios clínicos para valorar la función de las células β en los pacientes tratados con insulina. En estas personas, la insulina endógena no se puede determinar directamente, porque la insulina administrada interferiría en la prueba. Sin embargo, como el péptido C está presente en la misma concentración molar que la insulina nativa, sirve de marcador de la función de las células β .

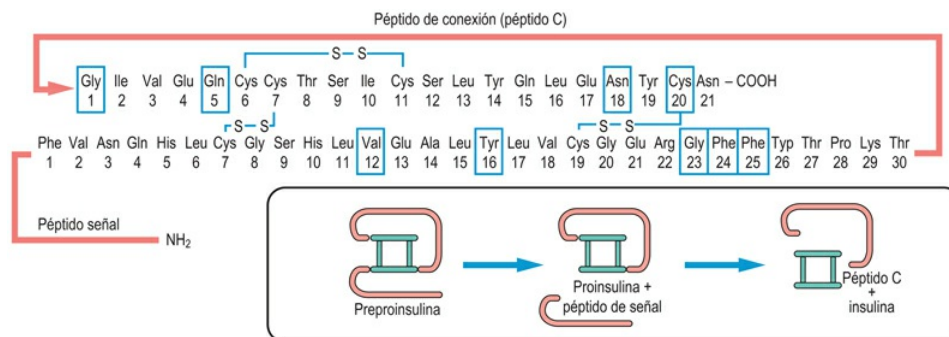


FIG. 31.2 Insulina.

La molécula de insulina consta de dos cadenas polipeptídicas unidas por dos puentes disulfuro. El tercer puente es interno en la cadena β . La insulina se sintetiza como un péptido más largo, la preproinsulina, que es escindido en el péptido de señal y la proinsulina. Antes de la

secreción por la célula β , la proinsulina es escindida de nuevo en el péptido C y la insulina. Los recuadros alrededor de los restos de aminoácidos indican los aminoácidos que participan en la unión de la insulina con su receptor.

La secreción de insulina está controlada por el metabolismo de la glucosa en la célula β

La célula β capta la glucosa a través del transportador de membrana GLUT-2 (v. [cap. 4](#)). Al entrar en la célula, la glucocinasa fosforila a la glucosa y entra en la glucólisis. A medida que el metabolismo de la glucosa es estimulado, va aumentando la relación ATP/ADP en la célula. Esto cierra los canales de potasio sensibles al ATP en la membrana celular, disminuyendo la salida de potasio y despolarizando a la célula. Esto, a su vez, abre los canales de calcio de tipo L, lo cual permite que los iones de calcio entren en la célula. Esto activa a las proteínas dependientes de Ca^{2+} , lo que provoca la liberación de los gránulos secretores que contienen insulina. La liberación consiguiente de insulina se conoce como la primera fase de la secreción de insulina ([fig. 31.3](#); compárese esto con los gránulos neurosecretores, v. [cap. 26](#)). La segunda fase de la secreción de la insulina supone la síntesis de nueva insulina y responde a señales, como el incremento de la concentración de acil-CoA de cadena larga en el citosol. La pérdida de la primera fase de la secreción es uno de los primeros signos de daños en las células de los islotes. Obsérvese que aminoácidos, como leucina, arginina y lisina, también estimulan la secreción de insulina.

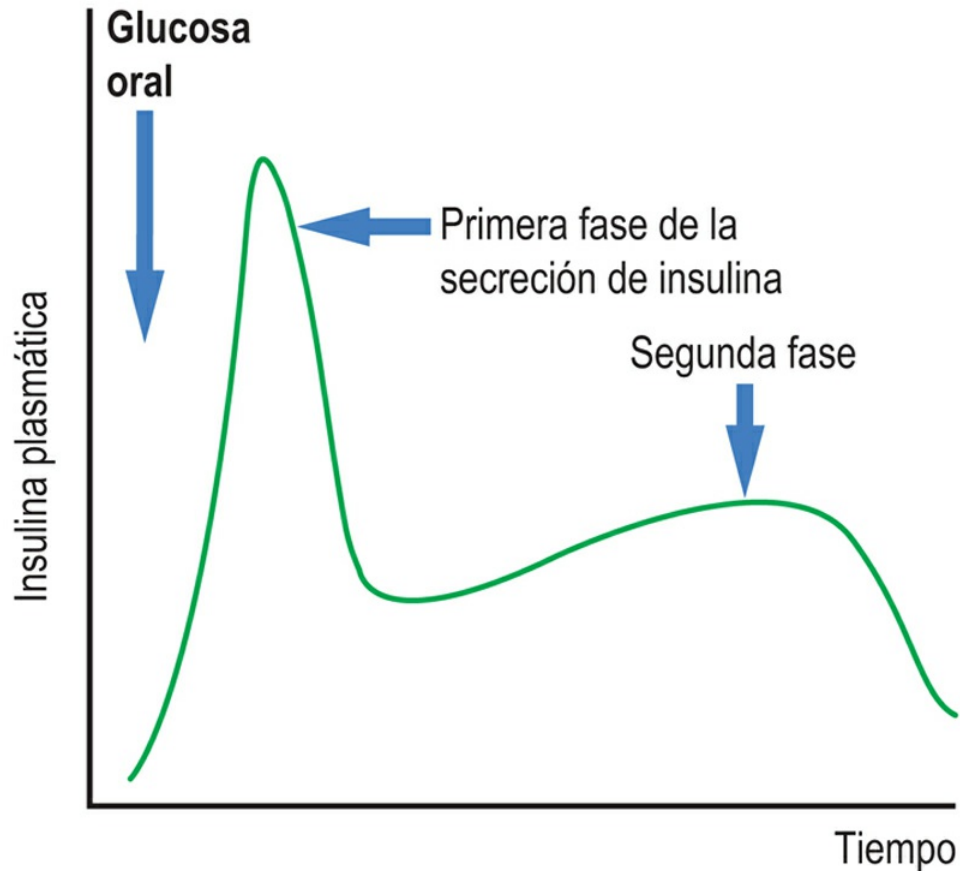


FIG. 31.3 Secreción de insulina.

Obsérvense las dos fases de la secreción de insulina. La glucosa es el estimulador más importante de la secreción de insulina. Otros estimuladores son algunos de los aminoácidos (arginina, lisina, aminoácidos de cadena ramificada), la estimulación del nervio vago y las hormonas segregadas por el intestino (incretinas).

La insulina actúa a través de un receptor de membrana que activa a numerosas vías de señalización intracelular; la señalización de insulina intracelular ocurre a través de cascadas complejas de reacciones de fosforilación

El acontecimiento inicial para la acción de la insulina es su unión a un receptor de membrana. El receptor de la insulina posee un elevado grado de homología con el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1). De hecho, tanto la insulina como el IGF1 interaccionan con estos dos receptores, aunque con afinidades

diferentes.

El receptor es una proteína de 4 subunidades que se extiende a través de las membranas de las células diana. La subunidad beta del receptor tiene actividad tirosina cinasa. La unión de la insulina hace que el receptor se autofosforile. La fosforilación induce un cambio conformacional que permite el reclutamiento de varias proteínas conocidas como sustratos del receptor de insulina (IRS-1 a 6). El IRS fosforilado se une a su vez a otras series de proteínas, que canalizan la señal hacia dos cascadas principales, la cascada IRS-PI3K-Akt y la cascada GRB2-SOS-Ras-MAPK (fig. 31.4; compárese con la fig. 25.3). Existen otras vías de señalización, como la vía independiente de la PI3K, que contribuye a la estimulación del transporte de glucosa celular.

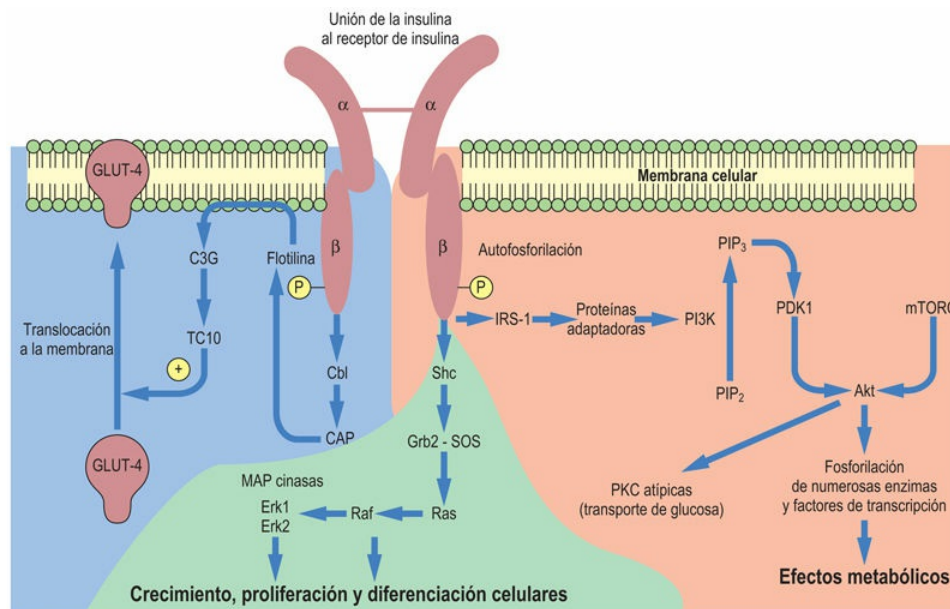


FIG. 31.4 Señalización de la insulina.

Las cascadas de señalización de la insulina transfieren la señal desde la molécula de insulina hasta sus moléculas diana, como enzimas reguladoras o el transportador de glucosa de membrana GLUT-4. La vía IRS-1/PI3K/Akt actúa de mediadora sobre los efectos metabólicos principales de la insulina y afecta al transporte de glucosa a través de la activación de PKC atípicas. La vía independiente de la PI3K afecta a la translocación del transportador GLUT-4 hasta la membrana celular. La vía GRB2-SOS-Ras-MAPK actúa de mediadora sobre los efectos mitogénicos: crecimiento, proliferación y diferenciación celulares. **C3G**,

factor de intercambio de guanilnucleótido; CAP, proteína asociada a Cbl; Cbl, proteína adaptadora en la vía de señalización de la insulina; Erk, cinasa regulada por señales extracelulares; Grb2, proteína adaptadora; IRS-1, sustrato-1 del receptor de la insulina; mTORC, complejo proteico que contiene mTOR cinasa; PDK, cinasa dependiente de fosfoinosítidos; PI3K, fosfatidilinositol 3- cinasa; PIP₂, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PIP₃, fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato; PKC, proteína cinasa C; Raf, una proteína cinasa; Ras, una GTPasa; Shc, proteína que participa en vías de señalización y, además, un dominio de ciertas proteínas de transducción de la señal; SOS, proteína son of sevenless; **TC-10, una proteína G**. Véase la explicación detallada en el texto.

La vía de señalización IRS-PI3K-Akt controla los efectos metabólicos de la insulina

Las proteínas IRS reclutan a proteínas adaptadoras que fosforilan la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La activación de la PI3K genera un mensajero de base lipídica, el fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP₃) (v. [cap. 25](#)). Activa a la cinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1), la cual, a su vez, fosforila a la Akt cinasa, una serina-treonina cinasa clave que pertenece a la familia de proteínas cinasas AGC (llamada también proteína cinasa B [PKB]).

La activación de la Akt se potencia por un complejo designado mTORC2, que contiene a la mTOR cinasa. La vía Akt regula la glucólisis, la gluconeogénesis y la lipogénesis, y suprime la glucogenólisis. Otros sustratos de la Akt son la glucógeno sintasa cinasa 3 y factores de transcripción que pertenecen a la familia *forkhead box O* (FOXO), que controla la producción endógena de glucosa en el hígado y desempeña un cometido en la lipogénesis y la gluconeogénesis, así como a proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la supervivencia. También influyen en la diferenciación de las células beta. La fosforilación de la Akt conduce a la exclusión del FOXO del núcleo y a la inhibición de su actividad. Por el contrario, la disminución de la fosforilación del FOXO conduce a la resistencia a la insulina.

Esta vía supone además la activación de ciertas isoformas de la proteína cinasa C (PKC), conocidas como PKC atípicas, como la

PKC λ ϵ , que regula el transporte de glucosa.

La vía de señalización GRB2-SOS-Ras-MAPK posee efectos mitogénicos

La vía GRB2-SOS-Ras-MAPK se inicia con la unión de la proteína Shc al receptor. La Shc recluta a la proteína de atraque Grb2, que forma un complejo con la proteína son of sevenless (SOS). El complejo activa a la Ras GTPasa, la cual fosforila a su vez a la Raf cinasa. La Raf, a través de más intermediarios, activa a las MAP cinasas ERK1 y ERK2. Las MAP cinasas fosforilan a una serie de sustratos implicados en el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de la célula.

La vía independiente de la PI3K estimula el transporte de glucosa

El transporte de la glucosa también se puede activar a través de la **vía de señalización de la insulina independiente de PI3K**, en la que el receptor de insulina fosforila una proteína denominada Cbl, que se une con la proteína asociada a Cbl (CAP). La CAP se une, a su vez, con flotilina, una proteína asociada con balsas lipídicas (*lipid rafts*) presentes en la membrana celular. La flotilina fija el factor de intercambio de guanilnucleótidos (C3G). Esto activa a una proteína G denominada TC-10, que participa en la translocación del **transportador GLUT-4** en los adipocitos hasta la membrana celular.

La terminación de la señal de insulina implica a fosfatasas, como la fosfotirosina fosfatasa 1B.

Efectos metabólicos de la insulina

En general, la insulina estimula las vías anabólicas y suprime las vías catabólicas. La insulina actúa principalmente sobre tres tejidos: el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético (fig. 31.5). En estado de alimentación, el hígado es la diana principal de la acción de la insulina. Después de una comida, las dianas principales pasan a ser el músculo y el tejido adiposo; por ejemplo, después de una infusión de glucosa, el músculo esquelético es responsable de aproximadamente

el 80% de la eliminación de la glucosa.

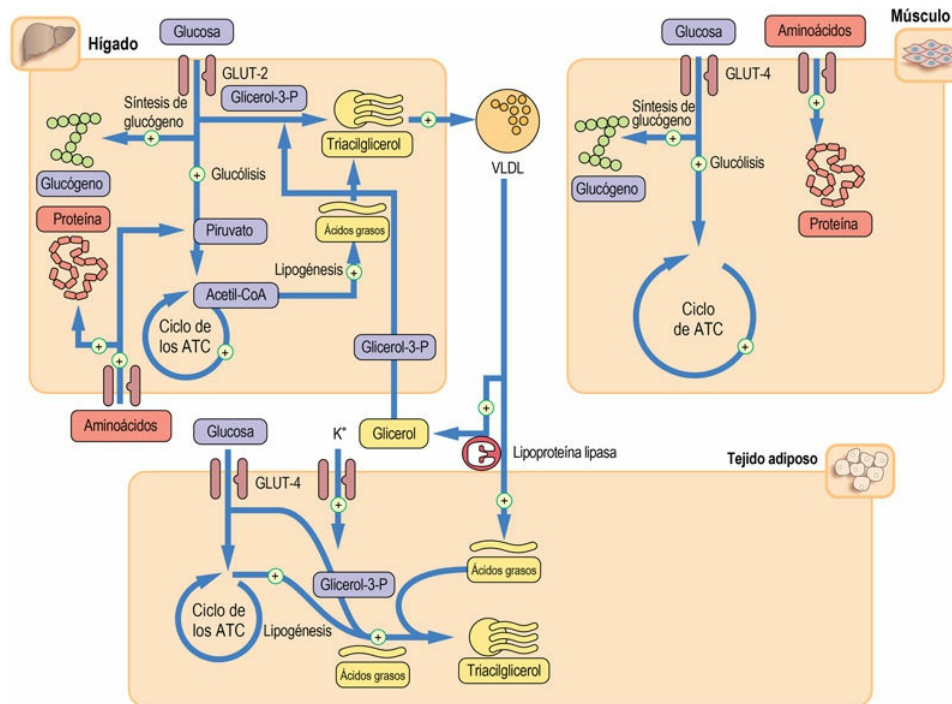


FIG. 31.5 Efectos metabólicos de la insulina.

Los principales órganos diana de la insulina son el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La insulina afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las proteínas, y también promueve la captación celular de potasio. El signo (+) indica las vías estimuladas por la insulina. Obsérvese que, en la mayoría de los casos, la insulina también inhibe los procesos opuestos. El transporte de glucosa en el músculo y el tejido adiposo está mediado por el transportador GLUT-4 y es dependiente de insulina. Sin embargo, el transportador de glucosa en el hígado (GLUT-2) es independiente de la insulina.

En el **hígado**, la insulina estimula la glucólisis y la síntesis de glucógeno. Obsérvese que el transporte de glucosa en el hígado es independiente de la insulina. La insulina estimula además la síntesis de ácidos grasos de cadena larga y la lipogénesis (síntesis de triacilglicerol). Asimismo, favorece el ensamblaje de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que transportan lípidos desde el hígado hasta las células periféricas.

La insulina también induce a la lipoproteína lipasa **endotelial**, una enzima que libera triacilglicerol desde los quilomicrones y las VLDL

(v. [cap. 33](#)). Al mismo tiempo, la insulina suprime la gluconeogénesis y la lipólisis.

En el **tejido adiposo**, la insulina estimula la síntesis de triglicéridos a partir de glicerol-3-fosfato y ácidos grasos como sustratos.

En el **músculo**, estimula el transporte y el metabolismo de glucosa y la síntesis de glucógeno, así como la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas.

La insulina estimula el transporte de glucosa a través de la membrana celular

La entrada de glucosa en las células dependiente de la insulina está mediada por proteínas conocidas como transportadores de glucosa (v. [cap. 4](#)). El transportador GLUT-4 controla la captación de glucosa en el músculo esquelético y los adipocitos. El GLUT-4 sigue un ciclo entre el compartimento endosomal y la membrana. En una célula no estimulada, no más del 10% de las moléculas de GLUT-4 se encuentran en la membrana plasmática. En los seres humanos, la insulina duplica el reclutamiento del transportador GLUT-4 a las membranas celulares. Sin embargo, los ácidos grasos atenúan su expresión. Merece la pena señalar que la contracción muscular durante el ejercicio aumenta la expresión de GLUT-4 independientemente de la insulina.

Resistencia a la insulina: un concepto clave de la homeostasis de la glucosa

La resistencia a la insulina es un cuadro en el que una dosis concreta de insulina produce una respuesta en la célula menor de la esperada. El concepto de resistencia a la insulina es crucial para comprender la patología de la diabetes tipo 2.

En el hígado, la resistencia a la insulina da lugar a un aumento de la producción de VLDL. También provoca un aumento de la síntesis de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno-1, (PAI-1), conduciendo a un estado procoagulante. En el músculo disminuye la captación de la glucosa y en el tejido adiposo condiciona la

sobreproducción de ácidos grasos libres y cambios en el patrón de la secreción de adipocinas, una disminución de la adiponectina y un aumento de la producción de resistina (v. [cap. 32](#)).



Conceptos avanzados

Valoración de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina está valorándose en la actualidad principalmente con fines investigadores. Puede realizarse usando el método conocido como **fijación hiperinsulinémica euglucémica**: se infunde insulina a un ritmo constante junto con cantidades variables de glucosa. El ritmo de la infusión de glucosa se ajusta para mantener una concentración plasmática de glucosa de 5-5,5 mmol/l (90-99 mg/dl). Cuando se alcanza un estado de equilibrio, el ritmo de infusión de la glucosa es igual a la captación periférica de glucosa, lo que refleja la sensibilidad o la resistencia a la insulina.

La causa más importante de resistencia a la insulina es la señalización defectuosa de la insulina ([tabla 31.2](#))

La resistencia a la insulina puede estar causada por un compromiso de la unión de la insulina a su receptor, como, por ejemplo, por una mutación muy infrecuente en el gen del receptor de la insulina o por la presencia de autoanticuerpos antirreceptor. Sin embargo, las causas más importantes son defectos en las vías de señalización de la insulina. Cuando la vía IRS-PI3H-Akt no funciona normalmente, se ve afectada la translocación celular del transportador GLUT-4 y, en consecuencia, el transporte de glucosa en los adipocitos (pero no en el músculo esquelético). Esto se ha observado en la obesidad y en la diabetes.

Tabla 31.2

Lugares de resistencia a la insulina

Lugar de		

resistencia	Posible defecto	Comentario
Prerreceptor	Anticuerpos frente al receptor de la insulina, molécula anormal	Inusual
Receptor	Disminución del número o de la afinidad de los receptores de la insulina	Insignificante en la diabetes
Posreceptor	Defectos en la transducción de la señal: alteraciones en la fosforilación de la tirosina, mutaciones en los genes que codifican IRS-1, fosfatidilinositol 3-cinasa, translocación defectuosa de GLUT-4 a la membrana celular, concentración elevada de ácidos grasos	La resistencia posreceptor es el tipo más frecuente de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se asocia a variantes de genes que codifican para IRS-1 y la PI3K. También puede estar inducida por la presencia de un exceso de ácidos grasos. La acumulación de triacilglicerol en el hígado y en el músculo (esteatosis) que se observa en pacientes con una alta concentración de triacilglicerol en plasma, también contribuye a la resistencia a la insulina. Parece que los factores de transcripción FOXO desempeñan un cometido crucial en esto. Normalmente modifican el metabolismo hepático, desde la utilización de la glucosa a su producción durante el ayuno. En su ausencia, el ayuno no induce a la glucosa-6-fosfatasa y no suprime a la glucocinasa; por lo tanto, en lugar de hacia la producción de glucosa, los carbonos de la glucosa se dirigen hacia la lipogénesis. Esto da lugar a una mayor producción de VLDL y a la acumulación de triacilglicerol en el hígado y, por consiguiente, al desarrollo de esteatosis hepática. En conjunto, estos fenómenos desfavorables unidos al exceso de ácidos grasos se conocen como **lipotoxicidad**. La hiperglucemia también puede atenuar la señal de la insulina (**glucotoxicidad**).

Glucagón y otras hormonas antiinsulina

El glucagón y otras hormonas antiinsulina (contrarreguladoras) aumentan la concentración plasmática de glucosa al estimular la glucogenólisis y la gluconeogénesis

El glucagón actúa sobre el hígado. No hay receptores para el glucagón en los miocitos; la glucogenólisis muscular está estimulada por otra hormona antiinsulina, la adrenalina.

El glucagón es un péptido de 29 aminoácidos y cadena única con un peso molecular de 3.485 Da. Moviliza las reservas de combustible para mantener la concentración de glucosa entre las comidas. Estimula la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis (tabla 31.3). En paralelo, inhibe la glucólisis, la síntesis de glucógeno y la síntesis de triacilgliceroles (fig. 31.6).

Tabla 31.3

Efectos recíprocos de la insulina y el glucagón sobre enzimas fundamentales de la gluconeogénesis

Enzima	Efecto del glucagón	Efecto de la insulina
Glucosa-6-fosfatasa (Glc-6-Pasa)	Inducción	Represión
Fructosa-1,6-bisfosfatasa (Fru-1,6-BPasa)	Inducción	Represión
Fosfoenolpiruvato carboxicina (PEPCK)	Inducción	Represión

En el caso de una **dieta rica en carbohidratos**, la insulina induce la transcripción de genes que codifican a enzimas glucolíticas como glucocinasa, fosfofructocinasa (PFK), piruvato cinasa (PK) y glucógeno sintasa. Al mismo tiempo, inhibe las enzimas clave de la gluconeogénesis: piruvato carboxilasa (PC), fosfoenolpiruvato carboxicina (PEPCK), Fru-1,6-BPasa y Glc-6-Pasa. Los efectos del glucagón se oponen a los de la insulina. En el caso de una **dieta rica en grasas**, el glucagón inhibe la síntesis de glucocinasa, PFK-1 y piruvato cinasa, e induce la transcripción de PEPCK, Fru-6-Pasa y Glc-6-Pasa.

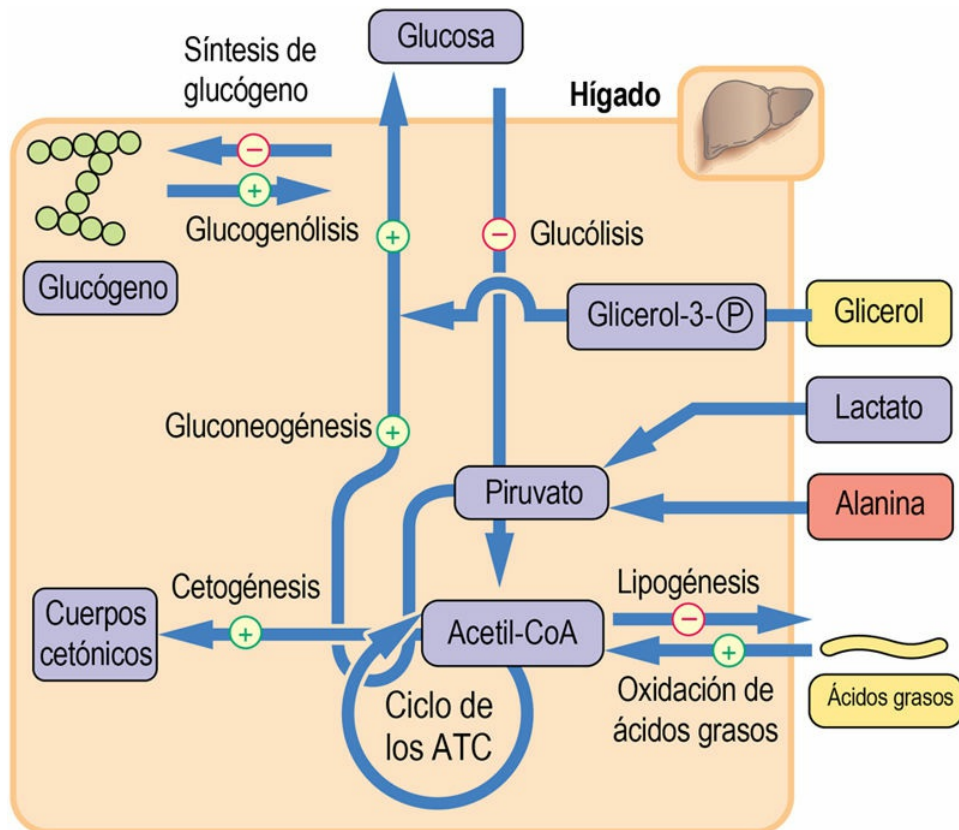


FIG. 31.6 Efectos metabólicos del glucagón.

El glucagón moviliza glucosa desde todas las fuentes disponibles. También incrementa la lipólisis y la cetogénesis a partir de la acetil-CoA. La acción del glucagón está limitada al hígado.

El glucagón se une a su propio receptor de membrana (v. [cap. 12](#)), que señala a través de las proteínas G asociadas a la membrana y la cascada del AMPc. Primero, el complejo glucagón-receptor provoca la unión de guanosina 5'-trifosfato (GTP) a un complejo de proteína G (v. [cap. 25](#)). Esto da lugar a la disociación de las subunidades de la proteína G. Una de las subunidades ($G\alpha$) activa la adenilato ciclasa, que a su vez convierte el ATP en AMPc. A su vez, el AMPc activa la proteína cinasa dependiente de AMPc (proteína cinasa A) que controla la actividad de pasos clave en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos a través de la fosforilación de enzimas reguladoras (figs. 31.6, 31.7 y 31.8).

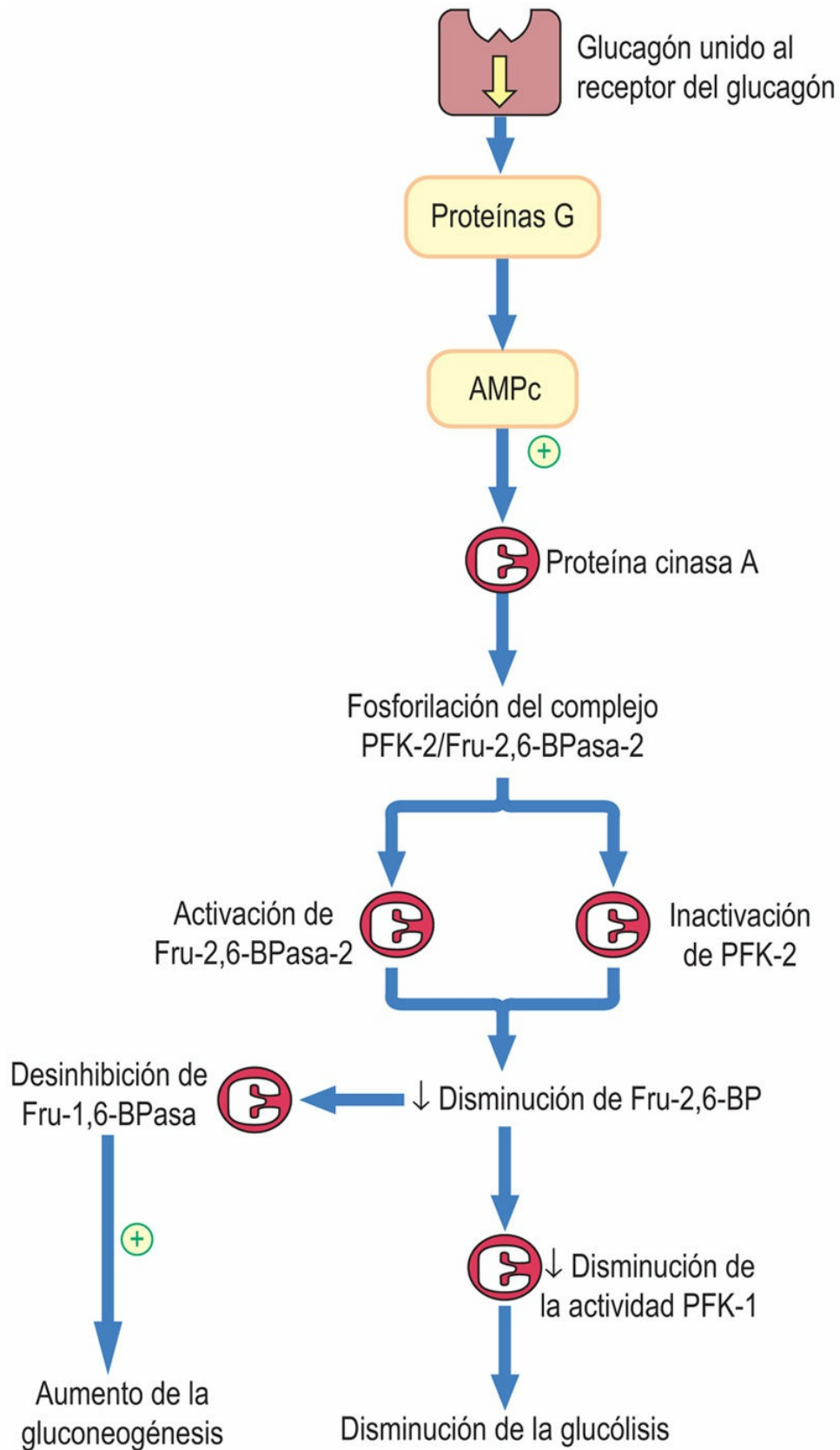


FIG. 31.7 Regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis por la

fosfofructocinasa.

El glucagón regula la gluconeogénesis mediante el control de la enzima bifuncional que contiene ambas actividades **fosfofructocinasa-2** (PFK-2) y **fructosa 2,6-bisfosfatasa-2** (Fru-2,6-BPasa-2). El glucagón se une a su receptor de membrana y señala a través de proteínas G y adenilato ciclasa, dando lugar a la generación de AMPc. El AMPc activa a su vez a la proteína cinasa A. A su vez, esta cinasa fosforila el **complejo PFK-2:Fru-2,6-BPasa**. La fosforilación activa la bisfosfatasa, que degrada Fru-2,6-BP. La disminución de Fru-2,6-BP revierte la inhibición de otra enzima, la Fru-1,6-BPasa-1, en la vía gluconeogénica principal. De este modo, **se estimula la gluconeogénesis**. De forma ingeniosa, la disminución de Fru-2,6-BP tiene un efecto inhibitor recíproco sobre la enzima clave de la glucólisis, la fosfofructocinasa (PFK-1). **Esto inhibe la glucólisis**.

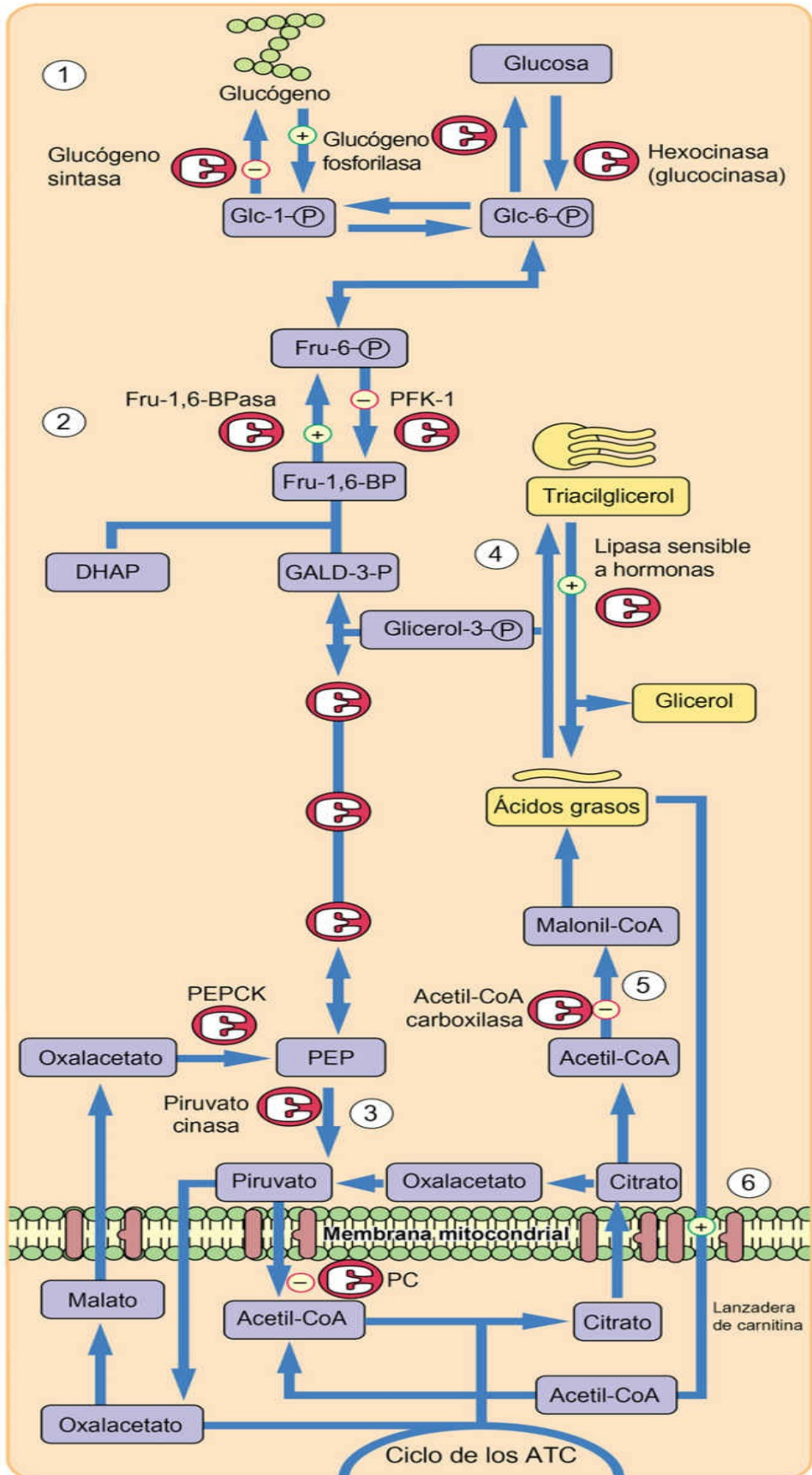


FIG. 31.8 La fosforilación de enzimas clave, controlada por el glucagón y la adrenalina, regula el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos.

La fosforilación suele estimular a enzimas en las vías catabólicas e inhibe a enzimas de las vías anabólicas. **Metabolismo del**

glucógeno: la glucógeno fosforilasa está activada y la glucógeno sintasa está inactivada. Esto favorece la degradación del glucógeno (1). **Gluconeogénesis:** la Fru-2,6-BPasa-2 está activada y la PFK-2 está inhibida. Esto disminuye la formación de Fru-2,6-BP, que inhibe la PFK-1 (glucólisis) y estimula a la FBPasa (gluconeogénesis) (2).

Glucólisis: normalmente, la Fru-1,6-BP también activa de forma alostérica la piruvato cinasa corriente abajo en la vía glucolítica. Su formación disminuye, por lo que la glucólisis se ralentiza (3).

Lipólisis: la fosforilación estimula la lipasa sensible a hormonas que estimula la lipólisis (la liberación de ácidos grasos a partir de triglicéridos) (4). **Oxidación de los ácidos grasos:** la fosforilación inhibe la acetil-CoA carboxilasa, inhibiendo la generación de malonil-CoA (5). El malonil-CoA normalmente inhibe la carnitina-palmitoil transferasa-1. La falta de malonil-CoA la desinhibe (6), facilitando la entrada de ácidos grasos en el interior de la mitocondria. Esto estimula la oxidación de los lípidos. DHAP, dihidroxiacetona fosfato; GALD3P, gliceraldehído-3-fosfato; PEP, fosfoenolpiruvato.

La adrenalina actúa sobre el hígado y el músculo

La adrenalina (epinefrina) es una hormona crucial responsable de la hiperglucemia en respuesta al estrés. Sus efectos metabólicos son similares a los del glucagón: inhibe la glucólisis y la lipogénesis, y estimula la gluconeogénesis. Actúa a través de receptores adrenérgicos α y β (principalmente el receptor β_2 ; v. [fig. 12.5](#)). Estos receptores, de forma parecida al receptor del glucagón, utilizan la cascada de señalización del AMPc.

Hormonas incretinas

Las hormonas incretinas son segregadas en el intestino y potencian la secreción de insulina

Las hormonas gastrointestinales, como el **péptido similar al glucagón-1** (*glucagon-like peptide, GLP-1*), el **péptido insulínico dependiente de glucosa** (conocido también como péptido inhibidor gástrico [GIP]), la colecistocinina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), potencian la secreción de insulina. Se segregan después de ingerir alimentos. Esto se conoce como **efecto incretina** y explica por qué la respuesta de la insulina a la glucosa administrada por vía oral es mayor que la respuesta a la infusión intravenosa.

El GLP-1 es segregado a la mucosa intestinal, sobre todo en el íleon distal y en el colon. La secreción de GLP-1 aumenta rápidamente después de una comida. En presencia de una concentración de glucosa elevada, el GLP-1 incrementa la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón y, de este modo, disminuye la producción endógena de glucosa. El GLP-1 también retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la sensación de saciedad.

El **GIP** es una molécula de 42 aminoácidos sintetizada en el duodeno y el yeyuno. El GLP-1 y el GIP actúan a través de receptores acoplados a proteína G. El receptor GLP-1 está presente en las células β y α en los islotes pancreáticos y también en los tejidos periféricos. El GLP-1 y el GIP son inactivados por la **dipeptidil peptidasa-4** (DPP-4).

El ciclo alimentación-ayuno

El metabolismo humano oscila entre los estados de alimentación y ayuno; el cociente molar de insulina respecto al glucagón en el plasma depende del patrón del metabolismo presente

El **estado de alimentación** (llamado también estado absortivo o posprandial) tiene lugar durante una comida y varias horas después. Su rasgo clave es una concentración de insulina alta y de glucagón baja (cociente insulina/glucagón alto).

Lo opuesto al estado de alimentación es el **estado de ayuno**. Un ayuno de 6-12 horas se denomina **estado postabsortivo**. El ayuno que dura más de 12 horas se denomina «**ayuno prolongado**» o «**inanición**». Se caracteriza por una concentración baja de insulina y alta de glucagón (cociente insulina/glucagón bajo).

La insulina y el glucagón activan y desactivan genes durante el ciclo alimentación-ayuno

La insulina regula la síntesis de enzimas fundamentales controlando la actividad de los factores de transcripción FOXO (llamados así porque tienen una estructura de hélice-giro-hélice con dos asas o alas adicionales). Dos de estos factores de transcripción, la proteína forkhead box 1 (FOXO1) y la FOXA2 (conocida también como HNF-3B), son esenciales para el cambio de anabolismo a catabolismo.

La FOXO1 promueve la gluconeogénesis en el hígado en el estado de ayuno. La FOXO1 y sus coactivadores estimulan la gluconeogénesis mediante la activación de genes que codifican enzimas limitantes de velocidad, como la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (Glc-6-Pasa). La FOXA2 regula la oxidación de los ácidos grasos.

Ambas son inactivadas por cinasas en la vía IRS-1/PI3K/Akt. Esto inhibe la gluconeogénesis hepática.

Por otro lado, el glucagón induce a enzimas gluconeogénicas. Otro factor de transcripción, la FOXA2, regula la degradación de las grasas en el estado de ayuno mediante la inducción de genes que codifican enzimas de la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis. Esto da lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y triglicéridos, y a una disminución del contenido hepático de triglicéridos. La insulina fosforila e inhibe a la FOXA2. Los efectos recíprocos de la insulina y del glucagón sobre las vías metabólicas principales se ilustran en las [figuras 31.7](#) y [31.8](#).

Metabolismo en el estado de alimentación

El metabolismo en el estado de alimentación está enfocado hacia la producción de energía y hacia el almacenamiento

Una comida estimula la liberación de insulina e inhibe la secreción de glucagón. Esto afecta al metabolismo del hígado, el tejido adiposo y el músculo ([fig. 31.9](#)). La utilización de glucosa por el cerebro no sufre ningún cambio. Hay un aumento de la captación de glucosa en los tejidos dependientes de la insulina, principalmente en el músculo esquelético. Se estimula la oxidación de la glucosa y la síntesis de glucógeno, y se inhibe la oxidación de lípidos. La glucosa captada por el hígado se fosforila por acción de la glucocinasa, dando lugar a glucosa-6-fosfato (Glc-6-P). El exceso de glucosa entra en la vía de las pentosas fosfato, generando $\text{NADPH} + \text{H}^+$, que se utiliza en vías de biosíntesis que requieren reducciones, como la síntesis de ácidos grasos y de colesterol. Además, el metabolismo oxidativo de la glucosa proporciona acetyl-CoA, que es un sustrato para la síntesis de ácidos grasos.

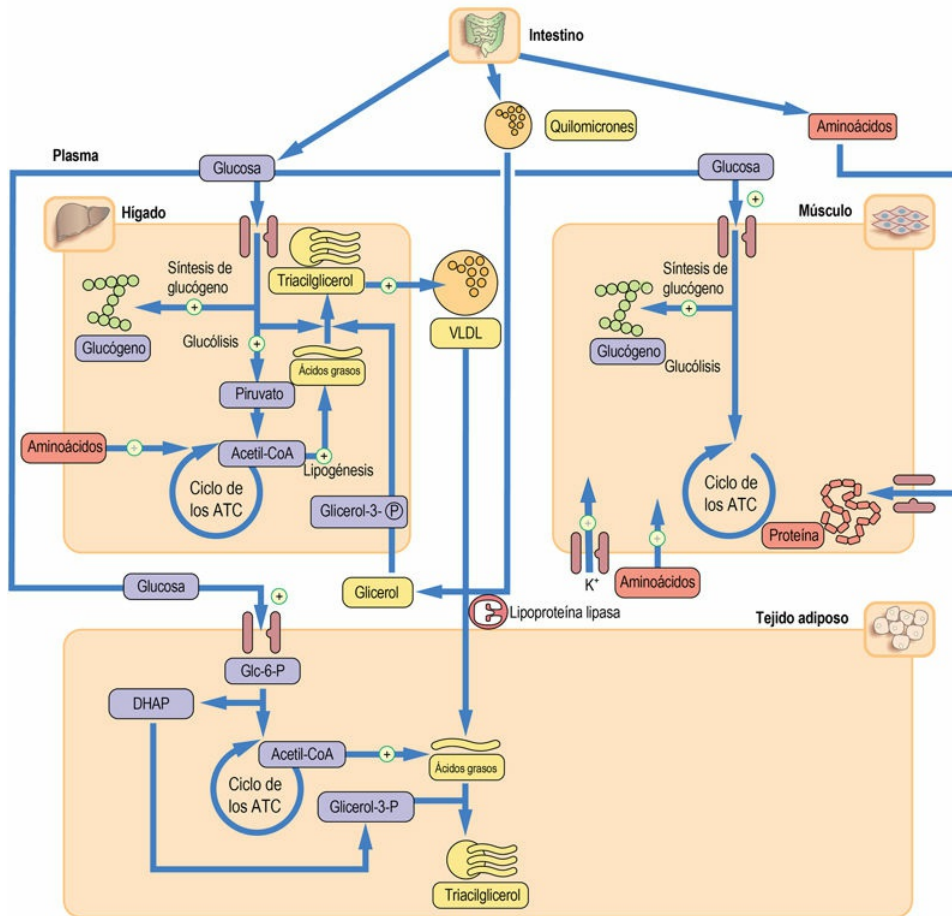


FIG. 31.9 Metabolismo en el estado de alimentación (posprandial).

Los carbohidratos, los aminoácidos y las grasas son absorbidos en el intestino y se estimula la secreción de insulina. La insulina dirige el metabolismo hacia el almacenamiento y la síntesis (anabolismo). En el hígado, la glucosa es captada por el transportador GLUT-2 y es dirigida a la glucólisis y la síntesis de glucógeno. La glucólisis aerobia aporta la acetil-CoA, que es un sustrato clave para la síntesis de ácidos grasos. Los ácidos grasos sintetizados son esterificados por glicerol derivado de la glucólisis, formando triacilglicerol en un proceso conocido como lipogénesis. Los triacilglicerol son empaquetados en forma de VLDL para su transporte a los tejidos periféricos. En el músculo se estimula la síntesis de glucógeno, la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas. En el tejido adiposo, los triacilglicerol de las VLDL son hidrolizados y los ácidos grasos son captados por las células. Los triacilglicerol son sintetizados de nuevo dentro de las células como un material de almacenamiento del adipocito. DHAP, dihidroxiacetona fosfato; Glc-6-P, glucosa-6-fosfato.

Los triacilglicerol absorbidos en el intestino son transportados en

los quilomicrones hasta los tejidos periféricos, donde son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres por la lipoproteína lipasa (v. [cap. 33](#)). En el músculo, los ácidos grasos liberados se emplean como combustible. En el tejido adiposo se reagrupan otra vez formando triacilgliceroles y se almacenan. Esta resíntesis requiere glicerol, que es proporcionado por la glucólisis (por reducción de las triosas fosfato a glicerol-3-fosfato).

La síntesis de ácidos grasos aumenta en el hígado y el tejido adiposo. También hay una estimulación de la captación de aminoácidos y de la síntesis de proteínas, y un descenso en la degradación de proteínas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo.

Metabolismo en estado de ayunas

El hígado pasa de ser un órgano que utiliza glucosa a un órgano que produce glucosa

Durante el ayuno ([fig. 31.10](#)), el hígado pasa de ser un órgano consumidor de glucosa a un órgano productor de glucosa. Hay una disminución de la síntesis de glucógeno y se incrementa la glucogenólisis. Después del ayuno nocturno se alcanza un estado estable, de modo que la producción hepática de glucosa iguala a su captación periférica. La clave radica en dos enzimas controladas por los factores de transcripción FOXO: Glc-6-Pasa y glucocinasa. **El ayuno induce a la Glc-6-Pasa y suprime a la glucocinasa.**

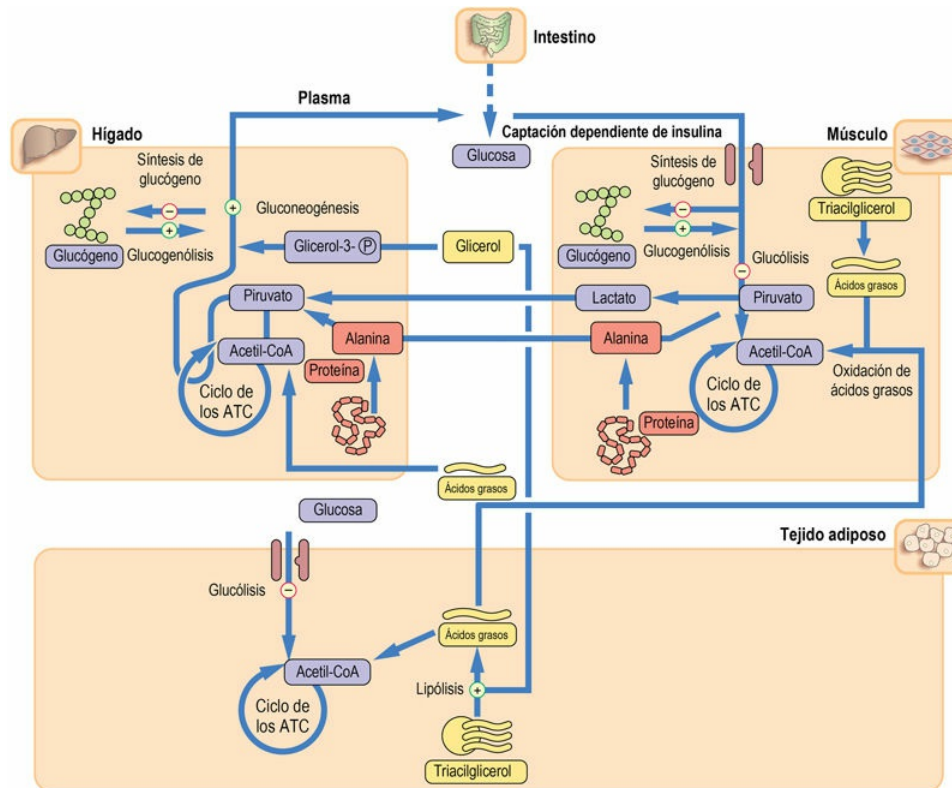


FIG. 31.10 Metabolismo después del ayuno nocturno (estado postabsortivo).

El metabolismo del hígado en el estado posterior a la absorción cambia de utilizar glucosa a producir glucosa (a través de la gluconeogénesis). El glucagón también estimula la glucogenólisis e inhibe la glucólisis. Los sustratos para la gluconeogénesis son **alanina, lactato y glicérol**. La alanina y el lactato son transportados al hígado desde el músculo. La captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo disminuye. La hidrólisis de los triacilglicérols (lipólisis) y la oxidación posterior de los ácidos grasos son estimuladas.

Los 3 sustratos clave para la gluconeogénesis son lactato, alanina y glicérol

En el estado de ayuno, el músculo y el tejido adiposo utilizan en conjunto solamente el 20% del total de glucosa disponible. Hasta el 80% de toda la glucosa es captada por los tejidos independientes de la insulina. De ella, el 50% va al cerebro y el 20%, a los eritrocitos.

Después de 12 horas de ayuno, el 65-75% de la glucosa sintetizada sigue derivando del glucógeno; el resto procede de la gluconeogénesis. La contribución de la gluconeogénesis se incrementa

con la duración del ayuno. El músculo facilita la gluconeogénesis liberando lactato, que es captado por el hígado y es oxidado a piruvato, el cual entra a continuación en la gluconeogénesis. La glucosa sintetizada *de novo* es liberada desde el hígado y regresa al músculo esquelético, cerrando el círculo de glucosa-lactato o **ciclo de Cori** (fig. 31.11).

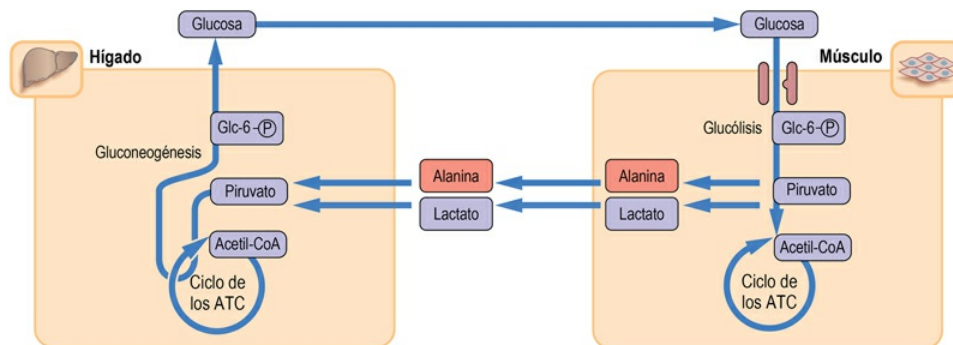


FIG. 31.11 Ciclo de Cori y ciclo glucosa-alanina.

El ciclo de Cori, conocido también como ciclo de glucosa-lactato, permite reciclar el lactato de nuevo a glucosa. La alanina deriva principalmente de la proteólisis del músculo.

Una concentración baja de insulina también estimula la proteólisis y de este modo la liberación de aminoácidos, principalmente alanina y glutamina. La alanina es captada por el hígado y convertida a piruvato. Este **ciclo glucosa-alanina** es paralelo al ciclo de Cori.

El tercer sustrato gluconeogénico, el glicerol, es liberado durante la hidrólisis de los triacilglicerol (lipólisis) por la lipasa sensible a hormonas, un proceso estimulado por el glucagón.

Ayuno prolongado (inanición)

El ayuno prolongado es un estado crónico con insulina baja y glucagón elevado (fig. 31.12). Los ácidos grasos libres son ahora el principal sustrato energético. La β -oxidación de los ácidos grasos liberados a partir de los triacilglicerol genera acetil-CoA, que normalmente entraría en el ciclo de los ATC. Sin embargo, como el mantenimiento de la gluconeogénesis agota las reservas de

oxalacetato (también un metabolito del ciclo de los ATC), realmente disminuye la actividad del ciclo de los ATC (v. [cap. 10](#)). Esto da lugar a acumulación de acetyl-CoA y su canalización hacia la cetogénesis. La cetogénesis genera acetoacetato, hidroxibutirato y el producto de la descarboxilación espontánea del acetoacetato, la acetona. Los productos de la cetogénesis se conocen en conjunto como **cuerpos cetónicos**. Durante el ayuno prolongado, aumenta la concentración de cuerpos cetónicos en el plasma. Pueden usarse como sustratos energéticos, no solo por el músculo esquelético cardíaco, sino también por el cerebro cuando el ayuno es prolongado.

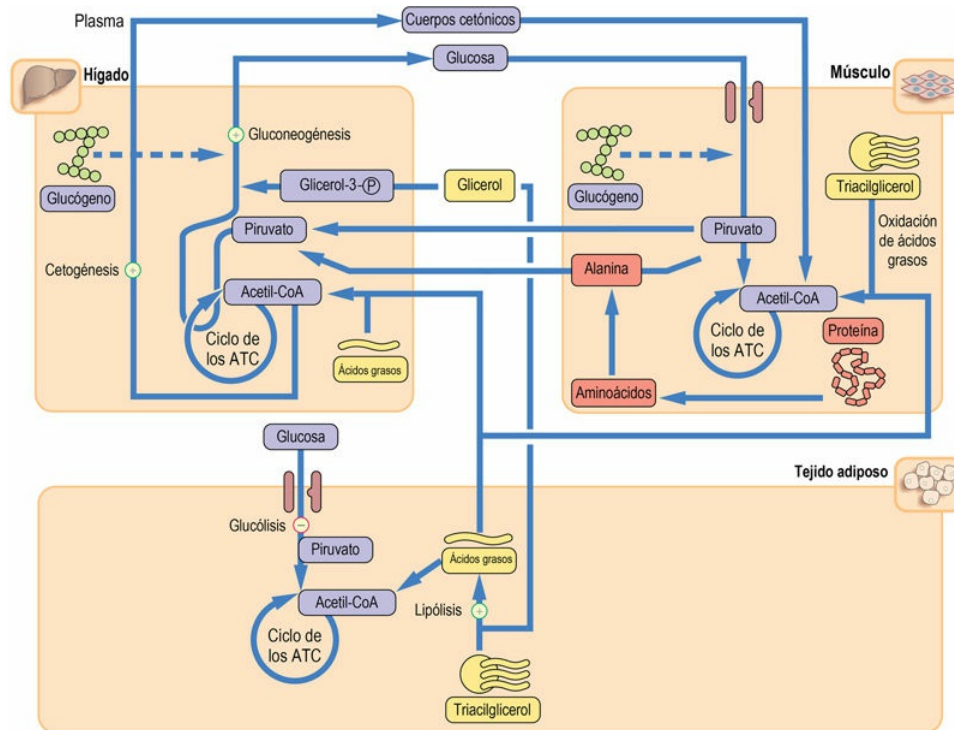


FIG. 31.12 Metabolismo durante el ayuno prolongado (inanición).

El patrón metabólico es similar al observado durante el ayuno a corto plazo, pero la respuesta adaptativa está en funcionamiento. En esta fase, los depósitos de glucógeno están agotados y el aporte de combustibles metabólicos depende de la gluconeogénesis y la lipólisis. Los cuerpos cetónicos producidos a partir de grandes cantidades de acetyl-CoA generadas por la oxidación de los ácidos grasos se convierten en una importante fuente de energía para el músculo y el cerebro. Es importante señalar que una disminución de la demanda de glucosa (y, por tanto, de la gluconeogénesis) disminuye a su vez la demanda de alanina y «ahorra» proteínas musculares.

Para proteger las proteínas corporales durante la inanición se reduce al mínimo la utilización de proteínas como sustratos gluconeogénicos, por la dependencia casi total de la grasa como fuente de energía (v. [fig. 31.12](#)). Además, el ciclo de Cori ayuda a disminuir el requerimiento de la producción de glucosa endógena. Asimismo, disminuye la cantidad de transportador GLUT-4 en el tejido adiposo y el músculo, disminuyendo la captación de glucosa. El cerebro se adapta usando los cuerpos cetónicos como combustible. Estos mecanismos también «ahorran» glucosa. Por último, durante la inanición disminuye la concentración de hormonas tiroideas, lo cual reduce el índice metabólico.

Metabolismo durante el estrés

La respuesta metabólica al estrés moviliza sustratos energéticos desde todos los recursos disponibles; durante el estrés, el metabolismo es impulsado por las hormonas antiinsulina

La respuesta metabólica al estrés está desencadenada por situaciones de «lucha o huida» y también por traumatismos, quemaduras, cirugía e infecciones. Se asocia con aumento de actividad del sistema nervioso simpático y está impulsada por hormonas antiinsulina: catecolaminas, principalmente adrenalina, glucagón y cortisol. Las vías anabólicas (síntesis de glucógeno, lipogénesis) están suprimidas y las vías catabólicas (glucogenólisis, lipólisis y proteólisis) están estimuladas; de este modo se maximiza la provisión de combustibles metabólicos. Está aumentada la captación periférica de glucosa independiente de la insulina ([fig. 31.13](#)). Hay también una vasoconstricción temprana, que limita posibles pérdidas de sangre. Además, también hay fiebre, aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), de la frecuencia respiratoria (taquipnea) y leucocitosis.

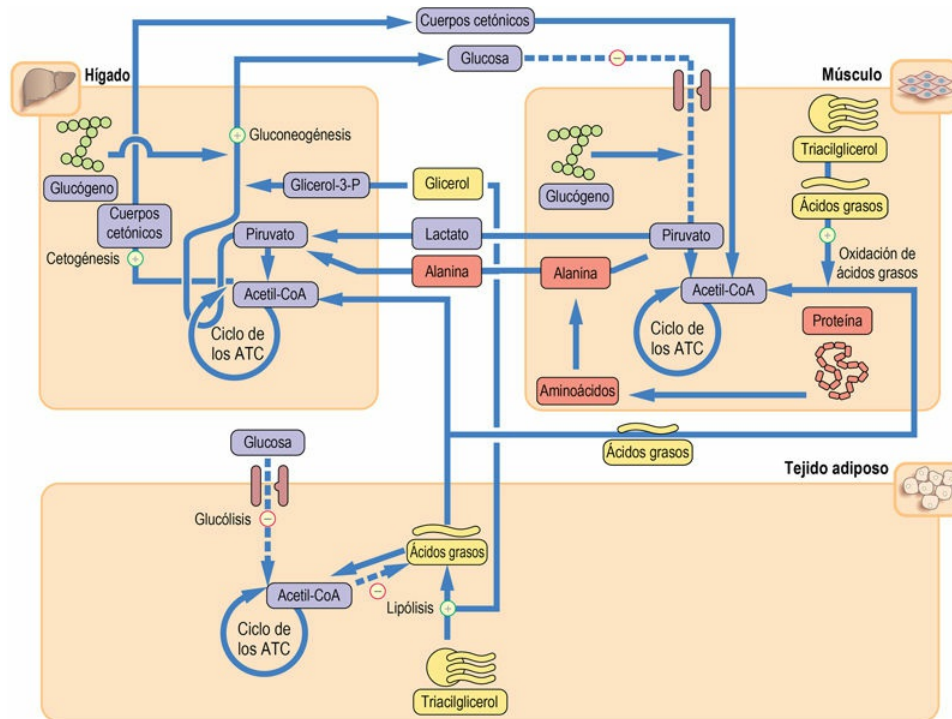


FIG. 31.13 Metabolismo durante el estrés y la lesión.

La respuesta al estrés es catabólica y, en sentido amplio, análoga al ayuno. La glucosa es movilizada desde todas las fuentes disponibles.

En este caso, la adrenalina desempeña un cometido fundamental y, junto con el glucagón, inhibe la secreción de insulina. El estrés también induce resistencia periférica a la insulina, permitiendo ahorrar glucosa.

La energía la proporcionan la glucosa, los ácidos grasos y el catabolismo de las proteínas.

La prioridad es proporcionar glucosa al cerebro; de este modo, la adrenalina y el glucagón estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Además, la disminución de la captación periférica de glucosa hace que exista más glucosa disponible para el cerebro. Más tarde, la tasa metabólica aumenta y los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía. Como los aminoácidos necesarios para la gluconeogénesis están proporcionados por el músculo, el equilibrio nitrogenado se vuelve negativo al cabo de 2-3 días de la lesión.

La respuesta al estrés incluye resistencia a la insulina

El transporte de glucosa al interior de la célula depende de la insulina y disminuye bajo la influencia de los glucocorticoides. Además, los glucocorticoides facilitan la estimulación de la gluconeogénesis por

parte del glucagón y las catecolaminas mediante la inducción de los genes que codifican para la glucosa-6-fosfatasa y la PEPCK (v. [tabla 31.3](#)). También aumenta la captación de glucosa independiente de la insulina, especialmente en el músculo, mediada por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y citocinas como la interleucina-1 (IL-1) (v. [cap. 28](#)). El TNF- α también estimula la degradación del glucógeno en el músculo. Otra interleucina, la IL-6, ayuda a inducir la PEPCK, estimula la lipólisis en el tejido adiposo y contribuye a la proteólisis en el músculo. Finalmente, aumenta la producción de lactato.



Conceptos clínicos

La respuesta al estrés afecta a los resultados de las pruebas de laboratorio

La respuesta metabólica al estrés afecta a los resultados de las pruebas de laboratorio más habituales. La hiperglucemia es un hallazgo habitual. Por lo tanto, durante el estrés, una hiperglucemia leve no se debe confundir con diabetes mellitus. Además, la lesión, la infección y el traumatismo se asocian con la denominada respuesta de fase aguda, durante la que aumenta la síntesis de una serie de proteínas, como α_1 -antitripsina, proteína C reactiva (CRP), haptoglobina, glucoproteína ácida α_1 , proteínas del complemento y otras. Por el contrario, está suprimida la síntesis de albúmina. Las determinaciones de la CRP son importantes para la monitorización del progreso del tratamiento en los pacientes que presentan infecciones graves (v. [cap. 40](#)).



Conceptos clínicos

Mujer con dolor torácico y concentración plasmática de glucosa elevada: hiperglucemia inducida por estrés

Una mujer de 66 años de edad ingresó en la sala de cardiología con dolor torácico. Se le diagnosticó un infarto de miocardio basándose en

el ECG y el aumento de la concentración plasmática de troponina. Se trató mediante trombólisis con resultados satisfactorios. En ese momento, su concentración plasmática aleatoria de glucosa era de 10,5 mmol/l (189 mg/dl). Al día siguiente, la glucosa sanguínea en ayunas solo estaba ligeramente elevada, con un valor de 7,5 mmol/l (117 mg/dl). La glucosa plasmática normal en ayunas es de 4,0-6,0 mmol/l (72-109 mg/dl).

Comentario

El gran estrés asociado con un infarto de miocardio guarda relación con la respuesta hormonal contrarreguladora, lo que da lugar a la elevación de la concentración de glucosa en sangre. Debemos ser cuidadosos a la hora de interpretar una cifra elevada de glucosa en ayunas en el contexto de una enfermedad aguda. No debe realizarse una prueba de tolerancia oral a la glucosa durante una enfermedad aguda. La determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ayudaría a descartar una diabetes.

Diabetes mellitus

La prevalencia de la diabetes ha aumentado en todo el mundo. En 1980 había 108 millones de individuos diabéticos y 422 en 2014 (v. Lecturas recomendadas). Este incremento está ligado al estilo de vida, con un exceso de alimentos sumamente energéticos combinados con poco ejercicio físico y la consiguiente obesidad. La susceptibilidad a padecer diabetes se debe al efecto combinado de influencias genéticas y ambientales, y en las últimas se incluye el entorno metabólico fetal y la nutrición en los primeros años de vida.

La diabetes es un trastorno del metabolismo de los combustibles que se caracteriza por hiperglucemia y (más tarde) por lesiones vasculares

El síndrome de la diabetes mellitus consta de dos componentes fundamentales: la hiperglucemia y las complicaciones vasculares. Hay **cuatro tipos principales de diabetes mellitus** (tabla 31.4). La diabetes tipo 1 (DT1) constituye el 5-10% de todos los casos de diabetes, y la diabetes tipo 2 (DT2) supone el 90-95% de todos los casos. La prevalencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) es del 1-14% en poblaciones diferentes. La diabetes secundaria es relativamente infrecuente.

Tabla 31.4

Clasificación de la diabetes mellitus

Síndrome	Comentarios
Tipo 1	Destrucción autoinmunitaria de las células β
Tipo 2	Deterioro de las células β ; incapacidad de las células β para compensar la resistencia a la insulina
Otros tipos	Defectos genéticos de las células β (p. ej., mutaciones del gen de la glucocinasa). Síndromes de resistencia a la insulina infrecuentes
	Enfermedades del páncreas exocrino. Enfermedades endocrinas (acromegalia, síndrome de Cushing). Diabetes inducida por fármacos y productos químicos, infecciones (p. ej., parotiditis)
	Síndromes infrecuentes caracterizados por la presencia de anticuerpos antirreceptores. Diabetes que acompaña a otras enfermedades genéticas (p. ej., síndrome de Down)

Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa de inicio o diagnosticada por primera vez en el embarazo. (Obsérvese que la diabetes diagnosticada en la primera visita prenatal se considera una diabetes manifiesta, no gestacional)
----------------------	--

La diabetes tipo 1 se describía en la bibliografía antigua como diabetes insulino dependiente (DMID) y la diabetes tipo 2, como diabetes no insulino dependiente (DMNID) o diabetes de la madurez.

A largo plazo, la diabetes da lugar a cambios en las paredes de las arterias pequeñas (**microangiopatía**) y grandes (**macroangiopatía**). Cuando la microangiopatía afecta al riñón (**nefropatía** diabética) puede dar lugar a insuficiencia renal. La microangiopatía que aparece en la retina (**retinopatía** diabética) puede causar ceguera, y la que ocurre en el sistema nervioso periférico (**neuropatía** diabética) da lugar a la afección de la función nerviosa autónoma. Los pacientes diabéticos desarrollan también opacidades del cristalino (**cataratas**). La diabetes es la principal causa de ceguera en el mundo occidental y una de las principales causas de insuficiencia renal.

Además, la macroangiopatía diabética se asocia con un riesgo de dos a tres veces superior de **infarto de miocardio** que en personas no diabéticas. Cuando la macroangiopatía afecta a las arterias periféricas causa **vasculopatía periférica diabética** y ulceraciones en los pies (la diabetes sigue siendo una causa importante de **amputaciones de extremidades inferiores**). La complicación más prevalente de la diabetes es la enfermedad cardiovascular y es la causa de muerte de más del 80% de los pacientes con diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria

La DT1 suele aparecer en individuos menores de 35 años de edad, con una incidencia máxima a los 12 años; actualmente, el 50-60% de los pacientes son menores de 16-18 años en el momento de su presentación. La DT1 está causada por la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas. La causa que la precipita todavía no se conoce bien; podría ser una infección vírica, como la rubéola congénita, toxinas ambientales o alimentos. La reacción autoinmunitaria se podría iniciar por la respuesta de citocinas a la infección.

Los individuos con DT1 son propensos a desarrollar cetoacidosis y

dependen del tratamiento con insulina. El desarrollo de enfermedad sintomática puede suceder con rapidez y una persona joven sin una diabetes conocida puede presentar un estado de cetoacidosis.

La susceptibilidad a la diabetes 1 es hereditaria

La tasa de concordancia para la DT1 en los gemelos monocigóticos es del 30-40%. Hay al menos 20 regiones del genoma asociadas a la DT1. Los genes de susceptibilidad se encuentran en el cromosoma 6, en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (v. [cap. 43](#)).

Aproximadamente el 50% de la susceptibilidad genética a la diabetes reside en los genes HLA (IDDM1) (genotipos HLA DR y DQ) y, en menor grado, en otros *loci* conocidos como IDDM2 (insulina-VNTR) e IDDM12 (CTLA-4). Tanto los genes que incrementan el riesgo (DR3/4, DQA1*0301-DQB1*0302 y DQA1*0501-DQB1*0201) como los que proporcionan protección (DQA1*0102-DBB1*0602) se han identificado dentro del complejo HLA. Es interesante señalar que esta región contiene, además, genes de susceptibilidad asociados con otras enfermedades autoinmunitarias; esto significa que los pacientes con DT1 son más susceptibles a otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison y la enfermedad celíaca.

En conjunto, actualmente se asocian a la diabetes tipo 1 unos 50 genes.

Además del infiltrado inflamatorio de los islotes secundario a una respuesta anormal de los linfocitos T (v. [cap. 43](#)), algunos pacientes muestran una respuesta anormal de linfocitos B con anticuerpos circulantes contra varias proteínas de las células β . Los autoanticuerpos pueden aparecer años antes del diagnóstico y pueden dirigirse contra la insulina, la ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la proteína tirosina fosfatasa y contra antígenos de los islotes.

La diabetes tipo 2 aparece cuando células β son incapaces de compensar la resistencia a la insulina existente

La DT2 normalmente se desarrolla en pacientes obesos mayores de 40

años. Sin embargo, en los últimos años ha ido aumentando su incidencia en personas más jóvenes. Los dos factores contribuyentes fundamentales son el deterioro funcional de las células β pancreáticas y la resistencia periférica a la insulina. La mayoría de los genes de susceptibilidad a la DT2 descubiertos están ligados a la función de las células β . Si se desarrolla resistencia a la insulina, las células β responden a la necesidad de una mayor cantidad de insulina mediante proliferación e hipertrofia. La diabetes se desarrolla cuando esta compensación se vuelve insuficiente. Una vez se desregula el metabolismo, las células β pueden dañarse aún más por el exceso de glucosa (glucotoxicidad) y de ácidos grasos (lipotoxicidad). Otros factores que contribuyen al desarrollo de diabetes son el aumento en la secreción de glucagón, una menor respuesta de incretina y también una disminución de la secreción de adiponectina en el tejido adiposo.

La predisposición genética y la obesidad son los principales factores de riesgo para la diabetes tipo 2

Los dos factores de riesgo más importantes para la DT2 son los antecedentes familiares y la obesidad, la cual induce resistencia a la insulina periférica. Las células β pancreáticas lo compensan aumentando la secreción de insulina; aparece hiperinsulinemia con una concentración plasmática normal de glucosa. Cuando la compensación se vuelve insuficiente, la concentración plasmática de glucosa aumenta ligeramente en ayunas (este cuadro se conoce como alteración de la glucosa en ayunas, *impaired fasting glucose* [IFG]) o en respuesta a una sobrecarga de glucosa (definida como alteración de la tolerancia a la glucosa, *impaired glucose tolerance* [IGT]). El deterioro adicional de la secreción de insulina conduce a una DT2 manifiesta.

De este modo, tanto la IFG como la IGT implican el **riesgo de diabetes en el futuro** (la IGT también se asocia a un aumento del riesgo de patología cardiovascular).

La heredabilidad de la diabetes tipo 2 es mayor del 50%

Los gemelos monocigóticos tienen aproximadamente un 70% de concordancia para la DT2, y la concordancia en los gemelos

dicigóticos es del 20-30%. Los parientes de primer grado de personas con DT2 tienen un 40% de probabilidad de desarrollar la enfermedad.

En las pruebas de población se han identificado seis genes asociados a la DT2. Entre ellos están el que codifica el receptor activado por proliferadores de peroxisomas- γ (PPAR- γ). Otro gen (IRS1) codifica la IRS-1 y se asocia al deterioro en la respuesta periférica a la insulina. El gen que codifica un canal de potasio (KCNJ11) influye en la secreción de la insulina. Su mutación ocasiona una variante rara de diabetes neonatal. El gen *WFS1* codifica la wolframina, una proteína detectada en pacientes con un síndrome que consiste en diabetes insípida y diabetes juvenil, así como sordera y atrofia óptica. Otros genes se asocian a variantes de diabetes monogénica (MODY) (v. más adelante).

Se han identificado más de 80 *loci* con la DT2 y un número similar de loci se relacionaron con los denominados rasgos glucémicos (es decir, concentraciones de glucosa, de insulina HbA_{1c} y de proinsulina).



Conceptos avanzados

La diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY, *maturity-onset diabetes of the young*) es una variante infrecuente de diabetes tipo 2

La diabetes tipo MODY aparece antes de los 25 años de edad y se caracteriza por la secreción persistente de péptido C y un patrón hereditario claro. Se debe a mutaciones en al menos seis genes diferentes; entre ellos están el gen que codifica la glucocinasa (afectando a los sensores de glucosa de las células β y causando MODY2) y varios factores de transcripción, como HNF1A, que ocasiona la MODY3, y HNF1B, que da lugar a la MODY5. Hay también una mutación del ADN mitocondrial que da lugar a una fosforilación oxidativa deficiente y causa la llamada diabetes mitocondrial.

Los genes asociados a la MODY proporcionan también una

perspectiva de los factores genéticos que afectan a la respuesta al tratamiento. A diferencia de los tipos MODY causados por las mutaciones en el factor de transcripción, la MODY2 responde a la dieta y estos pacientes no necesitan insulina. Los pacientes con mutaciones HNF1A responden a la administración de sulfonilureas.

En la diabetes tipo 2 raramente aparece cetoacidosis

Los pacientes con DT2 pueden presentar complicaciones microvasculares como en la DT1, pero el principal problema son las complicaciones macrovasculares, que en ocasiones dan lugar a cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica y accidente cerebrovascular. En la [tabla 31.5](#) se comparan la DT1 y la DT2.

Tabla 31.5

Comparación de las diabetes tipo 1 y tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Inicio	Generalmente antes de los 20 años	Generalmente después de los 40 años
Síntesis de insulina	Ausente: destrucción inmunitaria de las células β	Conservada: combinación de resistencia a la insulina y deterioro funcional de las células β
Concentración plasmática de insulina	Baja o nula	Baja, normal o elevada
Susceptibilidad genética	Sí	Sí
Anticuerpos frente a las células de los islotes en el momento del diagnóstico	Sí	No
Obesidad	Infrecuente	Frecuente
Cetoacidosis	Sí	Infrecuente, pero puede ser precipitada por estrés metabólico intenso
Tratamiento	Insulina	Fármacos hipoglucemiantes e insulina (si es grave)

Metabolismo en la diabetes

En la diabetes mal controlada, la descompensación metabólica conduce a la aparición de cetoacidosis

En la diabetes tipo 1, la glucosa no puede entrar en los adipocitos y los miocitos por la ausencia de insulina. La falta de insulina significa que el metabolismo, por defecto, entra en el modo controlado por el glucagón. La glucólisis y la lipogénesis están inhibidas, mientras que la glucogenólisis, la lipólisis, la cetogénesis y la gluconeogénesis están estimuladas (fig. 31.14). El hígado se convierte en un órgano productor de glucosa. Esto, combinado con la alteración del transporte de glucosa, da lugar a hiperglucemia en ayunas.

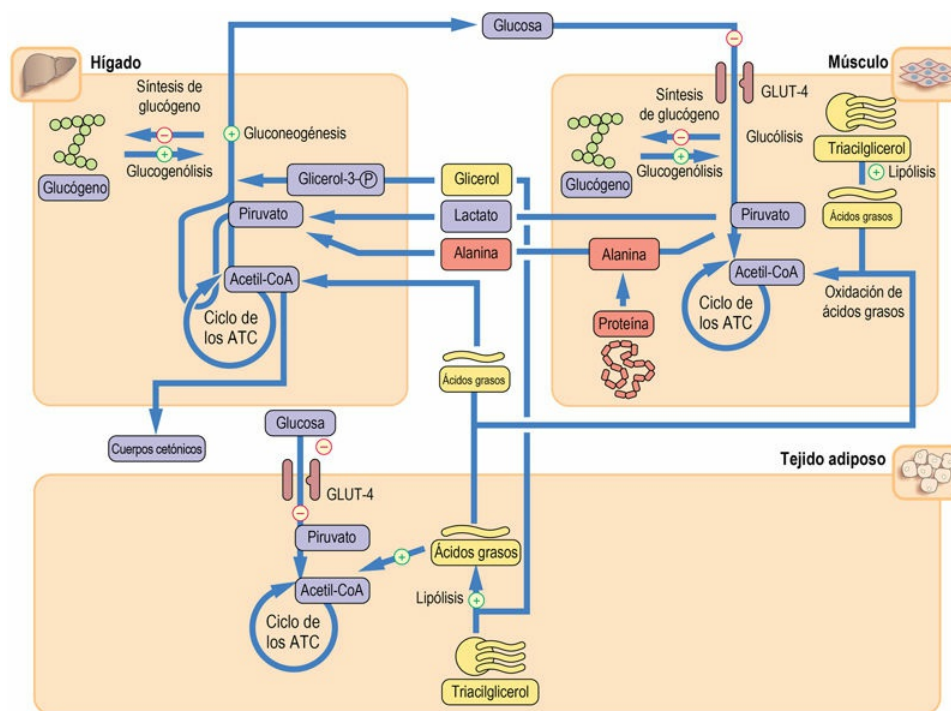


FIG. 31.14 Metabolismo en la diabetes mellitus.

Hay una disminución de la capacidad de los tejidos para utilizar la glucosa debido a una falta de insulina y/o a una acción defectuosa de la misma. La hiperglucemia está causada por el efecto combinado de la alteración de la captación hística de glucosa y el incremento de su producción por la gluconeogénesis en el hígado. El exceso de ácidos grasos está disponible en el hígado, pero el ciclo de los ácidos grasos (ATC) es menos eficiente debido a que el oxalacetato está siendo utilizado para la gluconeogénesis. Esto da lugar a la acumulación de acetil-CoA y a su conversión posterior en cuerpos cetónicos.

Cuando la concentración plasmática de glucosa supera la capacidad renal de reabsorción, aparece glucosa en la orina. La glucosa es

osmóticamente activa, por lo que su excreción se acompaña del aumento de la pérdida de agua (diuresis osmótica). Los pacientes diabéticos mal controlados eliminan grandes volúmenes de orina (**poliuria**) y beben muchos líquidos (**polidipsia**). La pérdida de líquidos en ocasiones da lugar a deshidratación (v. [cap. 35](#)).

Paralelamente a la alteración del equilibrio del agua, la lipólisis genera un exceso de acetyl-CoA, que se canaliza hacia la cetogénesis. Aumenta la concentración de cuerpos cetónicos en el plasma (**cetonemia**) y se excretan en la orina (**cetonuria**). En algunos pacientes, la acetona puede olerse en el aliento. La sobreproducción de ácido acetoacético y de ácido β -hidroxibutírico aumenta la concentración sanguínea de iones de hidrógeno (disminuye el pH sanguíneo). Este tipo de acidosis metabólica (v. [cap. 36](#)) se conoce como cetoacidosis diabética ([fig. 31.15](#)).

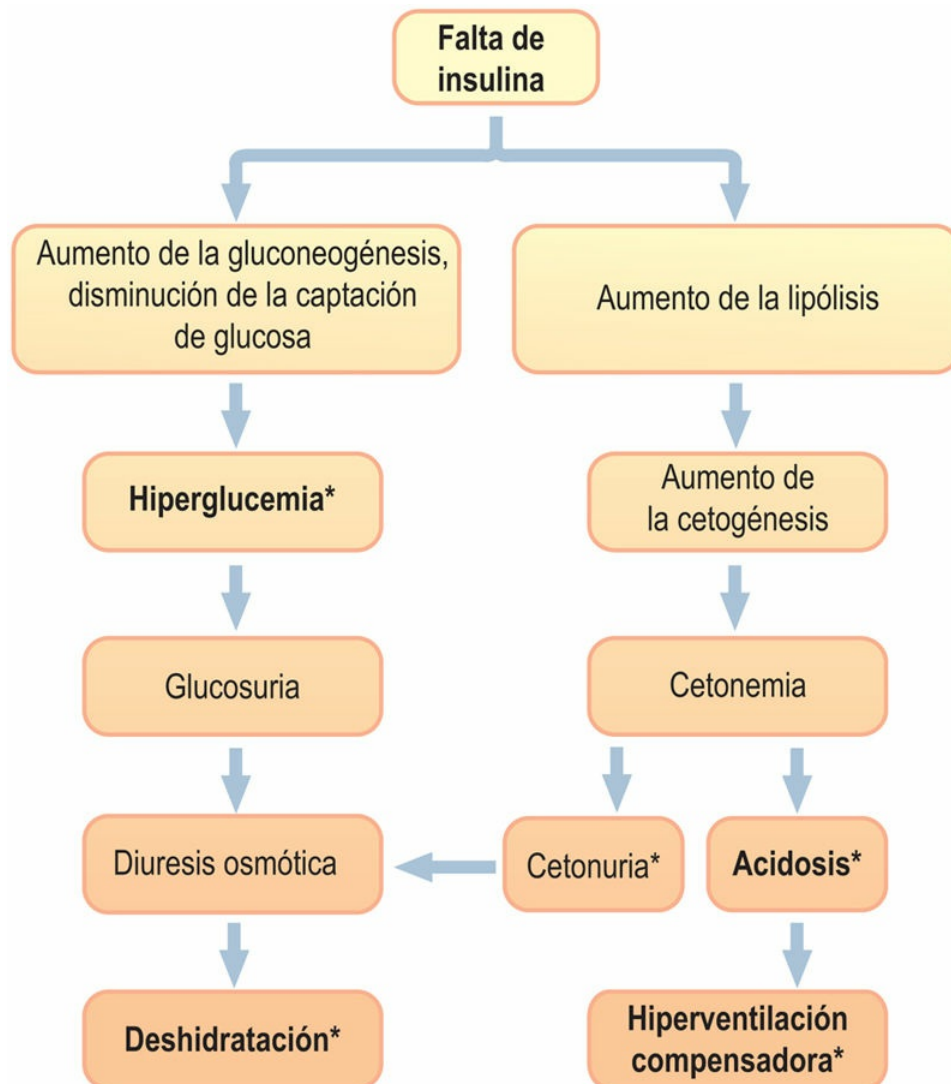


FIG. 31.15 Cetoacidosis diabética.

El cuadro clínico de la cetoacidosis es una consecuencia de la falta de insulina; de la hiperglucemia resultante y sus complicaciones, como diuresis osmótica y deshidratación, así como del aumento de la lipólisis y la cetogénesis que conducen a cetonemia y acidosis. El tratamiento de la cetoacidosis está dirigido a combatir estos problemas e incluye la infusión de insulina, la rehidratación y la administración de suplementos de potasio. *Indica los hallazgos clínicos y de laboratorio más importantes.

Los elementos fundamentales de la cetoacidosis diabética son hiperglucemia, cetonuria, deshidratación y acidosis metabólica

La cetoacidosis diabética puede aparecer rápidamente, a veces

después de que una persona olvide una única dosis de insulina. La cetoacidosis aparece principalmente en personas con DT1 que no tienen insulina en plasma o que tienen muy poca y, en consecuencia, presentan una relación de la concentración de insulina/glucagón muy baja. Es poco habitual en la DT2, pero puede aparecer después de un estrés importante, como un infarto de miocardio. Si no se trata, la cetoacidosis puede poner en peligro la vida.

Obsérvese que existen similitudes sustanciales entre el metabolismo en el estado de inanición y en la diabetes; este es el motivo por el que en algún momento se describió como «inanición en mitad de la abundancia». Sin embargo, mientras que el ayuno da lugar a una cetonemia moderada, en la diabetes pueden acumularse grandes cantidades de cuerpos cetónicos.



Conceptos clínicos

Niña de 15 años ingresada con confusión y aliento con olor a acetona: cetoacidosis diabética

Una paciente de 15 años de edad, de la cual no se sabía que tuviera diabetes, ingresó en el servicio de urgencias. Estaba confusa y su aliento olía a acetona. Presentaba signos de deshidratación, con disminución de la turgencia cutánea y sequedad de boca. Su respiración era rápida y agitada. Su glucemia era de 18,0 mmol/l (324 mg/dl) y presentaba cuerpos cetónicos en la orina. La concentración sérica de potasio era de 4,9 mmol/l (intervalo de referencia, 3,5-5,0 mmol/l) y su pH en sangre arterial era 7,20 (normal, 7,37-7,44) (concentración de H^+ , 63 nmol/l; normal, 35-45).

Comentario

Esta es la presentación habitual de la cetoacidosis diabética (inesperada en este caso). Obsérvese que una proporción sustancial de niños presentan cetoacidosis en el momento del diagnóstico de la diabetes. La hiperventilación es una respuesta compensadora de la acidosis (v. cap. 36). La cetoacidosis diabética es una urgencia médica. Esta paciente recibió una infusión intravenosa de suero fisiológico

con suplementos de potasio para reponer los líquidos y el potasio perdidos y una infusión de insulina.

La obesidad, la diabetes y la hipertensión guardan relación con la enfermedad cardiovascular

La obesidad, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa (o diabetes) pueden acompañarse de dislipidemia (v. [cap. 33](#)) e hipertensión arterial. Esta agrupación se ha descrito como **síndrome metabólico**. Se asocia con inflamación de grado bajo que afecta a la vasculatura y con aumento de la tendencia a la trombosis (estado de hipercoagulabilidad; v. [cap. 41](#)). De forma importante, también se caracteriza por un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

Cada vez más se interpreta que la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular pueden tener lo que algunos investigadores denominan una «base común». En la [figura 31.16](#) se ilustran las diversas relaciones entre obesidad, diabetes y aterosclerosis.

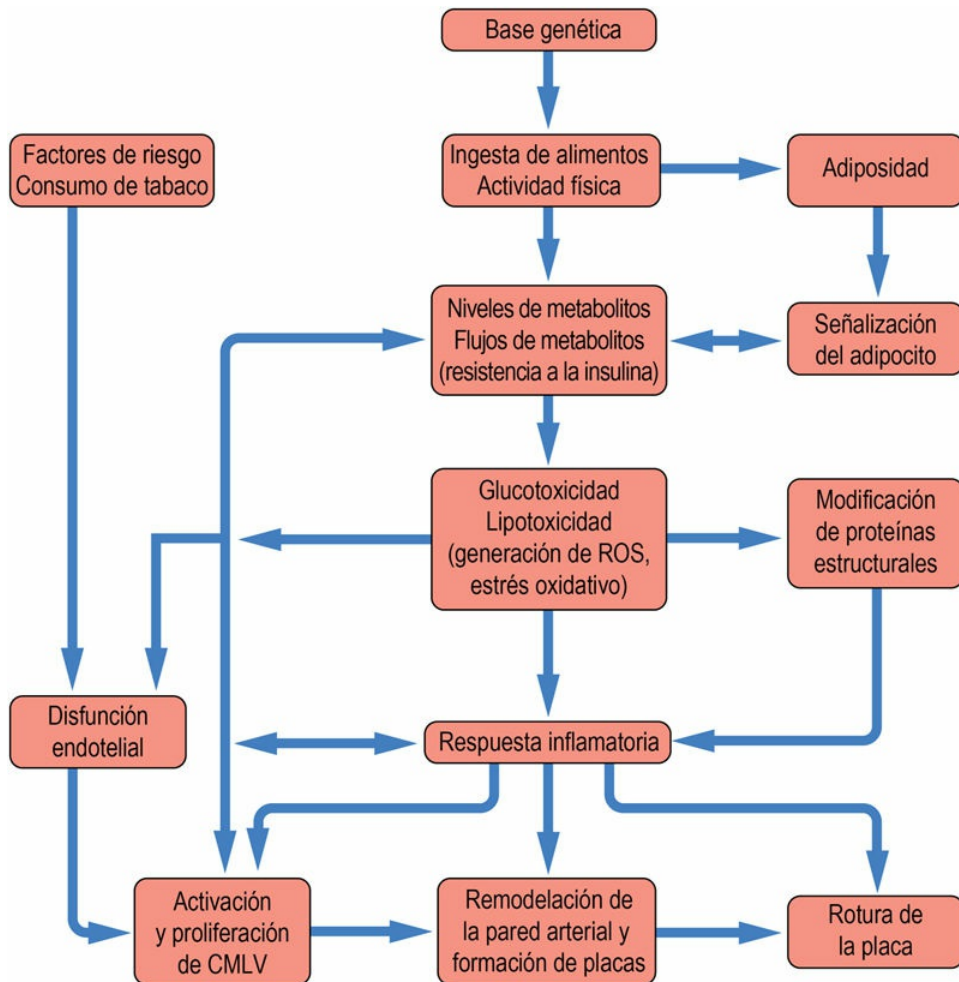


FIG. 31.16 Obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes y aterosclerosis.

La actividad endocrina del tejido adiposo asociada a la obesidad contribuye a la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2. La inflamación de grado leve y el aumento del estrés oxidativo pueden ser inducidos por la obesidad y por los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, y conduce al daño endotelial. Cuando aparece la diabetes, la glucosilación de las proteínas y la formación de productos finales de la glucosilación avanzada contribuyen adicionalmente al daño vascular.



Conceptos clínicos

Varón de 56 años con molestias torácicas relacionadas con un esfuerzo: diabetes y cardiopatía isquémica

Un varón de 56 años de edad es enviado a la consulta externa de

cardiología para estudio de un malestar torácico que percibe cuando sube una pendiente y cuando está estresado o excitado. El paciente medía 170 cm y pesaba 102 kg. Su presión arterial era de 160/98 mmHg (intervalo de referencia, 140/90 mmHg), la concentración de triglicéridos era de 4 mmol/l (364 mg/dl) (valor deseable, 1,7 mmol/l, 148 mg/dl) y la glucosa plasmática en ayunas era de 6,5 mmol/l (117 mg/dl). Su ECG en reposo era normal, pero se observó un patrón isquémico durante la prueba de esfuerzo.

Comentario

Este varón obeso presentaba hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y alteración de la glucosa en ayunas. En este caso, la alteración de la glucosa en ayunas se debía a resistencia periférica a la insulina. Este conjunto de alteraciones se conoce como síndrome metabólico e implica un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria.

Complicaciones vasculares tardías de la diabetes mellitus

El estrés oxidativo, los productos finales de la glucosilación (glucoxidación) avanzada y la actividad de la vía del poliol contribuyen al desarrollo de complicaciones

La glucosa en cantidades excesivas es tóxica. En presencia de metales de transición como el cobre o el hierro, la glucosa experimenta autooxidación, generando especies reactivas del oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS; v. [cap. 42](#)). La glucosa también se une de forma no enzimática a restos de lisina y de valina en las proteínas en un proceso conocido como glucosilación de las proteínas ([fig. 31.17](#)). Cuando la glucosa interacciona con una proteína, forma complejos de glucosa-proteína en el proceso conocido como glucosilación no enzimática. El producto más ampliamente estudiado es la **hemoglobina glucosilada** (conocida también como hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}]). Otras proteínas

como la albúmina, el colágeno y la apolipoproteína B también pueden experimentar glucosilación. La glucosilación puede modificar la función de la proteína afectada; por ejemplo, la glucosilación de la apolipoproteína B inhibe la captación celular de las partículas de LDL.

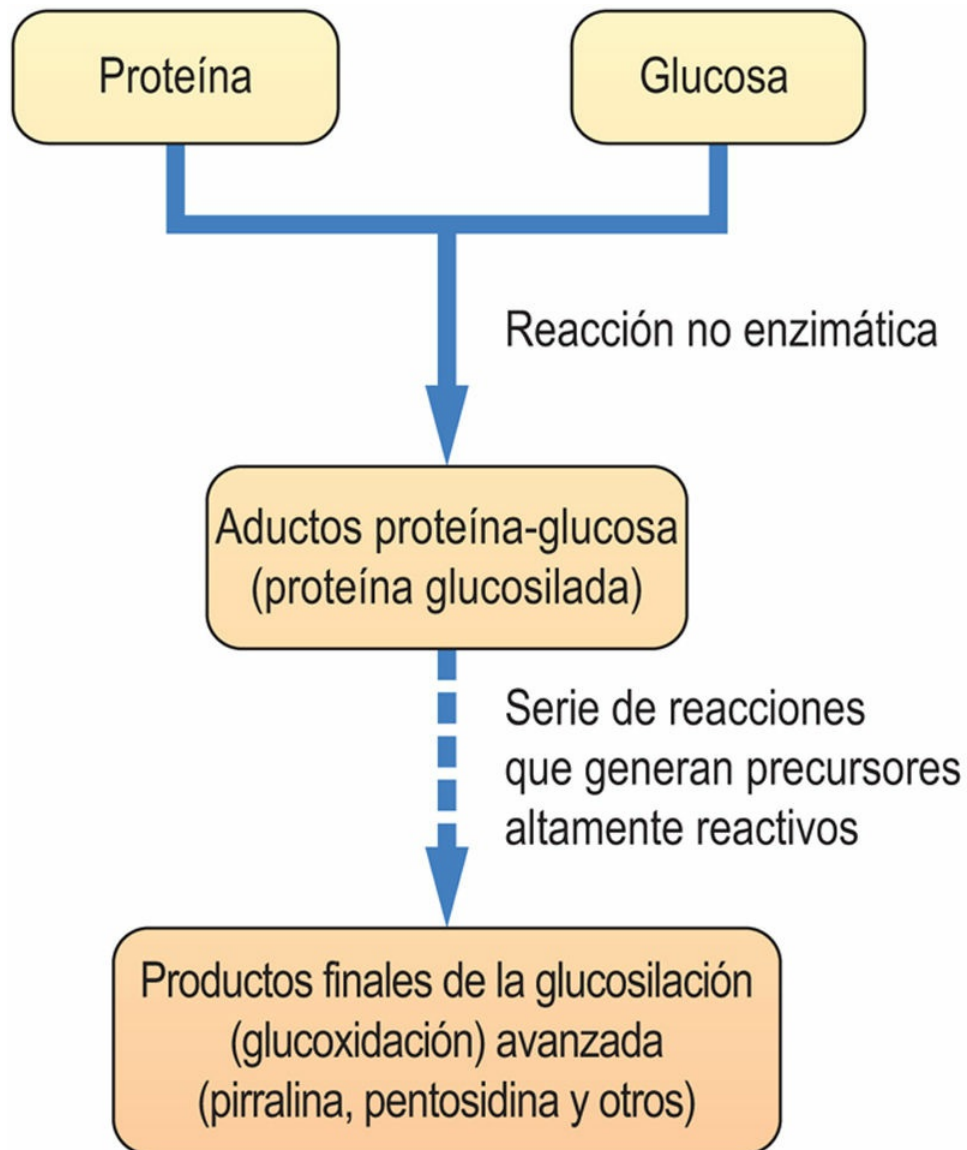


FIG. 31.17 Modificación de proteínas por la glucosa: glucosilación proteica y formación de productos finales de la glucosilación (glucoxidación) avanzada.

La reacción de glucosilación no enzimática y dependiente de la concentración entre la glucosa y las proteínas da lugar a la formación de complejos de glucosa conocidos como productos de Amadori. Su presencia modifica la estructura y la función de las proteínas

afectadas. Las proteínas glucosiladas son sustratos para la formación de los productos finales de la glucosilación (glucoxidación) avanzada (AGE). Además, las triosas fosfato generadas por la glucólisis y el aumento de la actividad de la vía del poliol generan precursores de la AGE, como metilglioxal y 3-desoxiglucosona.

Las proteínas glucosiladas pueden sufrir una oxidación adicional y reordenaciones químicas de estructuras glucosiladas que dan lugar a la formación de una familia de compuestos conocidos como **productos finales de la glucosilación (glucoxidación) avanzada** (*advanced glycation end products*, AGE). Algunos de estos compuestos, como 3-desoxiglucosa, poseen grupos carbonilo sumamente activos desde el punto de vista químico. Algunos de los AGE son en realidad interconexiones entre proteínas que se forman, por ejemplo, en el colágeno o la mielina y disminuyen la elasticidad de estas proteínas. La acumulación de AGE forma parte del proceso de envejecimiento, pero es más rápida en presencia de hiperglucemia. Los AGE se unen a sus receptores de membrana en las células endoteliales y esto genera estrés oxidativo. Esto lesiona las células endoteliales y estimula las vías proinflamatorias, implicando a la activación del factor de transcripción NFκB, que controla a su vez la expresión de una serie de citocinas inflamatorias como TNF-α, IL-1α e IL-6. La formación de AGE es un factor en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes y en la aterogénesis. También pueden intervenir en la patogenia de otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer.

Otra fuente de aumento del estrés oxidativo es la cadena respiratoria. La hiperglucemia incrementa también la cantidad de donadores de protones en las mitocondrias, lo que da lugar a un aumento de la diferencia de potencial electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna y, en consecuencia, a la producción de ROS por parte de la cadena respiratoria (v. [cap. 42](#)). Las ROS generadas durante la hiperglucemia desactivan al óxido nítrico (NO) generado por las células endoteliales a partir de la arginina, deteriorando la relajación de las células del músculo liso vascular dependientes del endotelio. Las ROS también interfieren en las cascadas de señalización, afectando, por ejemplo, a la activación de la

PKC.

La actividad aumentada de la vía del poliol se asocia con neuropatía diabética y cataratas oculares

La hiperglucemia altera el estado redox celular al incrementar el cociente NADH/NAD^+ y disminuir el $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$. Esto dirige la glucosa a la **vía del poliol**, donde la aldosa reductasa (AR) reduce la glucosa a sorbitol (fig. 31.18). La aldolasa reductasa y la NO sintasa compiten por el NADPH disponible. El sorbitol es oxidado posteriormente a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa.

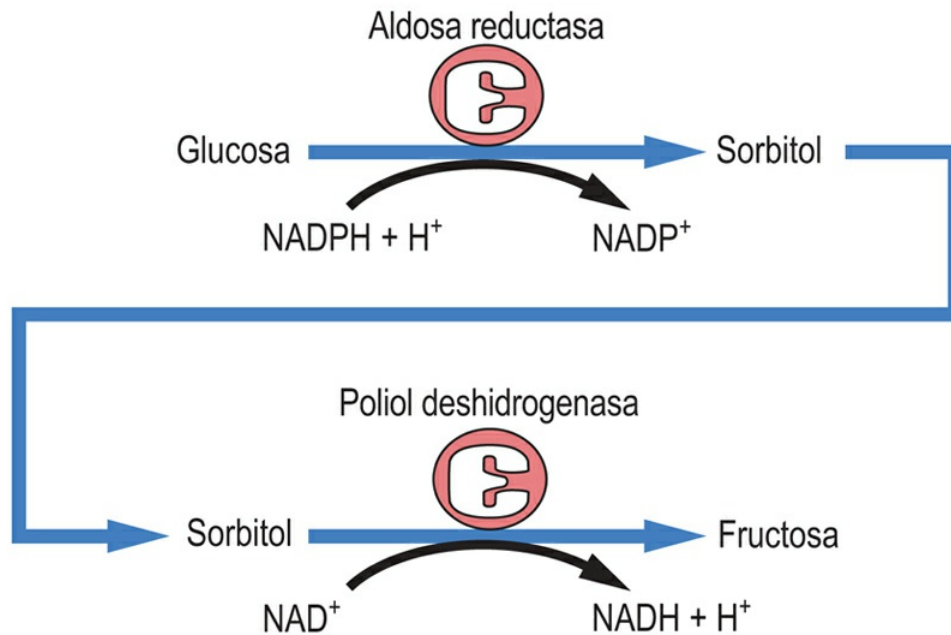


FIG. 31.18 Vía del poliol.

La vía del poliol contribuye a la aparición de neuropatía diabética. Esta vía puede ser inhibida por inhibidores de su enzima limitante, la aldosa reductasa.

La aldosa reductasa tiene una elevada K_m para la glucosa; por lo tanto, la vía del poliol no es muy activa a las concentraciones de glucosa normales. Sin embargo, durante la hiperglucemia, la concentración de glucosa en los tejidos independientes de la insulina (eritrocitos, nervios y cristalino) aumenta y esto activa la vía. El

problema es que, al igual que la glucosa, el sorbitol es osmóticamente activo. Por lo tanto, su acumulación en el tejido ocular contribuye al desarrollo de las cataratas diabéticas. En el tejido nervioso, la concentración elevada de sorbitol disminuye la captación celular de otro alcohol, el mioinositol, inhibiendo la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa de la membrana y afectando a la función nerviosa. La acumulación de sorbitol, junto con la hipoxia y la reducción del flujo sanguíneo en el tejido nervioso, contribuyen a la aparición de la neuropatía diabética. En la [figura 31.19](#) se resumen los procesos que contribuyen a las complicaciones diabéticas a largo plazo.

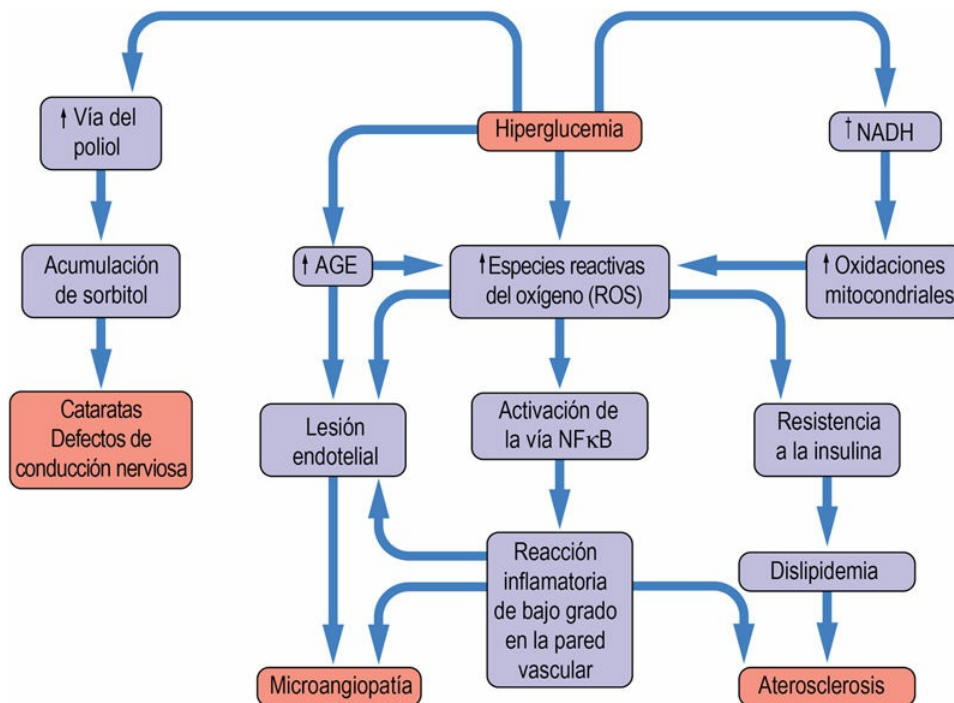


FIG. 31.19 Complicaciones vasculares de la diabetes mellitus.

Un control deficiente de la glucemia se asocia con la aparición de complicaciones microvasculares en las diabetes tipo 1 y tipo 2 y con un aumento del riesgo cardiovascular (lo último especialmente en la diabetes tipo 2). El estrés oxidativo, la glucosilación de las proteínas y la formación de productos finales de glucosilación (glucosilación) avanzada (AGE) son los mecanismos candidatos más importantes del desarrollo de complicaciones microvasculares. La hiperglucemia estimula la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) mediante el incremento del flujo de equivalentes reductores a través de la cadena respiratoria y mediante el aumento en la formación de AGE.

La toxicidad de las ROS se asocia con daños estructurales y

funcionales de las proteínas y con fenómenos inflamatorios inducidos mediante, por ejemplo, la vía proinflamatoria de NFκB. Las ROS dañan el endotelio y también interfieren en la señalización de la insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina. La inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina son particularmente importantes en la aterogénesis, contribuyendo a la enfermedad macrovascular (v. [cap. 33](#)). Obsérvese que el incremento del estrés oxidativo y la inflamación crónica de grado leve también se han observado en la obesidad.

Hipoglucemia

La concentración baja de glucosa en sangre (hipoglucemia) se define como una concentración de glucosa en sangre por debajo de 4 mmol/l (72 mg/dl). La glucosa en plasma baja estimula el sistema nervioso simpático. Se liberan adrenalina y glucagón, lo que inicia la respuesta de estrés, que se manifiesta con sudoración, temblor, aumento de la frecuencia cardíaca y sensación de hambre. La disminución del aporte de glucosa al sistema nervioso (neuroglucopenia) **compromete la función cerebral**. La persona afectada sufre confusión y puede perder la consciencia (esto suele ocurrir cuando la concentración de glucosa disminuye por debajo de 2,5 mmol/l [45 mg/dl]). La hipoglucemia intensa puede resultar mortal.

La hipoglucemia en individuos sanos suele ser leve y puede ocurrir durante el ejercicio, después de un período de ayuno o tras la ingesta de alcohol, y suele ser leve. El alcohol incrementa el cociente NADH /NAD⁺ intracelular, lo que favorece la conversión del piruvato a lactato y reduce la cantidad de piruvato disponible para la gluconeogénesis.

La hipoglucemia puede presentarse también cuando existe una cantidad insuficiente de hormonas contrarreguladoras para equilibrar los efectos de la insulina; esto sucede en la insuficiencia suprarrenal (v. [cap. 27](#)). Otra causa endocrina de hipoglucemia es un tumor infrecuente de las células β , el insulinoma, que puede segregar grandes cantidades de insulina. Las glucogenosis (v. [cap. 12](#)) son causas infrecuentes de hipoglucemia en la infancia. En la [figura 31.20](#) se resumen las causas de hipoglucemia.



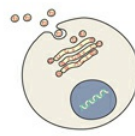
Ejercicio



Ayuno



Exceso de insulina exógena



Insulinoma: exceso de insulina endógena



Inhibición de la producción de glucosa endógena (p. ej., alcohol)

FIG. 31.20 Hipoglucemia.

La hipoglucemia es una concentración plasmática de glucosa por debajo de 4 mmol/l (72 mg/dl). La hipoglucemia grave es una concentración de glucosa por debajo de 2,5 mmol/l (45 mg/dl). La hipoglucemia puede ser consecuencia de una disminución del aporte de glucosa o de un aumento de la secreción de insulina. También puede ocurrir por un aumento de la utilización de glucosa por parte de los tejidos durante el ejercicio.

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes

Merece la pena recordar que la complicación aguda más frecuente de la diabetes no es la cetoacidosis, sino la hipoglucemia. Aparece tanto en la DT1 como en la DT2. Es resultado del desequilibrio entre la dosis de insulina, el aporte de carbohidratos en la dieta y la actividad física. Así, puede aparecer después de administrar demasiada insulina o saltarse una comida. Es importante señalar que los pacientes diabéticos deben disminuir su dosis de insulina antes de realizar un ejercicio intenso para evitar la hipoglucemia porque el ejercicio incrementa la captación de glucosa por parte de los tejidos independientes de la insulina. La hipoglucemia leve se puede controlar tomando una bebida azucarada o comiendo algunos terrones de azúcar. Sin embargo, la hipoglucemia grave es una urgencia médica que requiere tratamiento con glucosa intravenosa o la inyección intramuscular de glucagón. Obsérvese que, desafortunadamente, cuanto mejor sea el grado de control diabético alcanzado durante el tratamiento de la diabetes, mayor será el riesgo de hipoglucemia.



Conceptos clínicos

Niño de 12 años que pierde la consciencia en un campo de juego: hipoglucemia

Un niño diabético de 12 años estaba jugando con sus amigos. Recibió su dosis normal de insulina por la mañana, pero siguió jugando

durante la hora de comer sin tomar nada. Empezó a desarrollar una confusión progresiva y finalmente perdió la consciencia. Se le administró inmediatamente una inyección de glucagón del maletín de emergencia de su padre y se recuperó en pocos minutos.

Comentario

La hipoglucemia grave es una urgencia médica. Una mejoría inmediata después de la inyección de glucagón confirma que los síntomas de este niño estaban causados por hipoglucemia, debida a la combinación de la administración de insulina exógena y a una ingesta insuficiente de alimento. La recuperación de la hipoglucemia se debió a la acción del glucagón. En el hospital, los pacientes hipoglucémicos que no pueden beber o comer suelen tratarse con una dosis intravenosa de glucosa a una concentración alta. Una inyección intramuscular de glucagón es una medida de urgencia que se puede aplicar en casa.

Valoración de laboratorio del metabolismo del combustible

Diagnóstico y monitorización de los pacientes con diabetes mellitus

Las pruebas diagnósticas fundamentales para la diabetes son la medición de la concentración plasmática de glucosa y la concentración de hemoglobina glucosilada

Algunos pacientes diabéticos no manifiestan ningún síntoma. En ellos, el diagnóstico solamente se establece basándose en los resultados de laboratorio (tabla 31.6).

Tabla 31.6

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa

Cuadro	Criterios diagnósticos (mmol/l)	Criterios diagnósticos (mg/dl)
Glucosa plasmática en ayunas normal	Inferior a 6,1	Inferior a 110
Alteración de la glucosa en ayunas (IFG)	Glucosa en plasma igual o superior a 5,6 pero inferior a 7,0	Igual o superior a 100 pero inferior a 126
Alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT)	Glucosa en plasma durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), 2 horas después de la sobrecarga de 75 g, de 7,8 o superior, pero inferior a 11,1	Glucosa en plasma durante la PTOG, 2 horas después de la sobrecarga de 75 g, de 140 o superior, pero inferior a 200
Prediabetes	HbA _{1c} 5,7-6,4% (39-46 mmol/mol)	
Diabetes mellitus*		
Criterio 1	Glucosa plasmática al azar de 11,1 o superior [†]	Glucosa plasmática al azar de 200 o superior [†]
Criterio 2	Glucosa plasmática en ayunas de 7,0 o superior	Glucosa plasmática en ayunas de 126 o superior

Criterio 3	Valor a las 2 horas durante la PTOG de 75 g de 11,1 o superior	Valor a las 2 horas durante la PTOG de 75 g de 200 o superior
Criterio 4	HbA _{1c} igual o mayor de 48 mmol/mol (6,5%)	

* Si se cumple uno de los criterios, el diagnóstico es provisional. El diagnóstico se tiene que confirmar el día siguiente empleando un criterio diferente.

† Si se acompaña de síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada). Estos son los criterios propuestos por la American Diabetes Association.

La determinación de la concentración plasmática de glucosa debe interpretarse en el contexto del ciclo alimentación-ayuno. El mejor momento para valorar el metabolismo de los hidratos de carbono es tras un ayuno de 8-12 horas (v. [fig. 31.10](#)), cuando el metabolismo del combustible alcanza su estado de equilibrio.

Las determinaciones que son diagnósticas para la diabetes son la concentración de **glucosa en ayunas** (ausencia de ingesta calórica durante aproximadamente 8-12 horas) y la concentración medida 2 horas después de la ingesta oral de una cantidad estándar de glucosa

La concentración de glucosa medida independientemente del momento de la comida se conoce como **glucosa plasmática al azar**. Ayuda en el diagnóstico de la hipoglucemia o de la hiperglucemia grave, pero es menos útil para valorar la relevancia de la hiperglucemia leve.

Hay un proceso continuo entre los estados de normalidad, prediabético y diabético

Al interpretar la concentración de glucosa, el médico quiere saber si es normal (**normoglucemia**), demasiado alta (**hiperglucemia**) o demasiado baja (**hipoglucemia**). Una interpretación adicional de la glucemia incluye el diagnóstico o el descarte de la diabetes y la identificación de etapas intermedias (prediabéticas) del metabolismo.

La glucosa plasmática en ayunas es bastante estable. Los **estados prediabéticos** se definen como alteración de la glucosa en ayunas (IFG) y el deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT). La American Diabetes Association (ADA) recomienda el diagnóstico de IFG, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el diagnóstico de IGT; también esto es lo aceptado en Europa.

Las personas con una glucosa plasmática por encima de los valores de corte diagnósticos para diabetes mellitus tienen más riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares. La IGT también se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, mientras que la IFG es un factor de riesgo de la aparición futura de diabetes manifiesta.

Normalmente, la concentración plasmática de glucosa en ayunas debería ser menor de 6,1 mmol/l (110 mg/dl). La IGT se caracteriza por un valor en ayunas normal, pero una concentración elevada 2 horas después de una sobrecarga de glucosa. La IFG se define como una glucosa plasmática en ayunas «intermedia» (superior a 6,0 mmol/l e inferior a 7,0 mmol/l [126 mg/dl]). **Una glucosa plasmática en ayunas de 7,0 mmol/l (126 mg/dl) o superior, si se confirma, es diagnóstica de diabetes.** En la [tabla 31.6](#) se resume el diagnóstico de laboratorio de la diabetes.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) estudia la respuesta de la glucosa sanguínea a una carga de carbohidratos

La OMS recomienda realizar la PTOG en todos los individuos en los que la glucosa plasmática en ayunas se incluya en la categoría de IFG. Es fundamental que la prueba se realice en condiciones normalizadas. El paciente debe someterse a la prueba por la mañana, después de unas 10 horas de ayuno. Debe estar sentado durante la prueba, para evitar cambios en la glucosa plasmática debidos al estrés o al ejercicio. La prueba no debe realizarse durante una enfermedad aguda ni justo después. Primero se mide la glucosa plasmática en ayunas. Después, el paciente debe beber una cantidad normalizada de glucosa (75 g en 300 ml de agua) y se determina de nuevo la glucosa después de 120 minutos ([fig. 31.21](#)). En algunos protocolos, la glucosa se determina después de 20, 60 y 120 minutos. Normalmente, la glucosa plasmática asciende hasta una concentración máxima aproximadamente a los 60 minutos y después regresa a un estado cercano al ayuno a los 120 minutos. Si se mantiene por encima de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) en la muestra al cabo de 120 minutos, el paciente tiene diabetes, aunque la glucosa en sangre en ayunas haya sido normal. La glucosa en sangre

en ayunas en una persona no diabética con una concentración poscarga de 6,1-7,8 mmol/l (100-140 mg/dl) significa intolerancia a la glucosa en ayunas (IGT).

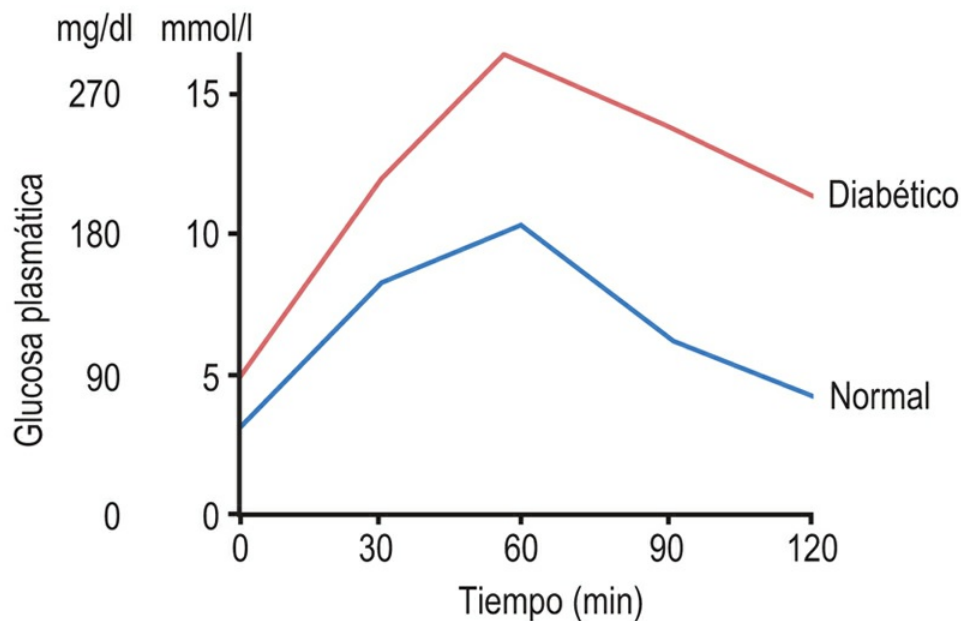


FIG. 31.21 Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

El principio de la prueba es la determinación de la concentración plasmática de glucosa antes y después de administrar una sobrecarga estándar (75 g) de glucosa oral. La concentración de la glucosa aumenta, alcanzando un máximo entre 30 y 60 minutos después de la sobrecarga. Debe recuperar valores cercanos al ayuno después de 2 horas. Obsérvense los valores plasmáticos más altos en todos los tiempos en un paciente diabético.

La concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) refleja el promedio de la concentración plasmática de glucosa

El conocimiento del promedio de la concentración plasmática de glucosa en un período de tiempo es sumamente relevante desde el punto de vista clínico, ya que guarda relación con el riesgo de desarrollar complicaciones tardías de la diabetes. Sin embargo, tratar de valorar un promedio de la glucemia mediante la realización de

múltiples determinaciones puede resultar sumamente molesto. La determinación de la hemoglobina glucosilada (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}]) es mucho mejor para esta finalidad. La HbA_{1c} se forma en los eritrocitos a una velocidad proporcional a la concentración prevalente de glucosa. Como la reacción de glucosilación es irreversible, la hemoglobina glucosilada formada permanece en circulación durante toda la vida del eritrocito. De este modo, su concentración reflejará el promedio de la concentración plasmática de glucosa (fig. 31.22) a lo largo de aproximadamente las 8-12 semanas previas a su determinación. Resulta difícil realizar el cálculo con precisión porque siempre existen en el plasma poblaciones de eritrocitos de diferentes edades. También se han descrito en la bibliografía valores de 3-6 y 4-8 semanas. La exposición a la glucosa durante los 30 días anteriores a la determinación contribuye aproximadamente al 50% de los cambios observados en la HbA_{1c}. Obsérvese que la concentración de HbA_{1c} puede verse afectada por la anemia y por la presencia de variantes de la hemoglobina.

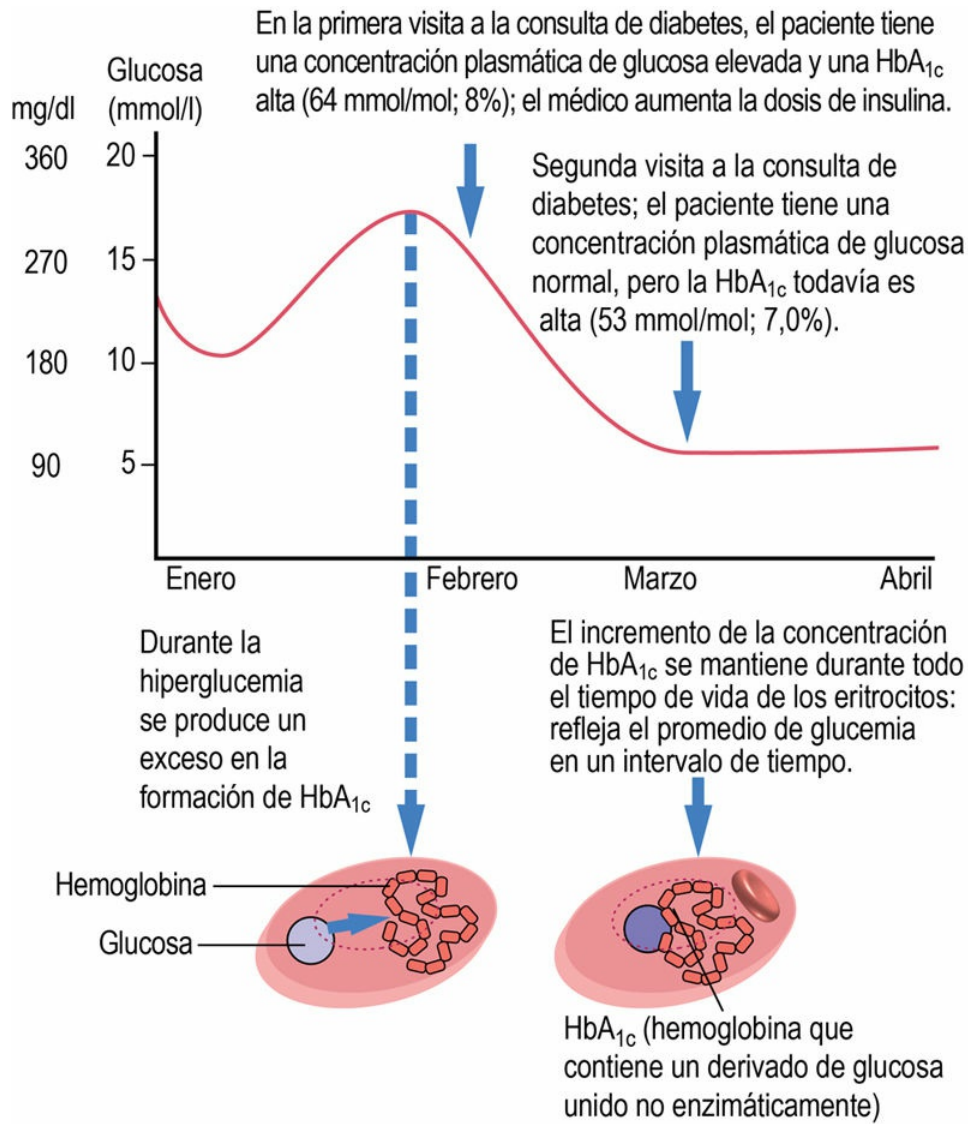


FIG. 31.22 Utilización de la hemoglobina glucosilada (hemoglobina A_{1c}, HbA_{1c}) en el diagnóstico y la monitorización de la diabetes.

La hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) es la hemoglobina A modificada postraduccionalmente por glucosilación no enzimática. El grado de glucosilación es proporcional a la exposición de la hemoglobina a la glucosa durante el tiempo de vida de un eritrocito. Las determinaciones de HbA_{1c} se usan para diagnosticar la diabetes y para monitorizar el control de la glucemia. La introducción de un método de referencia nuevo para la HbA_{1c} condicionó un cambio de unidades, desde el (%) tradicional a mmol/mol. En la [tabla 31.6](#) se muestran las fórmulas para la conversión. Para obtener las concentraciones de la glucosa en mg/dl, hay que multiplicar por 18.

Tabla 31.7

Equivalencia de unidades de medición de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) determinada con los métodos tradicional (DCCT) y de referencia (IFCC)

Unidades DCCT (%)	Unidades IFCC (mmol/mol)
5	31
6	42
7	53
10	86

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Modificada con autorización de: Misra S, Hancock M, Meeran K, Dornhorst A, Oliver NS. HbA_{1c}: an old friend in new clothes. *Lancet* 377:1476-1477, 2011.



Aplicaciones clínicas

Unidades usadas para expresar la concentración de HbA_{1c}

En Estados Unidos, las determinaciones de la HbA_{1c} se mencionaban como el porcentaje de la hemoglobina total. Recientemente se ha introducido en Europa un método de referencia capaz de medir la cantidad absoluta de HbA_{1c}. Este nuevo método está basado en la escisión del hexapéptido *N*-terminal de la cadena β de la HbA_{1c} mediante una endopeptidasa, con la separación y cuantificación posterior mediante espectrometría de masas o electroforesis capilar. Las unidades empleadas son mmol/mol. Los valores obtenidos por uno de los métodos pueden convertirse en las otras unidades mediante una fórmula de conversión (v. Apéndice 1 y tabla 31.7).

Los valores de la HbA_{1c} se usan para diagnosticar la diabetes y para monitorizar el control de la glucemia

Las directrices elaboradas por la ADA (2012) y la OMS (2011) toman el

valor de HbA_{1c} de 48 mmol/l (6,5%) o superior como diagnóstico de diabetes. Los valores de HbA_{1c} también se utilizan como dianas para el tratamiento. La ADA recomienda que en los pacientes diabéticos se debe intentar conseguir una concentración de HbA_{1c} por debajo del 7% (53 mmol/mol, siendo el valor normal por debajo del 6%). En algunos pacientes, especialmente los ancianos y los niños pequeños, esto puede resultar difícil de conseguir debido al riesgo de hipoglucemia. Los objetivos del tratamiento deberían ajustarse para minimizar dicho riesgo.



Conceptos clínicos

Niño al que no le gustaba el tratamiento de la diabetes: discrepancia de resultados de glucosa y HbA_{1c}

Un paciente insulino dependiente de 15 años de edad acudió a la consulta de diabetes para una revisión de rutina. Le dijo al médico que había seguido correctamente los consejos dietéticos y que nunca se había olvidado las inyecciones de insulina. Aunque su concentración de glucosa en sangre aleatoria era de 6 mmol/l (108 mg/dl), la concentración de HbA_{1c} era de 86 mmol/mol (11%; el control es adecuado por debajo de 53 mmol/mol, del 7%). No presentaba glucosuria ni cetonuria.

Comentario

El resultado de la glucosa en sangre y orina indica un buen control de la diabetes de este paciente en el momento de la medición, pero las concentraciones de HbA_{1c} sugieren un mal control en las últimas 3-6 semanas. Lo más probable es que solo cumpliera el tratamiento unos días antes de acudir a la clínica. Esto no es inusual entre los adolescentes, para quienes es duro aceptar la necesidad de ajustar su estilo de vida al tratamiento de la diabetes, que a veces es exigente. La determinación de la HbA_{1c} ayuda a identificar a los pacientes diabéticos que no cumplen correctamente el tratamiento.

La determinación de glucosa en orina no es una prueba diagnóstica de la diabetes

Cuando la concentración en el plasma es normal no aparece glucosa en la orina. El umbral para la reabsorción de glucosa en orina es la concentración plasmática de $\sim 10,0$ mmol/l (180 mg/dl). Cuando hay concentraciones de glucosa plasmática más elevadas, se supera la capacidad de reabsorción del sistema de transporte tubular renal y la glucosa aparece en la orina (lo que se conoce como glucosuria).

Obsérvese que las personas sanas pueden tener un umbral renal de glucosa bajo y pueden mostrar glucosuria con valores de glucosa en sangre no diabéticos. Por tanto, la diabetes no se puede diagnosticar basándose solo en un análisis de glucosa en orina.

Los cuerpos cetónicos en la orina de una persona diabética indican una descompensación metabólica

La concentración elevada de cetonas en orina (cetonuria) refleja una tasa elevada de oxidación de lípidos. La cetonuria leve puede aparecer en individuos sanos durante el ayuno prolongado o si siguen una dieta rica en grasas. En un paciente diabético, **la cetonuria es un signo importante de descompensación metabólica** y requiere una pauta de tratamiento activo.

La excreción urinaria de albúmina es importante en la valoración de la nefropatía diabética

El desarrollo de nefropatía diabética se puede predecir mediante la detección de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (**microalbuminuria**). Para hacer esto, los laboratorios emplean un método más sensible que el método convencional que se utiliza para la determinación de la albúmina en el plasma. La prueba es positiva si se excretan más de 200 mg de albúmina en la orina de 24 horas. Una concentración de proteínas en la orina por encima de 300 mg/día indica la existencia de proteinuria ostensible. En los pacientes diabéticos, las concentraciones plasmáticas de urea (BUN) y de creatinina también se determinan de forma sistemática (v. [cap. 35](#)).

El aumento del lactato plasmático indica una oxigenación inadecuada

Una concentración plasmática elevada de lactato indica aumento del metabolismo anaerobio y es un marcador de una oxigenación tisular inadecuada (hipoxia; v. [cap. 5](#)). En casos extremos, como la parada cardíaca, esto provoca una acidosis grave (láctica). En la diabetes, las mediciones de lactato en plasma son importantes en algunas ocasiones poco frecuentes de coma hiperglucémico no cetósico, una situación que amenaza la vida y en la que se observan concentraciones muy elevadas de glucosa plasmática y deshidratación extrema en ausencia de cetoacidosis.



Conceptos avanzados

Los pacientes diabéticos deben recibir seguimiento habitual

Durante la evaluación periódica de un paciente diabético, el médico debería determinar las concentraciones en sangre de glucosa y de HbA_{1c} para valorar el control glucémico. Se debería llevar a cabo una exploración ocular (buscando la presencia de signos de retinopatía) y una exploración neurológica (en busca de signos de neuropatía). También se deberían determinar la urea (BUN) y la creatinina plasmáticas, la presencia de microalbúmina/proteínas en la orina (para determinar la presencia o el riesgo de nefropatía) y los lípidos plasmáticos. Debería comprobarse la presión arterial y valorar el riesgo global de enfermedad cardiovascular (v. [cap. 13](#)).

Tratamiento de la diabetes

El mantenimiento de la glucemia cerca de la normalidad previene el desarrollo de complicaciones de la diabetes

La finalidad del tratamiento de la diabetes es la **prevención de las complicaciones agudas y crónicas**. Mantener un buen control glucémico es el pilar fundamental para el cuidado de la diabetes. Dos ensayos clínicos importantes, el Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) en la DT1 y el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) en la DT2, han confirmado que las complicaciones microvasculares se asocian con el grado de hiperglucemia (v. Lecturas recomendadas). Cada vez hay mayores indicios de que el tratamiento simultáneo del riesgo cardiovascular, incluyendo el tratamiento de la hipertensión y de la dislipidemia, es óptimo para la prevención de las complicaciones a largo plazo.

El cambio en el estilo de vida es el pilar fundamental de la prevención y el tratamiento de la diabetes

La dieta y el ejercicio son los factores fundamentales del estilo de vida en el tratamiento de la diabetes mellitus. Deben reforzar todos los tratamientos farmacológicos y son medidas preventivas esenciales. El deterioro de la tolerancia a la glucosa puede retrasarse, y en ocasiones revertirse, perdiendo peso y haciendo ejercicio. Así pues, la presencia de IFG o IGT debería considerarse una **señal importante para que un individuo revise su estilo de vida** con el objetivo de reducir al mínimo las probabilidades de progresar hacia una diabetes manifiesta. El Diabetes Prevention Program mostró una disminución del 58% en el desarrollo de DT2 después de intervenciones sobre el estilo de vida que incluían dieta y ejercicio (v. Lecturas recomendadas). Desafortunadamente, únicamente en menos del 20% de los pacientes con diabetes se puede controlar la glucemia solo con medidas sobre el estilo de vida.

Los pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con insulina

La insulina sigue siendo absolutamente necesaria para el tratamiento de la DT1. Hay diferentes preparados de insulina que se diferencian por la duración de su acción. La insulina de acción corta «clásica» es la insulina regular humana; las insulinas de acción intermedia son Isophane y Lente, y la insulina de acción prolongada es Ultralente. Los análogos actuales de la insulina humana son la insulina lispro y aspart (acción rápida) y la insulina detemir y glargina (acción lenta).

Los protocolos terapéuticos con insulina estándar suponen la administración diaria de inyecciones subcutáneas de por vida

Los regímenes de insulina deben diseñarse teniendo en cuenta la concentración de glucosa preprandial, la ingesta de hidratos de carbono, el grado de ejercicio previsto y la capacidad para responder a la hipoglucemia (v. Lecturas recomendadas). Normalmente consiste en 2 inyecciones subcutáneas de insulina de acción intermedia cada día o una mezcla de insulina de acción corta y de insulina de acción intermedia. Hay un enfoque terapéutico novedoso denominado bolo basal, que supone el uso de insulina glargina o detemir como componente basal e insulina lispro o aspart en bolos añadidos antes de las comidas. El mayor reto del tratamiento con insulina consiste en reproducir los patrones diarios normales de secreción de insulina mediante las inyecciones. Cuando la glucemia es difícil de controlar se usan inyecciones múltiples de insulina de acción corta. En casos excepcionales, los pacientes necesitan una infusión constante de insulina subcutánea (ICIS), administrada por una bomba portátil programada para aumentar el ritmo de administración a las horas de las comidas o una bomba que percibe la concentración plasmática de glucosa.

El tratamiento de urgencia de la cetoacidosis diabética consiste en insulina, rehidratación y suplementos de potasio

El tratamiento de urgencia de la cetoacidosis diabética se centra en cinco aspectos: falta de insulina, deshidratación, agotamiento de potasio, acidosis y la causa fundamental de la descompensación metabólica. Se requiere una infusión de insulina para revertir el efecto metabólico del exceso de hormonas antiinsulina y la infusión de líquidos para tratar la deshidratación. Estos líquidos administrados generalmente contienen potasio para evitar la hipopotasemia asociada al desplazamiento del potasio al interior celular causado por la insulina. Este tratamiento suele ser suficiente para controlar la acidosis metabólica acompañante. Sin embargo, cuando la acidosis es grave, también puede ser necesaria la infusión de una solución alcalina (bicarbonato sódico). También debe tratarse la causa fundamental, como, por ejemplo, una infección.



Conceptos clínicos

La cetoacidosis diabética afecta al equilibrio del potasio

La insulina aumenta la captación celular de potasio y la falta de insulina da lugar a la liberación de potasio desde las células. La diabetes no controlada se acompaña de diuresis osmótica, por lo que el potasio liberado es excretado en la orina. Como resultado de ello, **la mayoría de los pacientes ingresados con cetoacidosis tienen una depleción de potasio**, aunque paradójicamente suelen tener cifras normales o elevadas de la concentración plasmática de potasio.

Cuando se administra insulina exógena a estos pacientes, se estimula la entrada de potasio dentro de las células y esto puede dar lugar a una disminución brusca de la concentración plasmática de potasio y a **hipopotasemia** grave. Debido a sus efectos sobre el músculo cardíaco, la hipopotasemia es peligrosa. De esta forma, excepto en los pacientes con concentraciones plasmáticas muy elevadas, es necesario administrar potasio durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética (v. también caps. 35 y 36).

Los pacientes con diabetes tipo 2 se tratan con

fármacos hipoglucemiantes orales, pero algunos pueden necesitar también insulina

En los pacientes con DT2 está conservada la síntesis de insulina, al menos parcialmente; se pueden tratar con fármacos hipoglucemiantes. Sin embargo, requieren insulina si no se puede conseguir un control adecuado. Cada año, el 5-10% de los pacientes tratados con fármacos hipoglucemiantes necesitan iniciar un tratamiento con insulina.



Conceptos avanzados

Papel regulador del factor de transcripción PPAR- γ

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son receptores nucleares activados por ligando que pertenecen a la familia de los receptores esteroideos. La unión con un ligando induce un cambio conformacional que permite que un PPAR forme un heterodímero con otro receptor, como el receptor X de retinoides (RXR). Los PPAR también pueden unir o liberar pequeñas moléculas, coactivadoras o correpresoras. El complejo se une entonces a elementos de respuesta en los promotores de los genes (fig. 31.23).

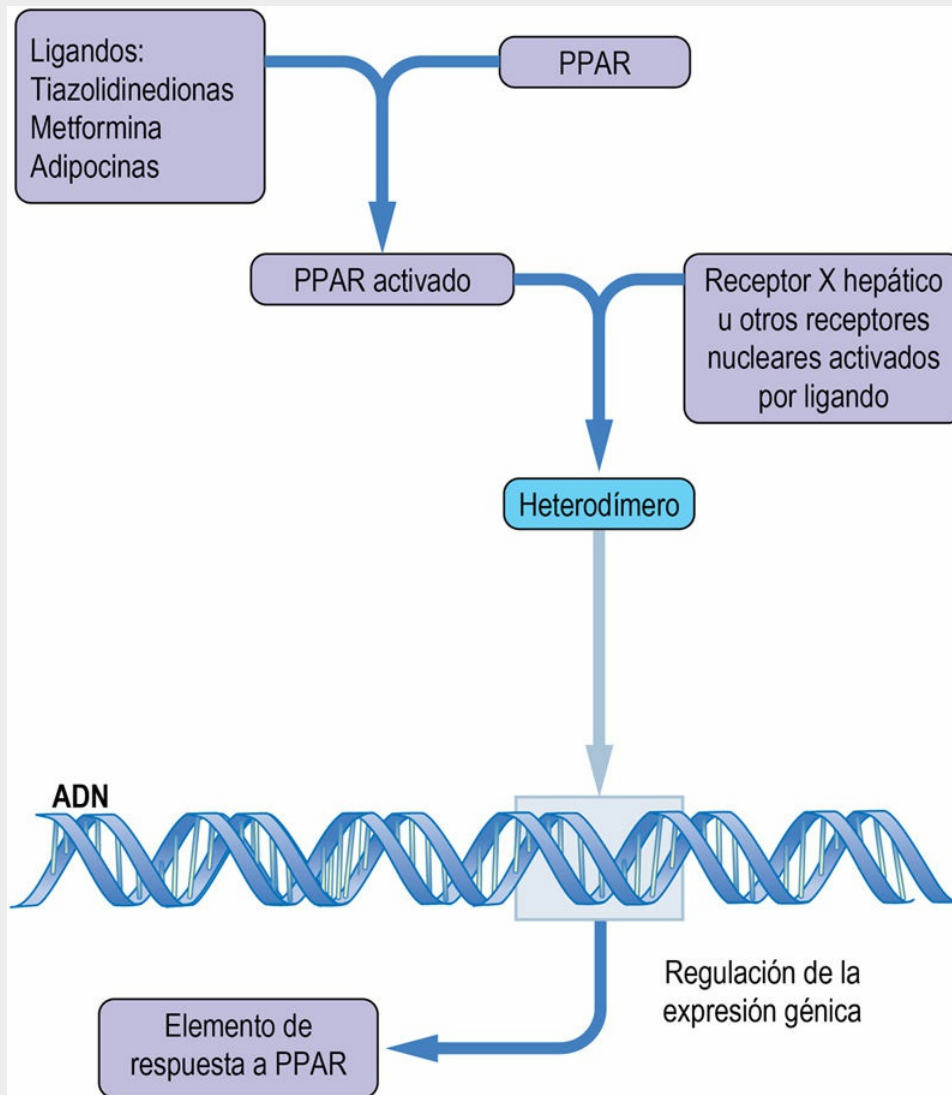


FIG. 31.23 Regulación de la transcripción mediante receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).

Los PPAR son activados por metabolitos o fármacos. Forman heterodímeros complejos con otros receptores nucleares. Los complejos resultantes se unen a los elementos de respuesta de los PPAR localizados en los promotores de los genes, regulando la expresión génica.

Existen 3 tipos de PPAR: **PPAR- α** (que se trata en el cap. 33), **PPAR- γ** y **PPAR- β** . El PPAR- γ se expresa predominantemente en el tejido adiposo, pero también en el músculo, el hígado, el intestino y el corazón. Es activado por ácidos grasos poliinsaturados y por componentes de las LDL oxidadas. Regula el metabolismo de los carbohidratos y de los ácidos grasos, induciendo, entre otros, genes

que codifican la lipoproteína lipasa (LPL), el transportador de glucosa GLUT-4 y la glucocinasa. Además, induce al transportador ABCA1, aumentando la transferencia de colesterol desde las células a las HDL (v. cap. 14). También inhibe la activación de los macrófagos y la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el interferón- γ y la interleucina-1 (IL-1). El PPAR- γ es una diana de las **tiazolidinedionas**, fármacos que se utilizan en el tratamiento de la DT2.

Fármacos antidiabéticos

Los hipoglucemiantes orales que se utilizan en la actualidad tienen como dianas tres procesos: secreción de insulina, sensibilidad tisular a la insulina y absorción y digestión de los hidratos de carbono.

Las biguanidas y las tiazolidinedionas sensibilizan los tejidos periféricos a la insulina

La **metformina**, una biguanida, es actualmente la preparación más utilizada en el tratamiento de la DT2. Reduce la gluconeogénesis hepática; inhibe la glucogenólisis al inhibir la actividad de la glucosa-6-fosfatasa; disminuye la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, y aumenta la oxidación de los ácidos grasos y la sensibilidad de la insulina periférica. La metformina aumenta la captación de glucosa dependiente de la insulina en el músculo esquelético. La metformina ejerce acciones mitocondriales: inhibe al complejo 1 de la cadena respiratoria. Esto aumenta el cociente intracelular AMP/ATP y, a través de esto, puede activar al AMPK (v. [cap. 32](#)) y la captación de glucosa en el músculo esquelético. La metformina disminuye también el peso. Muy rara vez, la metformina puede precipitar la aparición de acidosis láctica por su efecto sobre el complejo 1 de la mitocondria. La inhibición de este complejo aumenta el cociente del NADH sobre el NAD. De este modo, se inhibe a la piruvato deshidrogenasa y conduce a la acumulación de piruvato, cuyo exceso puede convertirse en lactato. Los pacientes con deterioro de la función renal, sepsis grave, hipovolemia e insuficiencia cardíaca grave son los que corren

más riesgo.

Las **tiazolidinedionas**, como la pioglitazona, mejoran la utilización periférica de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Son ligandos del factor de transcripción PPAR- γ (v. [fig. 31.23](#)) en el tejido adiposo y, en menor proporción, en el músculo. La activación del PPAR- γ incrementa la transcripción de una serie de genes responsables del metabolismo de la glucosa y del metabolismo lipídico como la lipoproteína lipasa, la acil-CoA sintasa y el transportador GLUT-4. Las tiazolidinedionas también activan la vía de señalización de IRS-1/PI3K/Akt; favorecen la expansión del tejido adiposo subcutáneo, y reducen la lipólisis y la inflamación del tejido adiposo.

Actualmente se está estudiando el grupo de fármacos conocido como **glitazares**, que estimulan tanto a PPAR- γ como a PPAR- α y, por tanto, además de tener una acción similar a la tiazolidinediona, pueden influir en el metabolismo lipídico mediante el incremento de las HDL y la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos (v. [cap. 33](#)).

Las sulfonilureas, las meglitinidas y los fármacos que afectan al sistema de incretinas estimulan la secreción de insulina

Las **sulfonilureas** se unen a un receptor en la membrana plasmática de las células β pancreáticas. El receptor contiene el canal de potasio sensible al ATP. La unión del fármaco cierra el canal, despolariza la membrana y abre el canal del calcio. El aumento de la concentración citoplasmática de calcio estimula la liberación de insulina. La hipoglucemia es un efecto secundario importante del tratamiento con sulfonilureas. Las **meglitinidas** son fármacos de actuación rápida que aumentan la secreción de insulina. Al igual que las sulfonilureas, tienen como diana el canal de K-ATP.

La **pramlintida**, un análogo del polipéptido amiloide de los islotes hormonales de las células β , ralentiza el vaciamiento gástrico, promueve la saciedad e inhibe la secreción de glucagón. Se utiliza como complemento al tratamiento con insulina.

Los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores del DPP-4 afectan al sistema de la incretina

Los agonistas del receptor GLP-1, como exenatida o liraglutida, aumentan la secreción de insulina. Actúan a través de la vía AMP cíclico-PKA y potencian la secreción de insulina inducida por el aumento de la glucosa. El GLP-1 endógeno también puede aumentarse usando inhibidores del DPP-4, como sitagliptina, que impide la degradación del GLP-1 y, de este modo, aumenta su efecto.

La acarbosa disminuye la disponibilidad de glucosa

La **acarbosa** es un inhibidor de la α -glucosidasa intestinal, una enzima que digiere azúcares complejos. Retrasa la absorción intestinal de glucosa.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (SGLT-2) disminuyen la reabsorción de glucosa en los riñones

El SGLT-2 es un transportador de membrana que reabsorbe la glucosa en el túbulo proximal renal. Los inhibidores del SGLT-2, como la canagliflozina, mejoran el control de la glucosa al aumentar la excreción urinaria de glucosa.

La cirugía bariátrica se utiliza como opción para el tratamiento de la diabetes en las personas con obesidad mórbida

Existen varias alternativas quirúrgicas que pueden consistir en bandas gástricas, derivación gástrica y resección o transposición de partes del intestino delgado. Los pacientes que se someten a estos procedimientos necesitan una monitorización cuidadosa a largo plazo.

Aprendizaje activo

1. Describir cómo la insulina incrementa la captación de glucosa

por la célula.

2. ¿Qué son las hormonas antiinsulina?
3. ¿Cuál es el papel del sistema incretina en la homeostasis de la glucosa?
4. ¿Por qué tiene un aumento de la concentración plasmática de glucosa una paciente no diabética llevada al servicio de urgencias con quemaduras extensas? Describir su estado metabólico.
5. Se indica a un paciente que acuda al ambulatorio para someterse a un análisis de triglicéridos en plasma. El paciente pregunta si debe acudir en ayunas. Responderle y explicarle las razones.
6. Las personas con alteración de la tolerancia a la glucosa, ¿desarrollan complicaciones vasculares a largo plazo?
7. ¿Qué tienen en común la obesidad y la diabetes mellitus?

Resumen

- La homeostasis de la glucosa implica al hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el páncreas.
- El organismo alterna entre la fase de ayuno y la de alimentación. Las concentraciones de los metabolitos en sangre cambian a lo largo del ciclo alimentación-ayuno y están influidas por el estrés y la enfermedad. Por tanto, la interpretación de los valores de metabolitos debe guardar relación con las horas de las comidas y con el estado global de salud del paciente.
- La determinación de la glucosa plasmática es parte de la evaluación habitual de todos los pacientes ingresados en el hospital. Las determinaciones de glucosa en plasma y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se usan para diagnosticar la diabetes y para monitorizar el control glucémico. En los pacientes diabéticos se realizan determinaciones de glucosa en plasma y orina, cetonas en orina, HbA_{1c} y pruebas funcionales renales, incluyendo la detección de microalbuminuria.
- La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria provocada por la destrucción de las células β pancreáticas.
- La diabetes tipo 2 se debe a la incapacidad de las células β deterioradas funcionalmente para compensar la resistencia periférica a la insulina. Guarda una relación estrecha con la obesidad.
- Entre las complicaciones a corto plazo de la diabetes están la hipoglucemia y la cetoacidosis. Las complicaciones a largo plazo consisten en retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a microangiopatía diabética.

Lecturas recomendadas

American Diabetic Association Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S41–S48.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82.

Bliss M. *The discovery of insulin*. Edinburgh: Paul Harris Publishing; 1983.

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464:1293–1300.

Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6:1–22.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:977–986.

Diabetes Prevention Program Research Group
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002;24:387–388.

Dominiczak MH. Obesity, glucose intolerance and diabetes and their links to cardiovascular disease. Implications for laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41:1266–1278.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383:1068–1083.

Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Human Molecular Genetics*. 2015;24:R85–R92.

Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes mellitus.

Lancet. 2016;387:2331–2339.

Pajvani UB, Accili D. The new biology of diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:2459–2468.

Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes*. 1995;44:369–374.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–853.

Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782–787.

Páginas web de interés

American Diabetes Association - Type 1 Diabetes:

<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-1/>

American Diabetes Association - Type 2 Diabetes:

<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-2/>

Diabetes.co.uk - The Global Diabetes Community:

<http://www.diabetes.co.uk/index.html>

IDF Diabetes Atlas, 8th ed.:

<http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>

Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate
Hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation:

http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/e

WHO - Diabetes, Fact Sheet. (2016):

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

WHO Consultation. Abbreviated Report. Use of Glycated
Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus:

http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf

Abreviaturas

ABCA1 Transportador implicado en la transferencia de colesterol desde las células a las HDL

ADA American Diabetes Association

AGE Productos finales de la glucoxidación avanzada

AMPK Proteína cinasa dependiente de AMP

BUN Urea nitrogenada en sangre (*blood urea nitrogen*)

C3G Factor de intercambio de guanilnucleótido

CAP Proteína asociada a Cbl

Cbl Proteína adaptadora en la vía de señalización de la insulina

Ciclo ATC Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

CRP Proteína C reactiva

DCCT Diabetes Control and Complications Trial

DHAP Dihidroxiacetona fosfato

DMG Diabetes mellitus gestacional

DMID Diabetes mellitus insulino dependiente

DMNID Diabetes mellitus no insulino dependiente

DPP-4 Dipeptidil peptidasa-4

DT1 Diabetes mellitus tipo 1

DT2 Diabetes mellitus tipo 2

FOXA2 Factor de transcripción, conocido también como HNF-3B

FOXO Proteínas *Forkhead box O*; factores de transcripción que pertenecen a la familia *forkhead* (contiene proteínas designadas como FOXA y FOXR)

Fru-1,6-BPasa Fructosa 1,6-bisfosfatasa

Fru-2,6-BP Fructosa 2,6-bisfosfato

Fru-2,6-BPasa Fructosa 2,6-bisfosfatasa-2

GAD Descarboxilasa del ácido glutámico

GALD-3-P Gliceraldehído-3-fosfato

GIP Péptido inhibidor gástrico

Glc-6-P Glucosa-6-fosfato

Glc-6-Pasa Glucosa-6-fosfatasa

GLP-1 Péptido similar al glucagón-1

GLUT-2 Transportador de glucosa

Grb2 Proteína adaptadora en las vías de transducción de la señal

HbA_{1c} Hemoglobina A_{1c}, hemoglobina glucosilada

HDL Lipoproteínas de alta densidad

HNF1A, HNF1B Factor de transcripción

IFCC International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFG Alteración de la glucosa en ayunas

IGT Alteración de la tolerancia a la glucosa

IL-1, IL-6 Interleucinas

IRS 1-4 Sustratos del receptor de la insulina

LPL Lipoproteína lipasa

MAP Proteína cinasa activada por mitógenos

MEK MAP cinasa

MHC Complejo mayor de histocompatibilidad

MODY Diabetes del adulto de inicio juvenil

mTORC2 Complejo proteico que contiene a la mTOR cinasa

OMS Organización Mundial de la Salud

PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno-1

PC Piruvato carboxilasa

PDK1 Cinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos

PEP Fosfoenolpiruvato

PEPCK Fosfoenolpiruvato carboxicinasa

PFK Fosfofructocinasa

PFK-2 Fosfofructocinasa-2 fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)

PI3K Fosfatidilinositol 3-cinasa

PIP₃ Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato

PK Piruvato cinasa

PKC Proteína cinasa C

PPAR Receptor activado por proliferadores de peroxisomas

PTOG Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Raf Proteína cinasa

Raf cinasa MAP cinasa

Ras GTPasa

Ras/MAP Vía de cinasa a la proteína Shc

ROS Especies reactivas del oxígeno

RXR Receptor del retinoide X

Shc Proteína que participa en vías de señalización; también, un dominio de ciertas proteínas de transducción de señal

SoS Proteína son of sevenless

TC-10 Una proteína G

TG Triacilglicerol

TNF- α Factor de necrosis tumoral α

UKPDS UK Prospective Diabetes Study

VIP Péptido intestinal vasoactivo

VLDL Lipoproteína de muy baja densidad

CAPÍTULO 32

Nutrientes y dietas

Marek H. Dominiczak

Jennifer Logue

Resumen

La nutrición es una interacción esencial del organismo con su entorno que afianza la salud y que afecta a la susceptibilidad a padecer enfermedades. Tanto la malnutrición como la obesidad se asocian a riesgos para la salud. En este capítulo se resume el papel de los nutrientes más importantes: los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.

Describimos la regulación de la ingesta alimentaria, incluyendo los factores hipotalámicos y la enzima que detecta la energía, la AMPK. En el trasfondo de la bioquímica y el metabolismo, comentamos las recomendaciones vigentes para una dieta saludable. Hacemos hincapié en el cambio reciente sobre los conceptos dietéticos, desde nutrientes individuales como la grasa o el colesterol, hasta los alimentos y los patrones de ingesta alimentaria. Comentamos la obesidad y los abordajes para perder peso, así como la malnutrición y dos síndromes relacionados, la delgadez y la caquexia, así como el síndrome por realimentación. Finalmente, abordaremos los conceptos básicos del soporte nutricional, como la nutrición parenteral total.

Palabras clave

Alimentación saludable

AMPK

Caquexia

Cinasa activada por AMP

Equilibrio energético

Estado nutricional

Flaqueza

Índice glucémico (IG)

Malnutrición

Nutrición

Nutrición y ciclo vital

Nutrientes

Obesidad

Soporte nutricional

Valoración nutricional

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los mecanismos que controlan la ingesta alimentaria.

- Describir el papel de la cinasa activada por AMP en el mantenimiento del equilibrio energético celular.
 - Identificar las categorías principales de los nutrientes y los nutrientes esenciales dentro de dichas categorías.
 - Relacionar los conceptos sobre el metabolismo energético con las recomendaciones nutricionales vigentes.
 - Explicar las características de la malnutrición y de la obesidad.
 - Explicar la valoración nutricional.
-

Introducción

La nutrición es una interacción esencial del organismo con su entorno que afianza la salud y que afecta a la susceptibilidad a padecer enfermedades; tanto la malnutrición como la obesidad se asocian a riesgos para la salud. Las carencias nutricionales en los extremos de edad son particularmente importantes.

El estado nutricional está determinado por factores biológicos, psicológicos y sociales

Los factores que determinan el estado nutricional de un individuo son la base genética, el entorno, la fase del ciclo vital, el grado de actividad física y la presencia o ausencia de enfermedad (fig. 32.1). El estado nutricional también se ve afectado por la disponibilidad de alimentos, por su sabor y por su variedad. Las carencias nutricionales pueden deberse a defectos de la dieta o estar determinadas por errores genéticos del metabolismo.

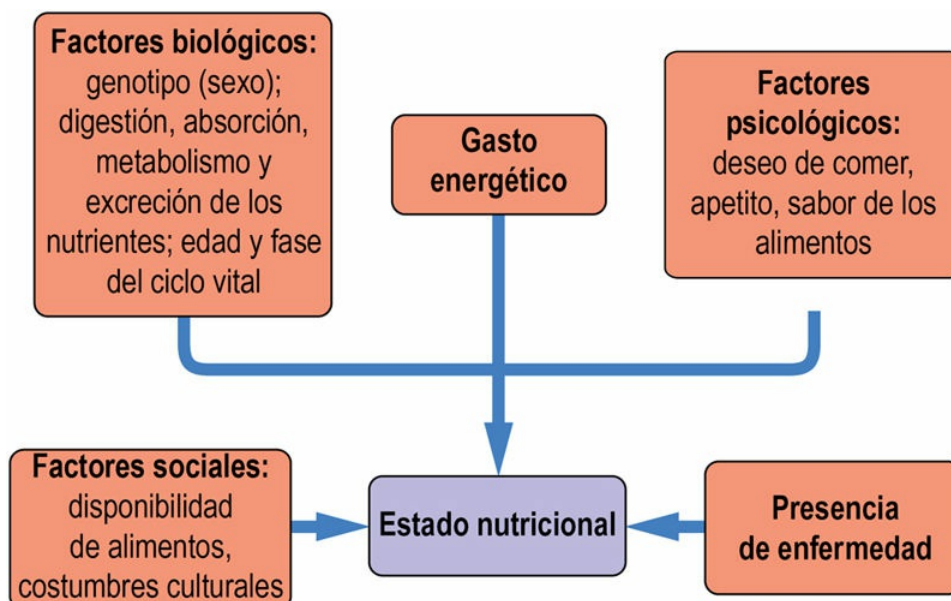


FIG. 32.1 Factores que determinan el estado nutricional.

Definiciones básicas

La **dieta** es el conjunto de todos los alimentos y bebidas que ingiere un individuo. Los **alimentos** son la comida que se consume. Los **nutrientes** son compuestos de los alimentos necesarios para el cuerpo y definidos químicamente.



Conceptos clínicos

El ABC del tratamiento urgente

Comer y beber, al igual que respirar, relacionan a un organismo vivo con su entorno. Necesitamos **oxígeno, agua y nutrientes** para sobrevivir. Se puede vivir sin oxígeno durante unos pocos minutos. Sin agua se puede sobrevivir unos días. Cuando se le suministra oxígeno y agua, un ser humano puede sobrevivir sin alimentos entre 60-90 días.

Estas consideraciones determinan la urgencia del tratamiento en las situaciones críticas. El restablecimiento del aporte de oxígeno y del volumen circulante es la prioridad principal (**el ABC de la reanimación: vías respiratorias, respiración y circulación**). La reposición de los líquidos y los electrolitos perdidos también es necesaria en cuestión de horas a días, dependiendo del estado del paciente. El aporte de otros nutrientes adquiere importancia tan pronto como se han adoptado las medidas que salvan la vida. La norma general es que los pacientes incapaces de comer necesitarán un apoyo nutricional si han sido incapaces (o lo serán) de ingerir alimentos durante más de 7 días. Este período es más breve en los pacientes hipercatabólicos, como aquellos con quemaduras o sepsis graves.

Clases principales de nutrientes

Los nutrientes principales son los **hidratos de carbono** (incluyendo la fibra), las **grasas**, las **proteínas**, los **minerales** y las **vitaminas**. Los hidratos de carbono, las proteínas, las grasas, la fibra y algunos minerales son macronutrientes. Las vitaminas y los oligoelementos son **micronutrientes** (v. [cap. 7](#)). Los valores calóricos de los nutrientes principales se muestran en la [tabla 32.1](#) y las funciones de los nutrientes se resumen en la [figura 32.2](#).

Tabla 32.1

Contenido calórico de los nutrientes

Nutriente	Energía	
	kJ/g	kcal/g
Almidón	17	4
Glucosa	17	4
Grasas	37	9
Proteínas	17	4
Alcohol	30	7

Contenido calórico de los nutrientes (1 kJ = 239 cal; 1 kcal = 4.184 kJ).

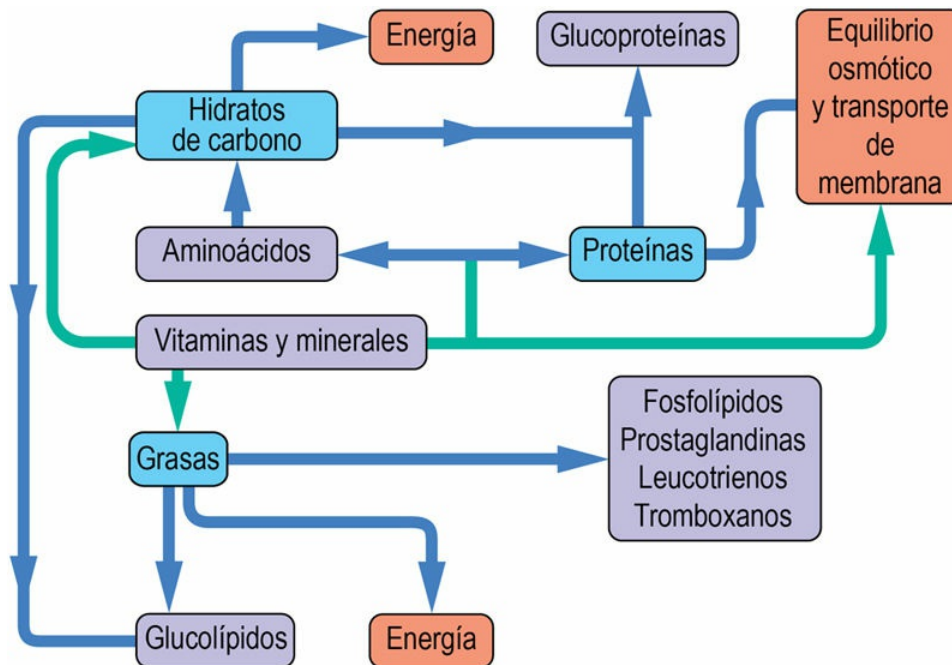


FIG. 32.2 Funciones de los nutrientes.

Todas las clases de nutrientes principales se pueden usar para producir energía y todas contribuyen a la síntesis de compuestos más complejos. El papel fundamental de las vitaminas y de otros micronutrientes es la participación en reacciones enzimáticas como cofactores o componentes de grupos prostéticos de enzimas. Los minerales son esenciales para mantener el potencial de membrana, el equilibrio osmótico y la estructura ósea.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono y las grasas constituyen las **fuentes energéticas** más importantes. Entre los hidratos de carbono de la dieta están los hidratos de carbono refinados, como la sacarosa de los dulces, las bebidas y los zumos de frutas, y los hidratos de carbono complejos, como el almidón presente en los cereales y las patatas. La **fibra** es un hidrato de carbono que no puede digerirse en el intestino humano, como la celulosa, la hemicelulosa, la lignina, la pectina y los β -glucanos. La fibra está presente en cereales no procesados, legumbres, verduras y frutas. Su papel principal es regular la motilidad y el tránsito intestinal.

El índice glucémico y la carga glucémica proporcionan

una visión cuantitativa y cualitativa de la gestión de los alimentos que contienen hidratos de carbono

El índice glucémico (IG) es el sistema para clasificar los alimentos que contienen hidratos de carbono en función del grado de incremento de la glucemia que tiene lugar tras su ingesta. El procedimiento que avala esta clasificación se parece a la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se comprueba el efecto de una dosis estándar (25 o 50 g) de un alimento concreto sobre la concentración de glucosa en plasma y se compara con el nutriente de referencia (p. ej., glucosa). La comparación se basa en el cociente del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) para el nutriente probado y la glucosa.

$$\text{IG} = (\text{AUC del nutriente probado} / \text{AUC glucosa}) \times 100$$

El IG se expresa en una escala de 1 a 100 (un IG bajo oscila entre 0 y 55, uno moderado entre 56 y 69, y es alto si es >69). Los alimentos que se absorben y se digieren rápidamente tienen un IG alto. Una absorción y una digestión más lentas determinan un IG bajo. El IG está influenciado por la naturaleza del alimento, el tipo de almidón y también por el método de cocinado (p. ej., el IG de los espaguetis poco cocinados será menor que el de aquellos cocinados durante más tiempo). Los **alimentos con IG bajo** controlan la glucemia posprandial y la insulinemia y son beneficiosos para las personas con diabetes y mejores para controlar el peso. Obsérvese que los alimentos con un IG bajo suelen ser ricos en grasas y pobres en hidratos de carbono y fibra.

El derivado del IG es la **carga glucémica (CG)**. Traduce la información cualitativa contenida en el IG en datos que se pueden usar para calcular el contenido de hidratos de carbono de una porción concreta del alimento.

$$\text{CG} = \text{IG} / 100 \times \text{CHO}(\text{gramos por ración})$$

Los alimentos con IG alto se digieren rápidamente y estimulan las áreas de deseo/recompensa del cerebro. Desde el punto de vista metabólico, estos hidratos de carbono estimulan de forma intensa la lipogénesis hepática y favorecen los depósitos viscerales de grasas a través de vías mediadas por la insulina y por el programa del factor de transcripción SREB1c. De este modo, la idea de que comer hidratos de carbono evita el depósito de grasas en los tejidos es una falacia.

Proteínas

Las proteínas proporcionan estructura celular y son responsables de muchas de las funciones, comunicaciones y señalizaciones de las células. Sirven como sustrato energético de «último recurso»: los estados catabólicos se asocian normalmente a liberación de aminoácidos desde el músculo y por tanto a **atrofia muscular**. Dada la diferente composición de las proteínas animales y vegetales, la ausencia total de ingesta de productos animales puede conducir a carencias nutricionales, como las de vitamina B₁₂, calcio, hierro y zinc. Las necesidades proteicas varían en función del ciclo vital ([tabla 32.2](#)).

Tabla 32.2

Necesidades diarias de proteínas

Edad	Varones (g/día)	Mujeres (g/día)
0-3 meses	12,5	12,5
10-12 meses	14,9	14,9
4-6 años	19,7	19,7
15-18 años	55,2	45
19-50 años	55,5	45
>50 años	53,3	46,5

Grasas

Las grasas son los nutrientes más importantes para el **almacenamiento de energía**. Los lípidos proporcionan también aislamiento térmico y son componentes esenciales de las membranas biológicas (v. también [cap. 4](#)). Los ácidos grasos pueden servir

también como **moléculas de señalización**.

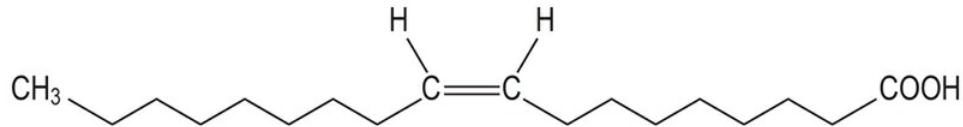
Los ácidos grasos de cadena larga son insolubles en agua, pero los ácidos grasos de cadena corta (C4 a C6) y media (C8 a C10) son hidrosolubles. Los ácidos grasos de cadena corta y media son transportados en el plasma unidos a la albúmina, mientras que los de cadena larga son transportados en los quilomicrones.

Las grasas se dividen en saturadas e insaturadas (las últimas pueden ser monoinsaturadas o poliinsaturadas)

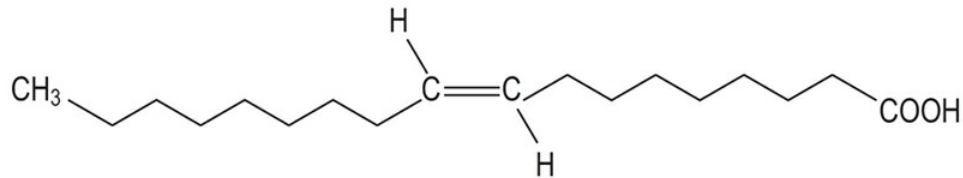
El ácido graso saturado más frecuente es el ácido palmítico (C16). Otros son el ácido esteárico (C18), el ácido mirístico (C14) y el ácido láurico (C12). Todas las grasas animales (grasa de vacuno, mantequilla, manteca) están sumamente saturadas. Las grasas saturadas también están presentes en el aceite de palma, la mantequilla de cacao y el aceite de coco.

El ácido oleico (ω -9) es el único ácido graso monoinsaturado de la dieta de importancia

Los ácidos grasos monoinsaturados están presentes en todas las grasas animales y vegetales. El aceite de oliva es una fuente particularmente rica de grasas monoinsaturadas. Los ácidos grasos *trans* monoinsaturados (fig. 32.3), los isómeros del ácido *cis*-oleico, son productos secundarios del proceso de hidrogenación de los aceites vegetales líquidos. El consumo de ácidos grasos *trans* se asocia a un aumento del riesgo de patología coronaria.



Forma *cis* de ácido graso monoinsaturado de 18 carbonos



Forma *trans* de ácido graso monoinsaturado de 18 carbonos

FIG. 32.3 Un ejemplo de ácido graso monoinsaturado *cis* y *trans* (ácido oleico de 18 carbonos).

Los ácidos grasos *trans* se producen durante la hidrogenación de aceites vegetales líquidos.

Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen los ácidos ω -3 y ω -6

Los **ácidos grasos ω -3** son los ácidos α -linoleico (ω -3, C18:3, $\Delta^{9,12,15}$), eicosapentaenoico (ω -3; C20:5, $\Delta^{5,8,11,14,17}$) y docosahexaenoico (ω -3, C22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$). Se encuentran principalmente en los pescados, los mariscos y en el fitoplancton, así como en algunos aceites vegetales como el aceite de oliva, cártamo, maíz, girasol y soja, y en verduras de hoja verde.

Los **ácidos ω -6** son el ácido araquidónico (ω -6, C20; 4 $\Delta^{5,8,11,14}$) y su precursor, el ácido linoleico (ω -6, C18:2, $\Delta^{9,12}$). Los ácidos ω -6 están presentes en los aceites de soja y de colza y aceites de pescado (particularmente pescados grasos como salmón, sardinas y arenques).

Nutrientes esenciales

Los nutrientes esenciales (limitantes) son aquellos que el cuerpo humano no puede sintetizar

Los nutrientes esenciales son los aminoácidos esenciales, los ácidos grasos esenciales (AGE) y algunas vitaminas y oligoelementos. Obsérvese que los hidratos de carbono no son nutrientes esenciales.

Algunas proteínas vegetales son relativamente deficientes en aminoácidos esenciales, mientras que las proteínas animales suelen contener una mezcla equilibrada

Los aminoácidos esenciales son fenilalanina (la tirosina puede sintetizarse a partir de la fenilalanina); los aminoácidos de cadena ramificada valina, leucina, isoleucina, treonina y metionina, y la lisina (v. [cap. 15](#)).

Los ácidos grasos esenciales (AGE) son el ácido linoleico y el ácido α -linoleico

El ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico pueden formarse en cantidades limitadas a partir de los AGE; sin embargo, también se convierten en esenciales cuando hay déficit de AGE.

Las vitaminas y los oligoelementos son importantes para la catálisis de las reacciones químicas

Las vitaminas y los oligoelementos actúan como coenzimas y forman importantes grupos prostéticos de enzimas. Se comentan con más detalle en el [capítulo 7](#).

Alimentación saludable

Las recomendaciones dietéticas actuales para la población general se centran en una dieta equilibrada

Las recomendaciones actuales hacen hincapié en una **dieta equilibrada**. Los conceptos dietéticos recientes parten de la idea central sobre un nutriente particular (p. ej., colesterol o grasas) y hacen hincapié en el tipo de alimentos y en los patrones dietéticos (v. Lecturas recomendadas).

Claramente se recomienda una ingesta alta de frutas y verduras. Las verduras que no contienen almidón son preferibles a aquellas con almidón, dado el elevado valor del IG de algunos alimentos que contienen almidón, como las patatas blancas. Los cereales integrales mínimamente procesados probablemente sean el tipo de hidratos de carbono más sanos (en oposición, por ejemplo, al pan blanco o al arroz blanco). Se recomienda restringir la ingesta de hidratos de carbono como los cereales refinados, ciertas patatas, las bebidas azucaradas (BA) y los dulces.

También se recomienda una ingesta moderada de productos lácteos. Este tipo de productos constituye una fuente importante de calcio y vitamina A. Existen alternativas pobres en grasas en los casos en los que es importante restringir las calorías. El pescado, las aves de corral, las legumbres y los frutos secos, y el yogurt se consideran fuentes saludables de proteínas.

Los aceites vegetales para cocinar, como el aceite de oliva y de colza, se consideran grasas saludables, en oposición a las grasas saturadas y en particular a las grasas *trans*.

Los alimentos que deben consumirse en cantidades más bajas son las carnes rojas, las carnes procesadas (conservadas en salazón) y los alimentos ricos en azúcares añadidos, sal y ácidos grasos *trans*. Se recomienda restringir la ingesta de sodio y la moderación en el consumo de alcohol. Finalmente, una dieta saludable debería combinarse con un **estilo de vida activo**.

Se remite al lector a la sección de Lecturas recomendadas en busca de recomendaciones relevantes para situaciones médicas concretas. MyPlate, mostrado en la [figura 32.4A](#), contiene sugerencias dietéticas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos que reemplazan a la conocida pirámide alimentaria. La alternativa, denominada Healthy Eating Plate, ha sido recomendada por la Harvard School of Public Health. La Eatwell Guide, mostrada en la [figura 32.4B](#), es la recomendación elaborada por el National Health Service en Reino Unido.



FIG. 32.4 Recomendaciones para una alimentación saludable. (A) MyPlate ilustra las recomendaciones dietéticas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos. (B) La guía Eatwell ha sido diseñada por el Public Health England en asociación con el gobierno de Gales, Food Standards Scotland y la Food Standards Agency de Irlanda del Norte.

Regulación de la ingesta alimentaria

La ingesta alimentaria está controlada por el hambre (deseo de comer) y por el apetito (deseo de un alimento en concreto)

Los centros principales que regulan el apetito se localizan en los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo, en el sistema nervioso central (SNC). En los seres humanos, el núcleo arcuato se conoce como núcleo infundibular. El cerebro regula la homeostasis energética y también es el principal regulador del peso corporal (fig. 32.5). Las señales que controlan la ingesta energética se originan a partir del tejido adiposo y son enviadas al SNC. Estas señales están mediadas por la adipocina **leptina** (v. más adelante) y por la insulina. En respuesta, el cerebro emite señales a través de un complejo entramado de neuropéptidos que regulan el apetito y el hambre. Las neuronas en el núcleo arcuato expresan dos neuropéptidos: **neuropéptido Y (NPY)** anabólico y **proopiomelanocortina (POMC)** catabólico. La POMC se escinde, dando lugar a melanocortinas como la α -MSH, que disminuye la ingesta alimentaria. Por otra parte, la expresión de NPY aumenta cuando el tejido adiposo se agota y cuando disminuye la leptina. El NPY se relaciona con las neuronas que expresan a la hormona concentradora de melanina (MCH) y con las orexinas A y B, las cuales, a su vez, están implicadas en el control de la ingesta alimentaria actuando sobre neuronas del tronco encefálico. Estas neuronas conectan con la corteza cerebral (centro de la saciedad) para promover el hambre y para estimular a otra serie de hormonas, como la **tiroliberina (TRH)** y la **corticoliberina (CRH)**. La TRH aumenta la termogénesis y la ingesta alimentaria, mientras que la CRH disminuye la ingesta alimentaria y, a través de la actividad simpática, aumenta el gasto energético. Otras señales que controlan la ingesta alimentaria son promovidas por péptidos gastrointestinales como el **glucagón**, la **colecistocinina**, el **péptido parecido al glucagón**, la **amilina** y el **péptido YY**. La **ghrelina**, segregada por el estómago,

estimula a las neuronas que expresan NPY. Es el único péptido conocido estimulador del apetito. El estiramiento gástrico también afecta a la ingesta alimentaria. Finalmente, la **hipoglucemia** disminuye la actividad del centro de la saciedad.

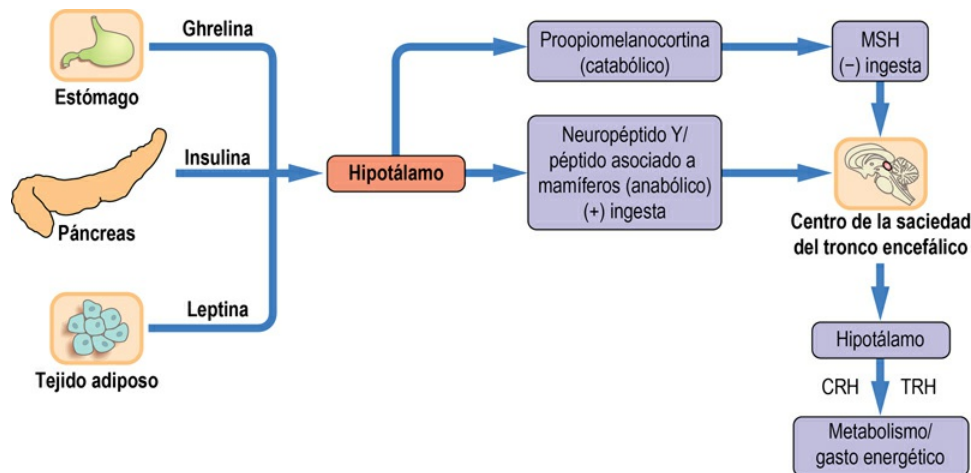


FIG. 32.5 Regulación de la ingesta alimentaria.

La regulación de la ingesta alimentaria se realiza mediante señales generadas en el tejido adiposo, el páncreas, el estómago y el cerebro.

El hipotálamo traduce las señales relacionadas con el equilibrio energético en conductas de alimentación a través de la secreción de una serie de neuropéptidos. El signo (+) supone una acción que conduce a un incremento en el apetito y la ingesta alimentaria, y el signo (-) significa aquellas que conducen a una disminución. CRH, corticoliberina; TRH, tiroliberina; MSH, hormona estimulante de los melanocitos.

El hipotálamo y el tronco encefálico traducen la información acerca del equilibrio energético en una conducta alimentaria

Esto implica al **sistema cannabinoide endógeno**. Los endocannabinoides son compuestos sintetizados a partir de fosfolípidos de membrana. Entre ellos están el Δ^9 -tetrahidrocannabinol y la anandamida, formada como resultado de la hidrólisis de la *N*-araquidonilfosfatidil etanolamina por la fosfolipasa D. Los endocannabinoides son liberados en las sinapsis y se unen a

receptores sinápticos llamados CB1. Los receptores están presentes en el SNC y también en el intestino, el tejido adiposo, el hígado, el músculo y el páncreas. Se acoplan a proteína G y a la adenilato ciclasa, y también regulan los canales de potasio y de calcio. La unión de los endocannabinoides al receptor modula la liberación de neurotransmisores como el GABA, la noradrenalina, el glutamato y la serotonina (v. [cap. 26](#)). Las concentraciones hipotalámicas de endocannabinoides aumentan durante la privación de alimentos.

Equilibrio energético

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo

El tejido adiposo, aparte de ser un depósito inerte de grasa almacenada, es un órgano endocrino activo (fig. 32.6). Sus productos se conocen como adipocinas. Esta actividad endocrina influye en el desarrollo de la obesidad y de situaciones como la resistencia a la insulina. Las dos adipocinas más importantes segregadas por el tejido adiposo son la **leptina** y la **adiponectina**.

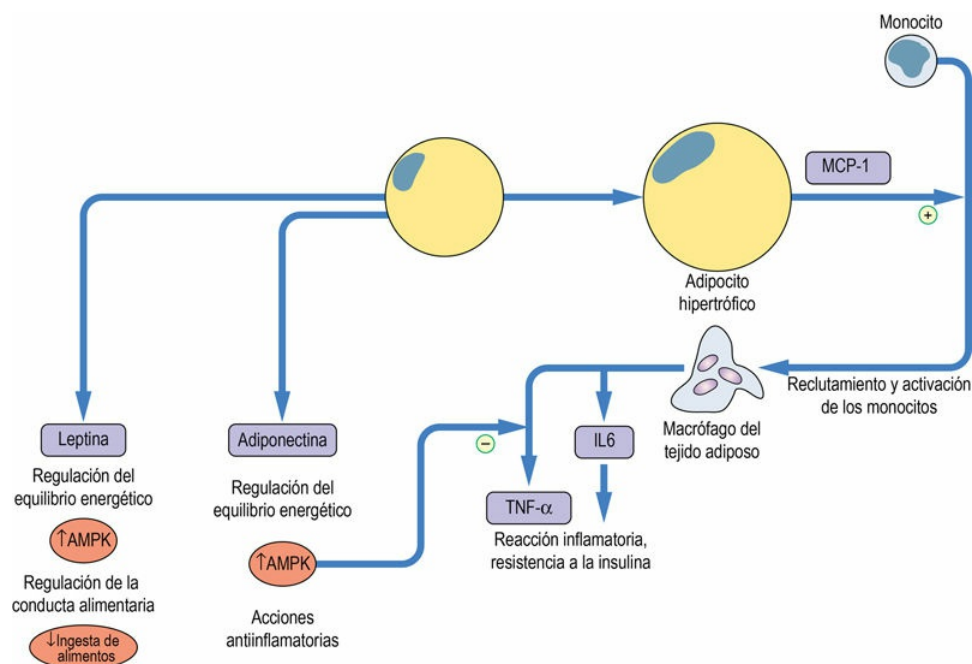


FIG. 32.6 Actividad endocrina del tejido adiposo en la obesidad. Los adipocitos segregan una serie de adipocinas (aquí se muestran la leptina y la adiponectina) que regulan el equilibrio energético y la conducta alimentaria. En los individuos obesos, los adipocitos segregan la quimiocina MCP-1, la cual recluta monocitos al tejido adiposo. Tras la transformación se convierten en macrófagos del tejido adiposo, capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria a través de la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Obsérvense las acciones antiinflamatorias de la adiponectina. AMPK, cinasa activada por AMP; IL, interleucina; MCP-1, proteína de quimioatracción de monocitos-1; SNC, sistema nervioso central; TNF-

α , factor de necrosis tumoral α .

La leptina regula la masa de tejido adiposo y responde al estado energético

La leptina es una proteína de 16 kDa. Su secreción está ligada a la cantidad de tejido adiposo y al tamaño de los adipocitos. Actúa sobre el SNC **disminuyendo la ingesta alimentaria**. También actúa sobre el músculo esquelético, el hígado, el tejido adiposo y el páncreas. La expresión del gen de la leptina está regulada por la ingesta alimentaria, el estado energético, las hormonas y la presencia de inflamación. Afecta al metabolismo estimulando la oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis. Es importante reseñar que también disminuye el depósito ectópico de grasa en el hígado o el músculo.

La leptina emite señales a través del receptor de membrana que posee un dominio de unión extracelular y una cola intracelular. En sus vías de señalización influye la Janus cinasa/transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT; v. [cap. 25](#)). También están implicadas la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), al igual que la cinasa activada por AMP (AMPK; v. más adelante).

La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina; su ausencia da lugar a resistencia a la insulina

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos que posee una homología estructural con los colágenos de tipo VIII y X y con el factor del complemento C1q. Estimula la utilización de la glucosa en el músculo e incrementa la oxidación de los ácidos grasos en el músculo y el hígado, aumentando de este modo la sensibilidad a la insulina. También disminuye la producción de glucosa hepática. Las concentraciones bajas de adiponectina están ligadas a resistencia a la insulina y a esteatosis hepática. La adiponectina regula a la baja la secreción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8) y la proteína de quimioatracción de monocitos-1 (MCP-1).

El entrenamiento físico aumenta la expresión de la adiponectina y regula al alza sus receptores en el músculo esquelético. Por el contrario, su concentración disminuye en la obesidad y la diabetes tipo 2. Las concentraciones bajas de adiponectina también se asocian a inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Los receptores de la adiponectina activan la AMPK, la proteína cinasa activada por mitógeno p38 y el PPAR α , que regulan a su vez el metabolismo de los ácidos grasos (v. [cap. 31](#)).

El tejido adiposo segrega también citocinas proinflamatorias

En los pacientes obesos, los adipocitos segregan proteína de quimioatracción de monocitos-1 (MCP-1) y de este modo son capaces de reclutar monocitos hacia el tejido adiposo. Se transforman en macrófagos residentes capaces de segregar citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-6 (v. [fig. 32.6](#)). El TNF- α se expresa mucho en los animales y los seres humanos obesos, y también induce resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. El TNF- α activa la vía proinflamatoria del NF κ B.



Conceptos avanzados

Tejido adiposo y enfermedad

El tejido adiposo puede almacenarse en tres depósitos diferentes del cuerpo: la grasa **subcutánea** situada bajo la piel; la grasa **visceral** en el interior de la cavidad abdominal; y la grasa **ectópica** (como por ejemplo, la almohadilla grasa cardíaca, el depósito excesivo en el hígado propiamente dicho, y en los miocitos). La distribución de la grasa en un individuo depende del sexo y la etnia, en combinación con los antecedentes familiares. Por ejemplo, la forma de las mujeres se describe clásicamente como «forma de pera», con grandes almacenes de tejido adiposo subcutáneo en las caderas y los muslos, mientras que la forma de los hombres se describe como «forma de manzana», con abdómenes redondeados debido al exceso de grasa

visceral en la cavidad abdominal. Las personas de ascendencia china, japonesa y del sur de Asia son más propensas a los depósitos excesivos de grasa visceral en lugar de grasa subcutánea.

La grasa subcutánea generalmente es benigna; sirve como almacén de energía. Los problemas de salud relacionados con el depósito de grasa subcutánea son fundamentalmente mecánicos, cuando una persona aumenta tanto de tamaño que no puede funcionar con normalidad. Sin embargo, la grasa visceral es un órgano endocrino activo que produce una serie de mediadores, como la interleucina 6, que acelera la aterogénesis y la patología cardiovascular prematura y facilita el desarrollo de diabetes tipo 2. También promueve un estado procoagulante (v. cap. 41) al segregar inhibidor activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el cual inhibe la degradación de la fibrina.

Uno de los problemas más importantes asociados a la adiposidad visceral es la **enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA)**, la cual se debe a un exceso de depósito de ácidos grasos en el hígado. Esto conduce a resistencia hepática a la insulina y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, y también puede dar lugar a hepatitis y cirrosis hepática.

Las almohadillas de grasa ectópica se conocen peor. Las almohadillas grasas principales asociadas a enfermedad son la almohadilla grasa cardíaca y la almohadilla grasa faríngea. La almohadilla grasa cardíaca parece poseer una serie de características que intervienen en el desarrollo de cardiopatías. La primera es la simple obstrucción mecánica del corazón, que deteriora su función. También existe la posibilidad de que estas células liberen mediadores procoagulantes e inflamatorios con efectos locales sobre las células. En los miocitos cardíacos se producirá una acumulación lipídica tóxica. La almohadilla grasa faríngea se asocia a apnea obstructiva del sueño; en esta patología, la faringe se obstruye durante el sueño, conduciendo a la aparición de episodios de hipoxia y apnea (cese transitorio de la respiración). Las personas que padecen este cuadro tienen una calidad del sueño deficiente y corren un riesgo elevado de desarrollar patología cardiovascular, como hipertensión. No se sabe si la almohadilla grasa faríngea ejerce efectos más allá de la obstrucción

de la faringe.

Al perder peso, se consume preferentemente grasa visceral y ectópica. Esto significa que una persona no tiene por qué recuperar su peso «normal» para disminuir sustancialmente la grasa visceral y ectópica y los riesgos de salud que conlleva este tipo de grasa.



Conceptos clínicos

Varón de 46 años con hipertrigliceridemia e hígado graso: obesidad central

El Sr. C es un varón de 45 años cuya familia proviene del sur de Asia. Recientemente ha ganado peso, que refiere como «barriga de la mediana edad». Esta ganancia de peso está concentrada en la región abdominal. Su esposa está preocupada porque el padre de su marido tenía diabetes tipo 2 y falleció de un infarto de miocardio a los 60 años de edad, de manera que le insiste en que vaya al médico para una revisión general. Acude al médico, que le extrae muestras de sangre, las cuales demuestran una elevación del colesterol total, una concentración alta de triglicéridos y un colesterol-HDL bajo. Presenta una alteración de la glucosa en ayunas y sus pruebas funcionales hepáticas muestran una pequeña elevación de las transaminasas. La ecografía hepática es compatible con depósito de grasa intrahepática (hígado graso).

Comentario

La combinación del sexo, la etnia y los antecedentes familiares del Sr. C le han predispuesto a ganar peso con una distribución central en lugar de hacerlo de manera uniforme subcutáneamente por el cuerpo. Esta obesidad central se debe a la presencia de grasa en su cavidad abdominal, conocida como grasa visceral. Esta grasa se ha depositado alrededor de su hígado y páncreas e incrementa su riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Su glucemia está elevada, aunque aún no ha alcanzado el nivel de diabetes (v. cap. 31). Existe cierto grado de inflamación de su hígado debido a la capa de grasa que lo ocupa, y esto último puede dar lugar a cirrosis hepática, aunque es poco

La cinasa activada por AMP (AMPK) es un sensor de la energía celular

La AMPK es una serina-treonina cinasa. Es un heterotrímero codificado por tres genes; posee una subunidad catalítica α y dos subunidades reguladoras, β y γ . Se activa mediante fosforilación por una cinasa conocida como LKB1, que es una molécula supresora de tumores. El activador principal de la AMPK es la acumulación celular de 5'-AMP y el incremento en el cociente 5'-AMP/ATP. El AMP se genera en la reacción catalizada por la miocinasa (adenilato cinasa):



Una concentración alta de 5'-AMP induce cambios alostéricos que facilitan la fosforilación de la subunidad catalítica de la AMPK. Un cociente creatina/fosfocreatina alto también activa la enzima.

La AMPK estimula vías productoras de energía (catabólicas) y suprime las que utilizan energía (anabólicas)

La AMPK activada fosforila e inactiva a la acetil-CoA carboxilasa (ACC), la enzima clave en la síntesis de los ácidos grasos; la glicerol-3-fosfato aciltransferasa, una enzima que sintetiza triglicéridos; y la HMG CoA reductasa, la enzima que cataliza el paso limitante de la vía de la síntesis de colesterol. Su efecto sobre la ACC está mediado a través de la supresión del factor de transcripción SREBP-1 (v. [cap. 14](#)).

La inactivación de la ACC da lugar a una disminución de la concentración de malonil-CoA, a la desinhibición de la carnitina palmitoil transferasa-1, y a la consecuente facilitación del transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria. La disminución de la síntesis de ácidos grasos previene la acumulación de lípidos en los tejidos.

De este modo, la AMPK inhibe en el hígado la lipogénesis y la

síntesis de colesterol. La AMPK se activa durante el ejercicio y permite el transporte de glucosa estimulado por la contracción muscular, así como la oxidación de ácidos grasos.

La AMPK en el músculo, el hígado y el tejido adiposo es estimulada por la leptina y la adiponectina. También se activa por la metformina, un antidiabético de uso habitual.

La AMPK también inhibe a la mTOR cinasa (v. Conceptos avanzados), afectando de este modo al crecimiento y la proliferación celular. Afecta a la polaridad de la célula y al citoesqueleto, actuando sobre las proteínas implicadas en el ensamblaje de los microtúbulos. Los efectos de la activación de la AMPK se resumen en la [figura 32.7](#).

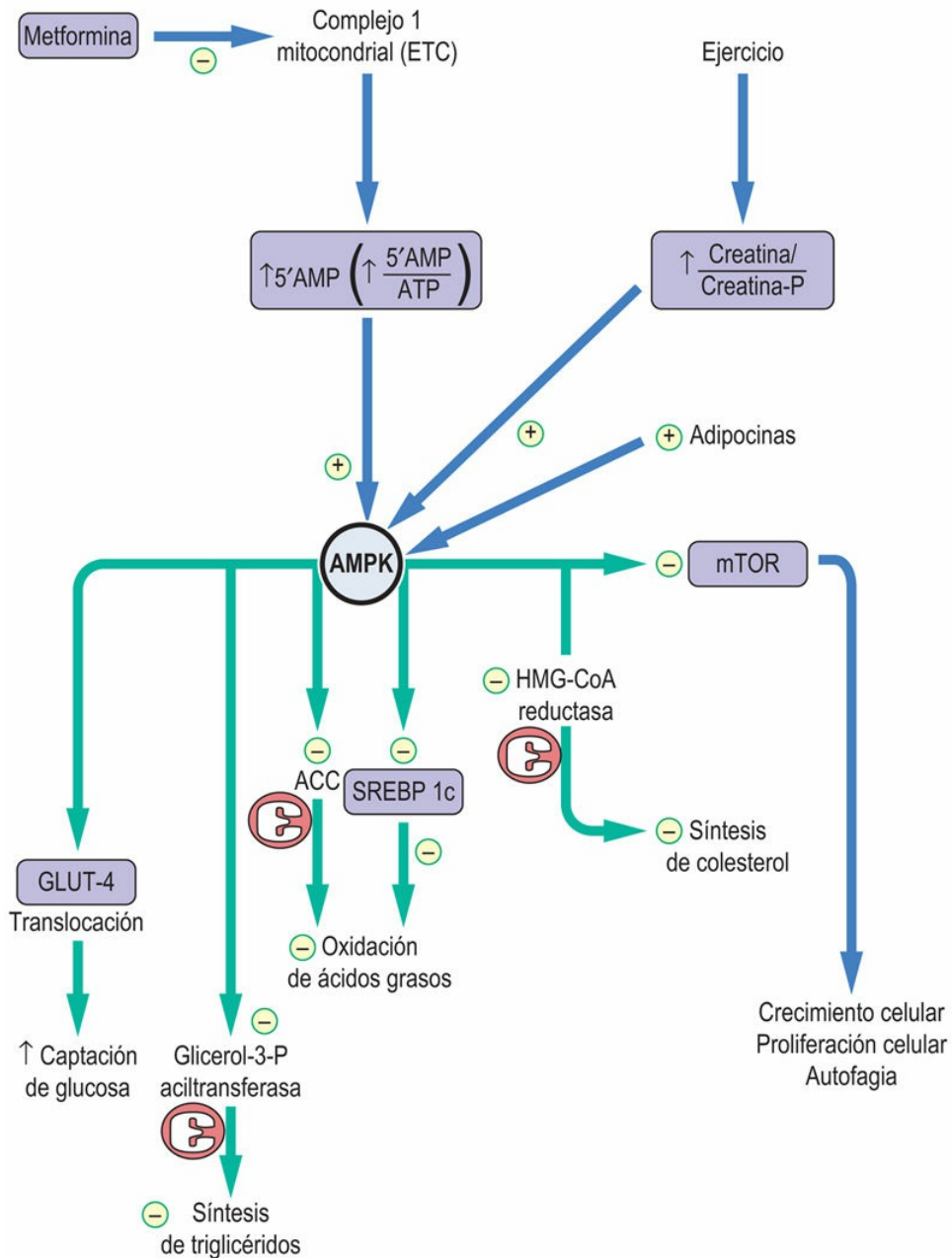


FIG. 32.7 Esquema de las acciones de la cinasa activada por AMP (AMPK).

La AMPK responde a cambios en los niveles de energía celular. Su estimulador más importante es el incremento en el 5'-AMP y el aumento del cociente 5'-AMP/ATP, que señalan un nivel de energía celular bajo. El efecto de la activación de la AMPK es la inhibición de las vías anabólicas (que utilizan energía), como la lipogénesis y la síntesis del colesterol, y la estimulación de las vías catabólicas (generadoras de energía), como la oxidación de los ácidos grasos. Obsérvese el efecto del ejercicio y del antidiabético metformina sobre la actividad de la AMPK. Véanse los detalles en el texto. ACC, acetil-CoA carboxilasa; AGL, ácidos grasos libres.



Conceptos avanzados

mTOR cinasa: regulador central del crecimiento y la proliferación celular

La diana de rapamicina de los mamíferos (mTOR) es una serina-treonina cinasa. Constituye un componente central de la vía clave estimulada por la insulina que controla el crecimiento y la proliferación celular.

La vía está controlada corriente arriba por factores del crecimiento (IGFR y EGFR, entre otros) y también por sustratos del receptor de la insulina (IRS1/IRS2), algunos aminoácidos y la glucosa. mTOR se sitúa corriente abajo desde la Akt cinasa en la vía de señalización PI3K-Akt y es fosforilada por la Akt (v. cap. 31).

mTOR, a su vez, forma dos complejos conocidos como complejo mTOR 1 (mTORC1) y complejo mTOR 2 (mTORC2). mTORC1 y mTORC2 activados fosforilan y activan a una serie de factores de transcripción. Estos dos complejos controlan el tamaño y la forma de la célula, respectivamente. mTORC1 controla también la autofagia, mediante la cual las células degradan sus propios orgánulos (v. cap. 28). La AMPK suprime al mTORC1 al bloquear su capacidad para fosforilar sustratos corriente abajo.

Gasto energético

El gasto energético diario total es la suma de la tasa metabólica basal, el efecto térmico de los alimentos y la energía usada durante la actividad física. El gasto energético puede medirse mediante calorimetría directa, la cual se basa en las determinaciones de la producción de calor. La calorimetría indirecta se basa en la medición de la tasa del consumo de oxígeno (VO_2). El cociente del VCO_2 con el VO_2 se conoce como índice de intercambio respiratorio o cociente respiratorio. En el caso de los hidratos de carbono, el índice de intercambio respiratorio es igual a 1, y en las grasas es igual a 0,7.

El índice metabólico basal es el gasto energético necesario para mantener la función corporal en reposo completo

El índice metabólico basal (IMB) depende del sexo, la edad y el peso corporal. En reposo se necesita energía para el transporte de membrana (30% del total); para la síntesis y degradación de las proteínas (30%); y para mantener la temperatura, la actividad física y el crecimiento. Ciertos órganos usan cantidades de energía particularmente altas: en una persona de 70 kg, el metabolismo cerebral constituye aproximadamente el 20% de la demanda metabólica basal; el hígado, el 25%; y el músculo, el 25%. Por el contrario, en los recién nacidos de muy bajo peso, el cerebro es responsable de hasta el 60% del IMB, el hígado del 20% y el músculo de solamente un 5%.

En el estado sano, la actividad física es el componente variable más importante del gasto energético

El grado de actividad física se expresa normalmente como equivalentes metabólicos de una tarea (MET, *metabolic equivalents of task*). El metabolismo depende de la masa de un individuo en reposo y durante una actividad. Los MET utilizan un valor de referencia para el

metabolismo en reposo de 1 kcal/kg/h, y las actividades emplean múltiplos de este valor. Esto permite comparar la intensidad y el gasto energético entre personas de distinto peso. En la [tabla 32.3](#) se muestran algunos ejemplos del gasto energético asociado a actividades diferentes. Las necesidades energéticas dependen también del sexo y la edad ([tabla 32.4](#)).

Tabla 32.3

Gasto energético

Gasto energético	Ejemplo de actividad
1,3	Ver la televisión, leer, escribir
2,0	Vestirse y desvestirse, hacer la cama, caminar lentamente
2,3	Lavar los platos, planchar
2,5	Limpiar el polvo, cocinar
4,5	Limpiar las ventanas, golf, carpintería
6,5	Jogging, cavar
8,0	Subir escaleras, ciclismo, fútbol, esquí

El gasto energético se expresa en equivalentes metabólicos de energía (MET), es decir, múltiplos del gasto en reposo completo.

Tabla 32.4

Promedio de los requisitos diarios estimados (EAR) para la energía en grupos concretos por edad y sexo

Edad	EAR, kcal/día (mJ)	
	Varones	Mujeres
1-2 meses*	526 (2,2)	478 (2,0)
7-12 meses	694 (2,9)	646 (2,7)
6 años	1.577 (6,6)	1.482 (6,2)
14 años	2.629 (11,0)	2.342 (9,8)
25-34 años	2.749 (11,5)	2.175 (8,1)
75+ años	2.294 (9,6)	1.840 (7,7)

* Basados en los EAR para lactantes alimentados al pecho.

Datos del Dietary Reference Values for Energy; Scientific Advisory Committee on Nutrition 2011, London: TSO 2012.

Nutrigenómica

La respuesta individual a los nutrientes también está determinada por la genética, aunque parece que dominan los factores ambientales. Los genes influyen en la digestión y la absorción de los nutrientes, así como en su metabolismo y excreción. Algunas percepciones, como el gusto o la saciedad, también están determinadas hasta cierto grado de forma genética. Esto tiene consecuencias para las directrices nutricionales: dado que la reserva de genes es variable de una población a otra, las directrices nutricionales óptimas deben ser específicas de una población concreta en lugar de generalizarse. La nutrigenómica, análogamente a la farmacogenómica, está encaminada a explotar los conocimientos acumulados por el Proyecto Genoma Humano y las tecnologías que permiten la monitorización de la expresión de un gran número de genes para diseñar tratamientos dietéticos individuales a medida de la base genética. La metabolómica, la monitorización de los patrones de respuesta metabólica a los nutrientes ofrece oportunidades adicionales para determinar los perfiles de nutrición individuales (v. [cap. 24](#)).

El genotipo influye en las concentraciones plasmáticas de los nutrientes

Un ejemplo del efecto del genotipo sobre la ingesta de nutrientes es la respuesta de la concentración plasmática de colesterol a su contenido en la dieta. Aproximadamente el 50% de la variación individual en el colesterol plasmático está determinada genéticamente. La respuesta a una dieta con colesterol se asocia al genotipo de la apoproteína E (apoE) (v. [cap. 33](#)). Existe en varias isoformas codificadas por alelos designados $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Se ha observado que la concentración plasmática de colesterol aumenta en las dietas ricas en colesterol y pobres en grasas en personas con el fenotipo E4/4, pero no con el E2/2.

Hay numerosos ejemplos de nutrientes que afectan a la expresión génica. Por ejemplo, las actividades de las enzimas hepáticas difieren en las personas que permanecen con una dieta rica en grasa a largo

plazo en comparación con una dieta rica en hidratos de carbono. Además, el colesterol de la dieta afecta a la actividad de la HMG-CoA reductasa. Los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la expresión de la ácido graso sintasa, y los ácidos grasos ω -3 reducen el ARNm que codifica el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y la citocina inflamatoria IL-1. En la hipertensión esencial, la sensibilidad a la sal de la dieta está controlada, al menos en parte, por variantes del gen del angiotensinógeno. Solamente el 50% de los pacientes son sensibles a la ingesta de sal: el 30-60% de la variación de la presión arterial está relacionada con el genotipo.

Nutrición, ciclo vital y adaptación metabólica

La demanda de nutrientes está afectada tanto por la fisiología como por la enfermedad. El **embarazo, la lactancia y el crecimiento** (en particular, el crecimiento intensivo **intrauterino**, el crecimiento durante la lactancia y el estirón de crecimiento durante la pubertad) son los tres estados fisiológicos más importantes que se relacionan con un aumento de la demanda de nutrientes.

El embarazo es un ejemplo de adaptación metabólica denominada adaptación expansiva

El cuerpo de la madre se adapta para llevar el feto y proporcionarle nutrientes. Alrededor del momento de la concepción, el cuerpo de la madre se prepara para las demandas metabólicas del feto. En las primeras etapas de la gestación, la madre establece la «capacidad de suministro» y más adelante, durante la gestación, es cuando tiene lugar dicho suministro. El 90% del peso fetal se gana entre la 20ª y la 40ª semanas de gestación, y el crecimiento más notorio se establece entre la semana 24 y la 36. La cantidad total de energía almacenada durante la gestación es de aproximadamente 70.000 kcal (293.090 kJ), lo que supone aproximadamente unos 10 kg de peso.

La ingesta de nutrientes cambia durante el ciclo vital

Tras el **alumbramiento**, hay una transición desde la alimentación a través de la placenta hasta la lactancia materna y, a continuación, el bebé se va adaptando gradualmente a una dieta libre. Hasta la etapa de la **lactancia materna**, la nutrición está controlada por sustratos, y el lactante depende por completo de la madre para su nutrición. Más tarde, la hormona del crecimiento asume un papel fundamental en la dirección del desarrollo. En la **etapa escolar** emergen patrones de alimentación y de actividad nuevos a medida que el niño aprende a independizarse de sus progenitores. Esto continúa durante la

adolescencia. En esta etapa, las hormonas sexuales comienzan a desempeñar un papel sobresaliente en el desarrollo. En la **edad adulta**, la masa muscular aumenta entre los 20 y los 30 años de edad, y en dicho punto se estabiliza el grado de actividad física. Más adelante, la masa muscular comienza a declinar y la masa grasa comienza a aumentar. Este proceso se acelera a la edad de 60 años. La masa ósea también disminuye con la edad.

La **adaptación reductiva** tiene lugar cuando los nutrientes resultan escasos, bien por un aumento de las necesidades nutricionales o bien por una disminución de la disponibilidad de alimentos: el índice metabólico desciende, al igual que el deseo por comer. Esto limita la pérdida de peso.

Valoración de la nutrición

La ingesta dietética no es sencilla de valorar

Los datos disponibles se basan en estudios de población, que a veces son incompletos. Series de valores derivados de estos estudios sugerían ingestas mínimas, promediadas o adecuadas de nutrientes concretos. En cada país se utilizan valores diferentes y ha habido cierto grado de confusión entre las diferentes definiciones. En la actualidad, los cálculos de la ingesta de nutrientes se basan en las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI, Dietary Reference Intakes) elaboradas por la Food and Nutrition Board (FNB) en el Institute of Medicine (IOM) de las National Academies en Estados Unidos. Constituyen una serie de valores que describen la ingesta de nutrientes en una población concreta ([fig. 32.8](#)).

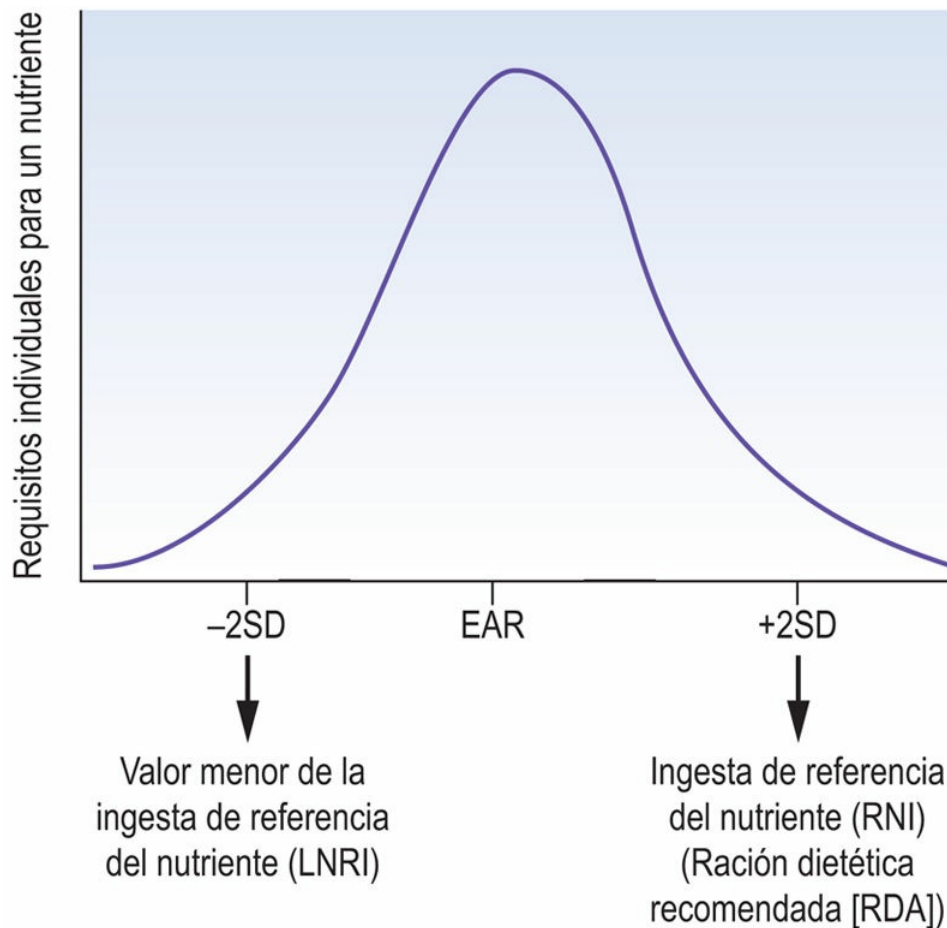


FIG. 32.8 Ingestas dietéticas de referencia (ración dietética recomendada [RDA], *recommended daily allowance*): conceptos relacionados.

Mientras que el requisito promedio estimado (EAR, *estimated average requirement*) refleja la ingesta adecuada para la mitad de la población, los valores de la ingesta nutricional recomendada (RNI, *recommended nutritional intake*) o de RDA representan la ingesta adecuada para la gran mayoría de individuos. Obsérvese que la RDA se utiliza en Estados Unidos y el RNI y el LNRI en Reino Unido. DE, desviación estándar.



Conceptos avanzados

Definiciones en la ciencia de la nutrición

Las definiciones de la lista siguiente son las usadas por la Food and National Board del Institute of Medicine (IOM) de las National Academies en Estados Unidos. También se mencionan las

definiciones usadas en Reino Unido. Los requisitos se describen por las **Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI)**, y son las siguientes:

- **Requisito promedio estimado (EAR, *estimated average requirement*)**: promedio de ingesta diaria de nutrientes calculado para satisfacer los requisitos de la mitad de los individuos sanos en un grupo de sexo concreto en una etapa particular de la vida. El EAR se completa por los valores de DRI, AI y UL que se mencionan más adelante.
- **Ración dietética recomendada (RDA, *recommended dietary allowance*; en Reino Unido, ingesta de referencia de nutrientes [RNI, *reference nutrient intake*])**: describe el promedio de ingesta diaria de nutrientes suficiente para satisfacer los requisitos de nutrientes de la práctica totalidad (97-98%) de los individuos sanos. La ingesta de referencia de nutrientes inferior (LNRI, *lower reference nutrient intake*), usada en Reino Unido, es la ingesta diaria observada en el extremo inferior de la distribución de la ingesta en una población (2%). Si la ingesta desciende por debajo de este valor puede aparecer una deficiencia.
- **Ingesta adecuada (AI, *adequate intake*)**: promedio de la ingesta diaria de nutrientes recomendada basada en estimaciones de la ingesta de nutrientes por un grupo de personas sanas que se supone adecuada; se utiliza cuando no puede determinarse el RDA.
- **Grado superior de ingesta tolerable (UL, *tolerable upper intake level*)**: promedio de la ingesta diaria más alta que probablemente no suponga un riesgo para la mayoría de los individuos en un grupo de sexo concreto en una etapa concreta de la vida. El riesgo de consecuencias adversas aumenta a medida que la ingesta aumenta por encima del UL.

Obsérvese que los DRI están calculados para gente sana, y un DRI establecido para cualquier otro nutriente presupone que se han satisfecho los requisitos para otros nutrientes.

Valoración del estado nutricional de un individuo

La valoración nutricional abarca los hábitos dietéticos y los antecedentes dietéticos, una serie de determinaciones corporales (antropométricas) y pruebas de laboratorio bioquímicas y hematológicas. Dado que no hay un único marcador definitivo del estado nutricional, la valoración se basa en la interpretación de una serie de variables.

Los antecedentes dietéticos deben incluir más que los detalles de la ingesta alimentaria

Los hábitos dietéticos incluyen los patrones de las comidas y la cantidad y la composición de los alimentos. La dieta individual está determinada por factores biológicos, psicológicos, sociológicos y culturales. Los factores biológicos implicados son el estado de los sistemas responsables de la ingesta, la digestión, la absorción y el metabolismo de los nutrientes. Las carencias enzimáticas, como la de la lactasa (v. [cap. 30](#)) alteran la absorción de los alimentos (en este caso, de la leche). Los factores psicológicos también desempeñan un papel para determinar la ingesta alimentaria; los trastornos de alimentación, como la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa, pueden conducir a una malnutrición grave. Entre los factores sociológicos destacan la disponibilidad y el precio de los alimentos y las medidas sociales adoptadas para mejorar las dietas, como por ejemplo, las comidas escolares o las comidas subvencionadas para personas mayores y discapacitadas. Los factores culturales determinan los patrones alimentarios y el tipo de alimentos preferidos. Todas estas consideraciones son importantes durante la obtención de los antecedentes dietéticos. La ingesta de alimentos individuales puede valorarse de un modo más formal mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos, registros dietéticos de 24 horas y registros de alimentos, así como por el análisis directo de alimentos y por estudios de equilibrio metabólico.

Valoración simplificada del estado nutricional

El Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) ha sido introducido por la British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) para realizar una valoración rápida del estado nutricional en los adultos. Es un método de cinco pasos para identificar a los individuos de riesgo ([fig. 32.9](#)).

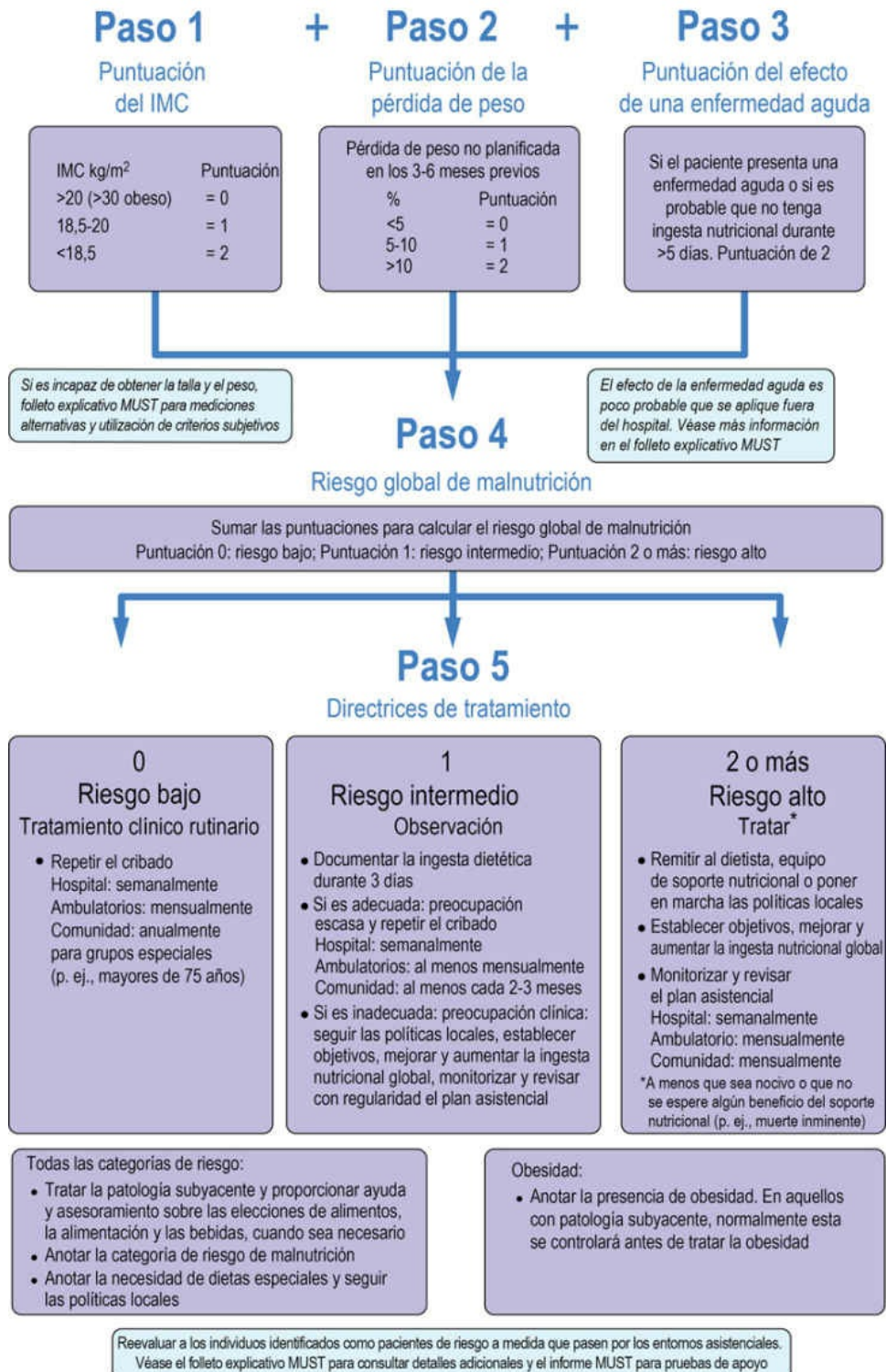


FIG. 32.9 Instrumento de cribado universal para la malnutrición (MUST, Malnutrition Universal Screening Tool) elaborado por la British Association for Enteral and Parenteral Nutrition.

Pasos implicados en la valoración nutricional. (Reproducido con la autorización de <http://www.Bapen.org.uk>.) Para más información se remite al lector a la página web de BAPEN.

Otro método de valoración nutricional es el Mini Nutritional Assessment (MNA; v. Lecturas recomendadas) elaborado para realizar la valoración nutricional en los ancianos.

Peso corporal e índice de masa corporal

El peso corporal con relación a la talla es el parámetro usado con más frecuencia en la valoración nutricional. La relación entre estos dos valores se expresa como índice de masa corporal (IMC) y se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (cm)}^2$$

El IMC se utiliza para clasificar el estado nutricional, tal y como se muestra en la [tabla 32.5](#). Obsérvese que el IMC entre 2 y 20 debe interpretarse con relación a la edad y el sexo. Como ya hemos mencionado, no debe usarse como una indicación única/definitiva del estado nutricional.

Tabla 32.5

Estado nutricional con relación al índice de masa corporal (IMC) en los adultos: criterios de la OMS

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Puntos de corte principales	Puntos de corte adicionales
Peso inferior al normal	<18,50	<18,50
Delgadez extrema	<16,00	<16,00
Delgadez moderada	16,00-16,99	16,00-16,99
Delgadez leve	17,00-18,49	17,00-18,49
Intervalo normal	18,50-24,99	18,50-22,99 23,00-24,99
Sobrepeso	≥25,00	≥25,00
Preobeso	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
Obesidad	≥30,00	≥30,00
Obesidad de clase I	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99

Obesidad de clase II	35,00-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
Obesidad de clase III	≥40,00	≥40,00

Fuente: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (acceso en marzo 2017).

Otros parámetros usados en la valoración nutricional son el **cociente cintura/cadera**, el **perímetro a mitad del brazo**, y el **grosor del pliegue cutáneo** medido mediante un compás cuidadosamente calibrado. El perímetro de la cintura guarda relación con la cantidad de grasa visceral y se aplica en el diagnóstico del síndrome metabólico (v. [cap. 31](#)). Un análisis más detallado incluye la valoración del agua corporal total, el análisis de la impedancia bioeléctrica corporal y las mediciones de la masa magra corporal usando la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA). Algunos de estos parámetros permiten calcular el contenido de grasa corporal y su composición. Las determinaciones funcionales, como la fuerza de agarre o el flujo espiratorio máximo, también son relevantes para la valoración nutricional.

Marcadores bioquímicos del estado nutricional

La excreción urinaria de nitrógeno ayuda a valorar el equilibrio del nitrógeno

El equilibrio del nitrógeno guarda relación con las necesidades proteicas del cuerpo. Es la diferencia entre la ingesta y la excreción de nitrógeno. Un equilibrio nitrogenado positivo implica que la ingesta supera a las pérdidas. Un equilibrio nitrogenado negativo significa que las pérdidas superan a la ingesta. La excreción de nitrógeno en orina de 24 horas es una estimación de la cantidad de proteínas metabolizadas en el cuerpo. El 90% del nitrógeno excretado aparece en la orina (80% del cual en forma de urea). El resto se excreta en las heces, el pelo y el sudor. La excreción de nitrógeno se ajusta a la

ingesta proteica en 2-4 días. La medición de la excreción de nitrógeno (o urea) es el modo más fiable de valorar las necesidades proteicas diarias. Sin embargo, rara vez se utiliza en la actualidad fuera del ámbito experimental. Las necesidades de proteínas relacionadas con la edad se enumeran en la [tabla 32.2](#). A modo de guía, la mayoría de la gente necesita 1-1,2 g de proteínas/kg de peso corporal/día.

Determinadas proteínas plasmáticas se usan como marcadores del estado nutricional

La concentración de una proteína en el plasma puede reflejar el estado nutricional durante un período con relación a su semivida. Las proteínas que se utilizan más a menudo para esta finalidad son la **albúmina** y la **trastiretina** (prealbúmina). Muchos estudios confirman el vínculo entre la síntesis de albúmina hepática (la semivida de la albúmina es de aproximadamente 20 días; v. [cap. 40](#)) y el estado nutricional. La trastiretina, cuya semivida es de 2 días, también se ha usado para la valoración nutricional. Se sintetiza en el hígado y forma un complejo con la proteína de unión a retinal en el plasma.

La interpretación de las concentraciones plasmáticas de proteínas con relevancia nutricional a menudo no es sencilla, ya que no están determinadas exclusivamente por el estado de nutrición. Por ejemplo, la concentración plasmática de albúmina también depende del estado de **hidratación**: disminuye en los pacientes sobrehidratados (v. [cap. 35](#)). Además, la albúmina y la transtiretina están influenciadas por la **respuesta de fase aguda** (v. [cap. 40](#)). De este modo, en los pacientes en estado crítico, la albúmina no es un marcador útil del estado nutricional.

Una valoración completa implica la medición de vitaminas y oligoelementos

Esto es particularmente importante en los pacientes que se mantienen con una nutrición parenteral a largo plazo.

Otras pruebas de laboratorio aportan información

complementaria para la valoración nutricional

La determinación de la hemoglobina puede revelar un déficit de hierro. La evaluación funcional del hígado (v. [cap. 34](#)) y el riñón (v. [cap. 35](#)); la medición de las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio, fósforo y magnesio; y la valoración del metabolismo del hierro proporcionan información adicional de utilidad. En los pacientes en los que se esté planteando un soporte nutricional intravenoso resulta esencial valorar la ingesta y las pérdidas diarias de líquidos (v. [cap. 35](#)).

Obesidad

La obesidad ha emergido como un problema de salud importante en todo el mundo

La obesidad en todo el mundo ha aumentado más de un 70% desde 1980. En Estados Unidos, el 35,7% de los adultos y el 16,9% de los niños son obesos (US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009). Parece que las causas principales de este aumento son la amplia disponibilidad de alimentos hipercalóricos y la disminución de la actividad física, tanto en el lugar de trabajo como en el tiempo de ocio.

Regulación genética de la ingesta alimentaria y el gasto energético

La obesidad es concordante en el 74% de los gemelos monocigóticos y en el 32% de los gemelos dicigóticos. La epidemia actual de obesidad ha promovido la investigación de genes que controlan el gasto energético y la ingesta alimentaria. Se han usado estudios de población a gran escala en busca de una relación entre cambios en los genes y el peso corporal. Existe una relación estrecha entre la masa corporal de los miembros de la misma familia y, en especial, en gemelos idénticos. Por lo tanto, se calcula que el 40-70% de las diferencias en la predisposición a la obesidad pueden explicarse genéticamente.

Los cambios en dos genes parecen asociarse a la obesidad: la proteína asociada a la masa grasa y la obesidad (*FTO*) y el receptor de la melanocortina-4 (*MC4R*), que se une a las melanocortinas en el núcleo arcuato que controlan la ingesta alimentaria. El *FTO* se expresa en el núcleo arcuato en respuesta al hambre y, por lo tanto, parece que ejerce un efecto sobre la masa corporal a través del control de la ingesta alimentaria. Estos efectos se han demostrado en un estudio en el que los participantes que mostraban variaciones en el gen *FTO* asociadas a la obesidad escogían alimentos con un contenido

energético mayor de un bufete de comida en comparación con los individuos sin estas variantes genéticas. Sin embargo, en la población general, la variación en el *FTO* y en regiones cercanas a los genes *MC4R* solo explicaba un incremento de la grasa corporal de 0,39 kg/m² y de 0,23 kg/m², respectivamente, de manera que no puede explicar la epidemia actual de obesidad. Hasta la fecha no se ha identificado ningún gen asociado al gasto energético.

La obesidad se asocia a un mayor riesgo de padecer problemas médicos y quirúrgicos

La obesidad se asocia a un mayor riesgo de enfermedades en cada uno de los sistemas corporales ([tabla 32.6](#)). En particular, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 2 (v. [cap. 31](#)); la mayor incidencia de diabetes en todo el mundo discurre en paralelo a la de la obesidad. La resistencia a la insulina es un denominador común importante de la obesidad y la diabetes. La obesidad y la resistencia a la insulina conllevan un mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

Tabla 32.6

Riesgos para la salud asociados a la obesidad

Sistema	Cuadros asociados a la obesidad
Cardiovascular	Cardiopatía coronaria, flebitis/úlceras venosas, hipertensión arterial, hipercolesterolemia
Endocrino	Diabetes tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad
Gastrointestinal	Hígado graso no alcohólico, reflujo gastroesofágico, litiasis biliar, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular
Respiratorio	Asma, apnea obstructiva del sueño
Sistema nervioso central	Hipertensión intracraneal idiopática, ictus
Locomotor	Artrosis, gota
Genitourinario	Cáncer cervical, endometrial, renal, próstata
Otros	Cáncer de mama, cataratas, psoriasis, complicaciones del embarazo

Intentos de perder peso para revertir las consecuencias de la obesidad

Perder peso aumenta la esperanza de vida, disminuye la presión arterial, disminuye el depósito de grasa visceral, mejora las concentraciones plasmáticas de lípidos, aumenta la sensibilidad a la insulina y normaliza la glucemia, mejora la coagulación y la función plaquetaria, y mejora la calidad de vida.

Para perder peso, hay que modificar el equilibrio entre la ingesta energética y el gasto energético, es decir, entre la ingesta alimentaria y la actividad física

Perder peso también implica a otros muchos factores, como la motivación, la disponibilidad de tiempo, y los costes y el acceso a programas de adelgazamiento apropiados. Las dietas hipocalóricas contienen aproximadamente 1.200-1.300 kcal/día y las dietas muy hipocalóricas contienen alrededor de 800 kcal/día. Por lo general, una combinación de **dieta** y **ejercicio**, junto con **intervenciones comportamentales**, como el establecimiento de objetivos y la evitación de recaídas, resulta más eficaz para inducir el adelgazamiento que únicamente una dieta. Sin embargo, son escasas las intervenciones basadas en pruebas que demuestren que puedan inducir una pérdida de peso mayor del 5% del peso corporal y mantenerla a largo plazo, aparte de los **tratamientos quirúrgicos** (cirugía bariátrica).

Malnutrición

La malnutrición es un declive gradual del estado nutricional que conduce a una disminución de la capacidad funcional y a otras complicaciones

La malnutrición energética proteica (MEP) se define como un estado nutricional deficiente debido a una ingesta inadecuada de nutrientes que conduce a una adaptación reductiva, la cual abarca una disminución en las reservas de nutrientes, cambios en la composición corporal y una utilización más eficiente de combustibles, como el uso de cuerpos cetónicos por el cerebro (v. [cap. 31](#)).



Conceptos clínicos

Varón de 46 años con hipertrigliceridemia e hígado graso: beneficios de la pérdida de peso

El Sr. C. está preocupado por los antecedentes de diabetes tipo 2 y de patología cardiovascular de su padre y decide intentar adelgazar. Piensa detenidamente en qué falla su dieta y cree que su debilidad principal son los tentempiés con galletas de chocolate y bebidas azucaradas que toma por la tarde. Decide que la mejor opción es dejar de comprar estos tentempiés en el supermercado para evitar tentaciones. También decide que irá al gimnasio y que acudirá a una clase de circuito de entrenamiento dos veces por semana. Siguiendo este régimen durante seis meses ha perdido 7 kg y se siente bien, disfrutando de su nueva vida. Regresa a la consulta del médico para comprobar sus valores sanguíneos. Sus pruebas funcionales hepáticas han recuperado los límites normales. Sin embargo, aunque sus triglicéridos también son más bajos, siguen estando elevados, y su colesterol-HDL aún es bajo. Su glucemia es menor que antes, pero aún se encuadra en alteración de la glucosa en ayunas. El Sr. C. está decepcionado por el hecho de que estos parámetros no se hayan

normalizado y piensa que todos sus esfuerzos han sido en vano.

Comentario

El Sr. C ha hecho muy bien en perder 7 kg de peso. Cuando una persona con exceso de grasa visceral pierde peso, lo primero que se pierde es este tipo de grasa; este es el motivo de que hayan mejorado sus pruebas funcionales hepáticas, ya que el hígado ya no está «irritado» por los depósitos de grasa. Sin embargo, la obesidad es solo uno de los componentes del riesgo; en el caso del Sr. C, su sexo, su etnia y sus antecedentes familiares son factores de riesgo que no puede modificar. Esto no condiciona que la intervención sobre el estilo de vida haya sido inútil, ya que será buena para su salud en general y para su bienestar. No obstante, el Sr. C. puede seguir con riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en los 10 años siguientes. A pesar de todo, al disminuir de peso y participar en un ejercicio regular puede retrasarse el inicio de la diabetes si se compara con lo que habría sucedido de no hacerlo. Además, si desarrollase diabetes, sería más simple de tratar.



Conceptos clínicos

Varón de 55 años obeso con diabetes tipo 2, arteriopatía coronaria y artritis: su dificultad para realizar ejercicio le impide perder peso

El Sr. K. es un varón de 55 años con diabetes tipo 2 y arteriopatía coronaria. Padece de angina de esfuerzo y también de dolores artríticos intensos en las rodillas. Cuando acudió por primera vez a la consulta ambulatoria, pesaba 140 kg, y mide 1,80 m (IMC: 43). En el transcurso de un año había seguido una dieta para perder 12 kg de peso. Se le recetó un inhibidor de la lipasa que toleró bien. Sin embargo, su artritis empeoró y cada vez era menos capaz de realizar ejercicio. Como resultado de todo ello había vuelto a ganar peso, llegando a los 137 kg. Se solicitó una consulta con cirugía y en la actualidad está siendo considerado como candidato para una cirugía de bandas gástricas.

Comentario

Este paciente ilustra los múltiples problemas asociados a la obesidad, y en particular, la forma en la que una patología simultánea puede interferir en los programas de adelgazamiento. Es difícil mantener a largo plazo la pérdida de peso, de manera que algunas personas utilizan el ejercicio como un medio para controlar el peso. Este paciente perdió peso inicialmente, pero este descenso se vio comprometido por la disminución de movilidad generada por la artritis.

La malnutrición es uno de los aspectos clave a los que se enfrenta la salud pública en los países en vías de desarrollo y debe contemplarse, no solo desde el punto de vista médico, sino también desde una perspectiva social y económica. La mortalidad en los pacientes malnutridos (IMC entre 10 y 13) es cuatro veces mayor que en la gente bien nutrida. Los efectos de la malnutrición se resumen en la [tabla 32.7](#). A nivel mundial, la malnutrición contribuye al 54% de los 11,6 millones de fallecimientos anuales entre niños menores de 5 años de edad.

Tabla 32.7

Consecuencias de la malnutrición calórico-proteica

Disminución de la síntesis de proteínas
Disminución de la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa
Disminución del transporte de glucosa
Hígado graso, necrosis hepática, fibrosis hepática
Depresión, apatía, cambios del estado de ánimo
Hipotermia
Compromiso de la ventilación
Compromiso del sistema inmunitario: alteración de la cicatrización de las heridas
Riesgo de dehiscencia de las heridas
Disminución del gasto cardíaco
Disminución de la función renal
Pérdida de fuerza muscular

La malnutrición materna e infantil es responsable del 35% de los fallecimientos en niños menores de 5 años en África, Asia y Latinoamérica. Entre los efectos de la malnutrición materna e infantil destacan la restricción del crecimiento intrauterino, los retrasos del crecimiento infantil y la atrofia. Las carencias nutricionales más importantes en estas regiones del mundo son el déficit de vitamina A y de zinc, y en menor medida de hierro y yodo (v. Lecturas recomendadas).

En los países desarrollados, la malnutrición supone un problema en los pacientes hospitalizados que son incapaces de comer por un problema importante, como un ictus o un cáncer. Los problemas gastrointestinales, y en particular la patología del colon y la enfermedad celíaca (v. [cap. 30](#)), o los estados postoperatorios se asocian a problemas nutricionales específicos. La malnutrición afecta también a un grupo amplio de individuos de edad avanzada.

En Reino Unido, el 25-34% de las personas ingresadas en el hospital corren el riesgo de desarrollar malnutrición, y el 20-40% de los pacientes en estado crítico manifestará signos de malnutrición proteica. La malnutrición se asocia a un aumento de la morbimortalidad, con estancias hospitalarias más prolongadas y con un incremento en la tasa de complicaciones. Aparte de la malnutrición, pueden producirse carencias específicas, como las de vitamina D, hierro y vitamina C.

Marcadores del riesgo de malnutrición

Un IMC menor de 18,5 kg/m² sugiere un riesgo significativo de malnutrición, al igual que una pérdida no intencionada del 10% del peso corporal en los 3-6 meses previos. En el transcurso de una enfermedad aguda, la incapacidad para comer durante más de 5 días supone un factor de riesgo.

Existen dos tipos de malnutrición calórico-proteica: marasmo y kwashiorkor

El **marasmo** se debe a una ingesta inadecuada prolongada de calorías y proteínas. Es un proceso crónico que se desarrolla a lo largo de meses o años. Se caracteriza por la pérdida de tejido muscular y de grasa subcutánea, preservándose la síntesis de proteínas viscerales, como la albúmina. Hay una pérdida de peso clara.

El **kwashiorkor** es una variante más aguda de malnutrición y también puede aparecer en el contexto del marasmo. También se origina por una ingesta inadecuada de nutrientes después de traumatismos o infecciones. A diferencia del marasmo, en el kwashiorkor no están respetados los tejidos viscerales: la característica distintiva del kwashiorkor es la aparición de edema secundaria a una concentración plasmática de albúmina baja y a la pérdida de la presión oncótica (v. [cap. 35](#)). El edema puede enmascarar la pérdida de peso. Entre sus complicaciones destacan la deshidratación, la hipoglucemia, la hipotermia, los trastornos electrolíticos y la septicemia. Estos pacientes presentan alteraciones inmunitarias y trastornos de la cicatrización de las heridas, por lo que son propensos a desarrollar infecciones.

La clasificación de la malnutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en la antropometría y en la presencia de edema con fóvea bilateral. Collins y Yates han propuesto otra clasificación que distingue entre una malnutrición complicada o no complicada evaluando la gravedad de la malnutrición en base al descenso de peso según la talla, el perímetro en la mitad del brazo, la presencia de edema y el grado de alerta en general (v. Lecturas recomendadas). El marasmo y el kwashiorkor son términos que rara vez se utilizan en la práctica hospitalaria en los países desarrollados; probablemente sea más correcto usar **malnutrición** y **malnutrición complicada**.

El síndrome de realimentación se desarrolla como consecuencia de una alimentación inadecuada de una persona malnutrida

El tratamiento de la malnutrición en regiones con hambruna consiste en preparados estandarizados, como la leche terapéutica de Fórmula 100 (F100). La F100 es una dieta líquida con un contenido energético

de 100 kcal/100 ml. Consta de leche desnatada en polvo, aceite, azúcar y una mezcla de vitaminas y minerales (sin hierro). En regiones con hambruna, los programas comunitarios de alimentación emplean las denominadas raciones generales para sustentar la vida (al menos 2.100 kcal; 8.786 kJ/día) con cereales, legumbres y aceites vegetales. Durante el tratamiento, hay que combinarlo con un suministro adecuado de agua, de los saneamientos y de una asistencia sanitaria básica.

Es importante dar tiempo para reabastecer de nutrientes a una persona con inanición nutricional. Una reposición demasiado rápida puede resultar peligrosa, dada la posibilidad de que se produzcan traslados importantes de líquidos y electrolitos entre los compartimentos intracelular y extracelular. Esto se conoce como **síndrome de realimentación** y se caracteriza por una disminución intensa de las concentraciones plasmáticas de magnesio, fosfato y potasio (esta última secundaria a la estimulación de la secreción de insulina). Además, si coexiste un déficit de tiamina, la alimentación con hidratos de carbono puede precipitar un **síndrome de Wernicke-Korsakoff** (v. [cap. 7](#)). Para mitigar la hambruna se recomiendan comidas simples y frecuentes a intervalos breves, y en el ámbito hospitalario, la introducción gradual del soporte nutricional y una monitorización estrecha.

Síndromes relacionados con la malnutrición

La fragilidad es un deterioro de múltiples sistemas asociada a la edad

La fragilidad afecta a los sistemas nervioso, endocrino, musculoesquelético e inmunológico. Se comprobó que afectaba al 6,9% de los varones y mujeres estadounidenses mayores de 65 años. La presencia de una enfermedad crónica incrementa el riesgo de fragilidad. Su característica principal es la atrofia muscular (sarcopenia): a partir de los 50 años de edad se pierde un 1-2% de músculo al año.

Otras características del síndrome de fragilidad son anorexia, pérdida de peso, agotamiento, lentitud de la marcha, gasto energético diario bajo y debilidad muscular. La osteoporosis contribuye al riesgo de caídas. La flaqueza también puede asociarse a carencias de micronutrientes, vitaminas y aminoácidos. A nivel celular, las proteínas están desplegadas, plegadas erróneamente o agregadas, junto con disfunción mitocondrial. Los ancianos tienen valores más altos de TNF- α y de IL-6.

La caquexia es la pérdida de peso relacionada predominantemente con una enfermedad

La caquexia está relacionada en particular con el cáncer y la sepsis. Provoca una pérdida predominante de músculo y puede suponer una amenaza para la vida. Se caracteriza por anorexia y degradación de proteínas musculares, con una aparición más precoz que en la MEP debido al incremento del catabolismo muscular y a la reducción en la síntesis de proteínas. Se caracteriza por el incremento en la actividad de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , el interferón- γ y la IL-6. Estimulan la vía del NF κ B que, entre otros efectos, conduce a un aumento de la degradación proteica a través de la vía de la ubiquitina del proteasoma. Hay resistencia a la insulina asociada a un aumento en la secreción de glucocorticoides.

Los efectos hipotalámicos de la caquexia, mediados también por citocinas proinflamatorias, conducen a un aumento de la tasa metabólica, letargo y anorexia. Entre los resultados que suelen observarse normalmente en la analítica están el aumento de la proteína C reactiva plasmática, una disminución de la albúmina y anemia.

Tanto el soporte nutricional como los suplementos de micronutrientes son importantes en la prevención de la flaqueza. Sin embargo, en esta última afección, probablemente la prevención más eficaz sea fomentar el ejercicio físico (v. Lecturas recomendadas).

Soporte nutricional

El soporte nutricional es esencial para un número importante de pacientes hospitalizados. Puede ir desde simplemente ayudar a comer al paciente, pasando por dietas enriquecidas o de consistencia especial, hasta proporcionar nutrición enteral o nutrición parenteral total. (fig. 32.10).

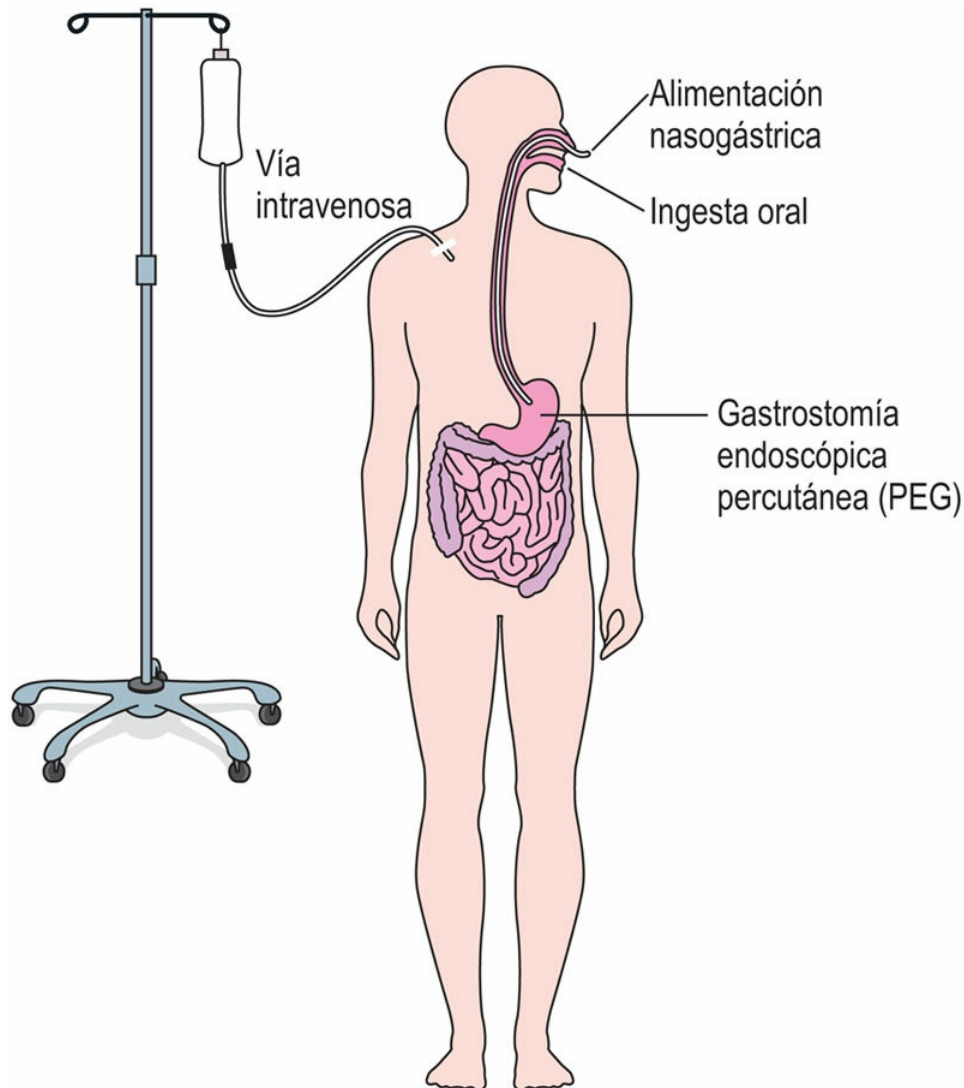


FIG. 32.10 Rutas para el soporte nutricional.

La ruta óptima es la ingesta por vía oral. La nutrición enteral se considerará cuando aquella sea imposible, pero la funcionalidad del tracto gastrointestinal (GI) sea normal. Podría administrarse a través de una vía nasogástrica o nasoyeyunal. La alternativa consiste en usar una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*), que proporciona un acceso directo al

estómago. Cuando el tracto GI no es funcional, el soporte nutricional puede suministrarse a través de una vía intravenosa.

La nutrición enteral consiste en alimentar a una persona a través de sondas especiales colocadas en el estómago o el yeyuno

La nutrición enteral es apropiada cuando existen dificultades para ingerir los alimentos por vía oral pero el tracto gastrointestinal funciona adecuadamente. Las alimentaciones enterales estándar contienen hidratos de carbono, proteínas, grasas, agua, electrolitos, vitaminas y minerales, y también oligoelementos. Los alimentos predigeridos contienen péptidos cortos o aminoácidos libres.

La nutrición parenteral total es adecuada cuando no funciona el tracto gastrointestinal debido, por ejemplo, a una obstrucción intestinal o cuando se han resecado quirúrgicamente regiones grandes de este

La nutrición parenteral total (NT) consiste en la alimentación intravenosa para satisfacer todas las necesidades nutricionales. Las soluciones de nutrición parenteral contienen líquidos, glucosa (dextrosa), aminoácidos y grasas que se administran en forma de emulsión lipídica (en Estados Unidos derivada del aceite de soja y en Europa también a partir de aceite de pescado, aceite de oliva y triglicéridos de cadena media). También se incluyen vitaminas, minerales y electrolitos. Aunque la nutrición parenteral total salva la vida en numerosas ocasiones, es un tratamiento que puede asociarse potencialmente a complicaciones derivadas de infecciones de las líneas intravenosas (los procedimientos estériles son estrictamente necesarios) y de problemas metabólicos. Por dicho motivo, las NPT hospitalarias son manejadas por equipos multidisciplinares compuestos de enfermeras especializadas, cirujanos, gastroenterólogos, dietistas, farmacólogos y especialistas de laboratorio.

La eficacia del soporte nutricional con la NPT depende de la causa de la pérdida de peso

El soporte nutricional es más eficaz en situaciones en las que la enfermedad provoque la incapacidad para ingerir o absorber el alimento o cuando el paciente presente una carencia nutricional específica. Entre estas situaciones están:

- La incapacidad para comer debido a una mucositis de la boca.
- La obstrucción del tracto gastrointestinal.
- Una enteropatía por radiación.
- Un síndrome de intestino corto que provoque malabsorción.
- Una enfermedad intestinal inflamatoria.

Aunque el soporte nutricional en los pacientes con caquexia o sepsis tiende a ser menos eficaz por la presencia de hipermetabolismo, es importante para reducir la atrofia muscular y para facilitar la rehabilitación.

Aprendizaje activo

1. Describir los procesos que mantienen la homeostasis energética.
2. Describir el papel de las diferentes clases de ácidos grasos en la nutrición.
3. Enumerar los principios de un programa de reducción de peso.
4. Comentar las situaciones en las que un aumento de la demanda nutricional puede precipitar una malnutrición.
5. ¿Qué dieta recomendaría a un paciente diabético?

Resumen

- La nutrición adecuada afianza la salud y el bienestar, mientras que una nutrición deficiente aumenta la susceptibilidad a desarrollar enfermedades.
- La ingesta alimentaria está controlada por la respuesta del sistema endocrino a las señales generadas en el tejido adiposo.
- El genotipo, la disponibilidad de alimentos, el estado de salud y la actividad física son factores que determinan el estado nutricional.
- Las necesidades nutricionales cambian durante el ciclo vital.
- Las categorías principales de nutrientes son los hidratos de carbono, las grasas, las proteínas y las vitaminas y minerales. El equilibrio hídrico está estrechamente asociado a la nutrición.
- La valoración del estado nutricional es una parte importante del estudio clínico general. Abarca la valoración de la dieta vigente, los antecedentes dietéticos, la exploración clínica y una serie de pruebas bioquímicas y hematológicas.
- La obesidad se ha convertido en un problema de salud importante en todo el mundo.
- La malnutrición afecta a regiones amplias de países en vías de desarrollo y en el mundo desarrollado es un problema entre los grupos sociales marginados y también en las personas hospitalizadas.
- El soporte nutricional implica una asistencia gradual con ingesta de nutrientes, desde ayudas con las comidas hasta la nutrición parenteral total.

Lecturas recomendadas

- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child malnutrition: Global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008;371:243–260.
- Collins S, Yates R. The need to update the classification of acute malnutrition. *Lancet*. 2003;362:249.
- Crowley VEF. Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2008;45:245–255.
- Dietary Reference Intakes: *Applications in dietary planning* (2003). Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (IOM) of the National Academies.
- Dietary Reference Values for food energy and nutrients for the United Kingdom *Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy*. London: TSO: Department of Health; 2003.
- Eckel RH. Nonsurgical management of obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358:1941–1950.
- Gidden F, Shenkin A. Laboratory support of the clinical nutrition service. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2000;38:693–714.
- Management of severe malnutrition *A manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Mozzaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity. A comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
- Stenvinkel P, et al. Nutrients and ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016;19:19–25.
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15:116–122.

Páginas web de interés

University of Sydney: acerca del índice glucémico:

<http://www.glycemicindex.com/about.php>

National Academy of Sciences: Ingestas dietéticas de referencia:

<http://nationalacademies.org/hmd/~media/Files/Infographics/2014/I>

Public Health England en asociación con el gobierno de Gales, Food Standards Scotland y la Food Standards Agency de Irlanda del Norte: Guía Eatwell:

<http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Documents/The-Eatwell-Guide-2016.pdf>

BAPEN: introducción a la malnutrición:

<http://www.bapen.org.uk/malnutrition-undernutrition/introduction-to-malnutrition>

BAPEN: instrumento de cribado universal para la malnutrición (Malnutrition Universal Screening Tool [MUST]):

http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf

Organización Mundial de la Salud: obesidad:

<http://www.who.int/topics/obesity/en/>

Departamento de Agricultura de Estados Unidos: informe científico del 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee:

<https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>

Departamento de Agricultura de Estados Unidos:

ChooseMyPlate.gov: <https://www.choosemyplate.gov/>

Abreviaturas

AMPK Cinasa activada por AMP

apoE Apoproteína E

AUC Área bajo la curva

BA Bebidas azucaradas

CRH Corticoliberina

DEXA Absorciometría de energía dual de rayos X

GABA Ácido γ -aminobutírico

HDL Lipoproteínas de alta densidad

IG Índice glucémico

IL-6 e IL-8 Interleucina 6 y 8

IMB Índice metabólico basal

IMC Índice de masa corporal

JAK/STAT Janus cinasa/transductor de señal y activador de la transcripción

MAPK Proteína cinasa activada por mitógeno

MCH Hormona de concentración de la melanina

MCP-1 Proteína de quimioatracción de monocitos-1

MEP Malnutrición energética proteica

MET Equivalente metabólico de una tarea

α -MSH Melanocortina

NFκB Factor nuclear κB

NPT Nutrición parenteral total

NPY Neuropeptido Y

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PI3K Fosfatidilinositol 3-cinasa

POMC Proopiomelanocortina

PPARα Receptor activado por proliferadores de peroxisomas-α

SNC Sistema nervioso central

SREBP1c Proteína 1c de unión al elemento regulador de esteroides

TNF-α Factor de necrosis tumoral α

TRH Tiroliberina

VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

VO₂ Consumo de oxígeno

CAPÍTULO 33

Metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

Marek H. Dominiczak

Resumen

En este capítulo describimos el metabolismo de las lipoproteínas, las dislipidemias y la aterosclerosis. Las lipoproteínas cumplen dos funciones importantes: distribuyen el sustrato energético, los triacilgliceroles, entre el intestino, el hígado y los tejidos periféricos, y también transportan el colesterol en ambas direcciones, desde el hígado a la periferia y desde las células de la periferia de vuelta al hígado. Esto último se conoce como transporte inverso del colesterol. Este capítulo proporciona una explicación detallada de la estructura y el metabolismo de las lipoproteínas. Relacionamos el metabolismo de los quilomicrones, las partículas remanentes de VLDL (IDL), las LDL y las HDL con diferentes cuadros clínicos conocidos como dislipidemias, entre las que se incluyen trastornos como la hipercolesterolemia familiar y la dislipidemia familiar.

Describimos el cometido de las concentraciones del colesterol y de las lipoproteínas como marcadores del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y esquematizamos el enfoque hacia las pruebas lipídicas en la práctica clínica. Finalmente, comentamos los procesos de la aterogénesis, la formación y la rotura de las placas ateroscleróticas y las consecuencias clínicas de estos procesos.

Palabras clave

Apolipoproteínas

Aterosclerosis

Aterogénesis

Dislipidemia

Enfermedad cardiovascular

HDL

Infarto de miocardio

LDL

Lipoproteínas

Metabolismo de las lipoproteínas

Partículas remanentes

Receptores de LDL

VLDL

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector deberá ser capaz de:

- Describir la composición y las funciones de las lipoproteínas presentes en el plasma: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad,

partículas remanentes (lipoproteínas de densidad intermedia), lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

- Describir las vías del metabolismo de las lipoproteínas y relacionarlas con el ciclo de alimentación-ayuno
 - Describir el transporte inverso del colesterol.
 - Resumir los mecanismos y la regulación de la concentración intracelular de colesterol y describir el papel de los factores de transcripción, receptores y enzimas relevantes.
 - Comentar las pruebas de laboratorio que valoran el metabolismo de los lípidos y el riesgo cardiovascular.
 - Enumerar los principales componentes del proceso de aterogénesis: disfunción endotelial, depósito de lípidos en las arterias, inflamación crónica de bajo grado y trombosis.
 - Describir el crecimiento, la desestabilización y la rotura de la placa aterosclerótica.
-

Introducción

Las lipoproteínas son partículas del plasma compuestas por proteínas y diversas clases de lípidos. Su estructura permite el transporte de los lípidos hidrofóbicos en el medio acuoso del plasma. **Las lipoproteínas distribuyen el colesterol y los triacilglicerol entre el intestino, el hígado y los tejidos periféricos.** El transporte de los triacilglicerol está relacionado con el metabolismo de los combustibles corporales, mientras que el colesterol transportado forma una reserva extracelular disponible para las células. Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas son el factor fundamental en el desarrollo de la **aterosclerosis**, un proceso que apunta a la **enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)**, en la que se incluyen la cardiopatía coronaria, el ictus y la vasculopatía periférica.

Las lipoproteínas distribuyen los triacilglicerol entre el intestino y el hígado, por una parte, y los tejidos periféricos, por la otra

El colesterol es transportado también desde las células periféricas de vuelta al hígado.

Los ácidos grasos de cadena larga pueden esterificarse y almacenarse en forma de triacilglicerol en el tejido adiposo (v. [cap. 13](#)). Los triacilglicerol presentes en los alimentos son digeridos y absorbidos en el tracto gastrointestinal y posteriormente se vuelven a ensamblar en los enterocitos para su distribución hística.

Los triacilglicerol son transportados en el plasma en el interior de partículas lipoproteicas, mientras que los ácidos grasos de cadena corta e intermedia son transportados unidos a la **albúmina**. Los triacilglicerol también pueden ser sintetizados de forma endógena, principalmente en el hígado.

El colesterol también es transportado desde la periferia de vuelta al hígado. Esto se conoce como **transporte inverso del colesterol**. Las lipoproteínas también transportan vitaminas liposolubles, como las vitaminas A y E.



Aplicaciones clínicas

Triacilgliceroles: terminología

Los triacilgliceroles son ésteres del glicerol y ácidos grasos. Se conocen también como triglicéridos. Si bien numerosos textos de bioquímica emplea el término «triacilgliceroles», en la bibliografía clínica se usa «triglicéridos». En nuestro caso utilizaremos el término triacilgliceroles, pero cuando describamos contextos clínicos usaremos en ocasiones el término triglicéridos para familiarizar a los lectores con ambos términos.

Naturaleza de las lipoproteínas

Las lipoproteínas son agrupaciones de moléculas hidrófilas, hidrófobas y anfipáticas

Las partículas de lipoproteínas contienen triacilglicérolos, colesterol, fosfolípidos y proteínas (conocidas como apolipoproteínas). Los ésteres de colesterol hidrófobos y los triacilglicérolos residen en el centro de estas partículas, mientras que los fosfolípidos anfipáticos y el colesterol libre, junto con las apolipoproteínas, forman su capa externa (fig. 33.1). Algunas apolipoproteínas, como la apolipoproteína B (apoB), están incrustadas en la superficie de la partícula, mientras que otras, como la apoC, solo están unidas de forma laxa y se pueden intercambiar fácilmente con diferentes clases de lipoproteínas.

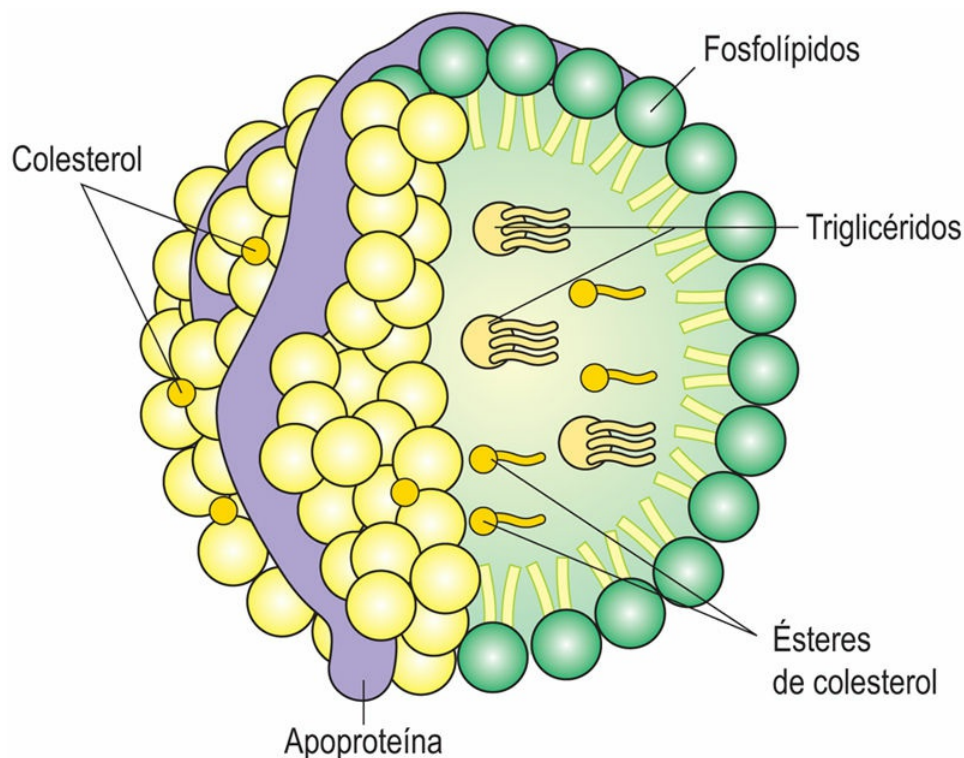


FIG. 33.1 Partícula de lipoproteína.

Una partícula de lipoproteína tiene una superficie hidrófila externa y un interior hidrófobo. La capa superficial contiene colesterol libre,

fosfolípidos y apolipoproteínas. Los ésteres de colesterol y los triacilglicerolos se localizan en el centro hidrófobo de la partícula.

Las lipoproteínas difieren en el tamaño y la densidad

Las lipoproteínas se clasifican según su densidad o su contenido de apolipoproteína. Las lipoproteínas presentes en el plasma forman un continuo de tamaño y densidad (tabla 33.1). Se clasifican en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que son prácticamente idénticas a las denominadas partículas remanentes, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las VLDL y las IDL son ricas en triacilglicerolos, mientras que las LDL son pobres en triacilglicerolos y ricas en colesterol. La densidad de las partículas aumenta, y el tamaño disminuye, a medida que disminuye el contenido en triacilglicerol. Así pues, la densidad aumenta desde los quilomicrones, pasando por las VLDL, las IDL y las LDL hasta las HDL.

Tabla 33.1

Clases de lipoproteínas

Partícula	Densidad (kg/l)	Componente principal	Apolipoproteínas*	Diámetro (nm)
Quilomicrones	0,95	TG	B48 (A, C, E)	75-1.200
VLDL	0,95-1,006	TG	B100 (A, C, E)	30-80
IDL	1,006-1,019	TG y colesterol	B100, E	25-35
LDL	1,019-1,063	Colesterol	B100	18-25
HDL	1,063-1,210	Proteína	AI, AII (C, E)	5-12

HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; TG, triacilglicerol (triglicérido); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. Cuando se separan mediante electroforesis, las VLDL se denominan pre- β -lipoproteínas, las LDL se denominan β -lipoproteínas y las HDL se designan α -lipoproteínas.

* Las apolipoproteínas más abundantes presentes en una partícula de lipoproteína determinada están indicadas primero, y las que se intercambian con otras partículas están entre paréntesis.



Conceptos avanzados

Separación de las lipoproteínas mediante ultracentrifugación

Los laboratorios clínicos utilizan de rutina centrifugadoras para separar los hematíes del suero o el plasma. Estas máquinas desarrollan una fuerza centrífuga moderada, de 2.000-3.000 g. Sin embargo, en la bioquímica especializada de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos se aplican al plasma fuerzas centrífugas mucho mayores (40.000-100.000g) para separar partículas y moléculas. Esta técnica se denomina ultracentrifugación. Cuando se aplica una fuerza centrífuga a una disolución, las partículas más pesadas que el disolvente que las rodea sedimentan, y las que son más ligeras flotan en la superficie a una velocidad proporcional a la fuerza centrífuga aplicada y al tamaño y la densidad de la partícula.

En una técnica conocida en la bioquímica lipídica como **flotación por ultracentrifugación**, el plasma se recubre por una capa con una solución de densidad definida (p. ej., 1.063 kg/l, la densidad de las VLDL). Después de varias horas de centrifugación a una velocidad del rotor de alrededor de 40.000 rpm, las VLDL flotan en la superficie, donde pueden recogerse. Se pueden utilizar soluciones con otra densidad para separar otras lipoproteínas. Las modificaciones de esta técnica, como la centrifugación con gradiente de densidad, permiten separar el plasma en varias «bandas» que contengan diferentes fracciones de lipoproteína.

Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas son proteínas presentes en las partículas de lipoproteínas; desempeñan funciones estructurales y metabólicas

Las diferentes apolipoproteínas se designan por letras fijadas de antemano por la abreviatura «apo» (p. ej., apoA, apoB, etc.). Las apolipoproteínas que se encuentran incrustadas en la superficie de las

partículas de lipoproteínas determinan sus interacciones con receptores celulares. Otras regulan la actividad de las enzimas y de otras proteínas que participan en el transporte y la distribución de los lípidos. Cada clase de lipoproteínas contiene una serie característica de apolipoproteínas. En la [tabla 33.2](#) se enumeran las principales apolipoproteínas.

Tabla 33.2

Estructura y función de las apolipoproteínas

Apo	Genes	Ejemplos de isoformas	Síntesis	Estructura	Función	Lipoproteínas	Vía del metabolismo de las lipoproteínas
AI	Cromosoma 11, grupo (<i>cluster</i>) génico AI/C3/A4/A5	Seis isoformas polimórficas Mutaciones: ApoAI Tangier ApoAI Milán ApoAI Marburg	Hígado, intestino	243 AA, 28.000 Da	Estructural en HDL Activador de LCAT	70% de proteínas HDL. Proteína más abundante en las HDL Quilomicrones, VLDL	RCT, etapa de distribución del combustible
AII	Cromosoma 1		Hígado, intestino	77 AA, 17.400 Da Principalmente en forma de dímeros (la masa molecular de arriba es la del dímero)	Estructural en HDL	20% de proteínas HDL Segunda más abundante después de la apoAI Quilomicrones, VLDL	RCT (marcador principal), etapa de distribución del combustible
AIV	Cromosoma 11, grupo (<i>cluster</i>) génico A1/C3/A4/A5	ApoAIV 360 (frecuente) ApoAIV-1, ApoAIV-2	Hígado, intestino		Metabolismo de partículas ricas en TG. Interacción con CII en LPL Activador de LCAT	Quilomicrones, HDL, libre en el plasma	Etapa de distribución del combustible, RCT
AV	Cromosoma 11, grupo (<i>cluster</i>) génico A1/C3/A4/A5	Múltiples variantes	Hígado		Ensamblaje de quilomicrones y VLDL Activador de LPL	Quilomicrones, VLDL, HDL	Etapa de distribución del combustible, RCT
CIII	Cromosoma 11, grupo (<i>cluster</i>) génico A1/C3/A4/A5	Variantes con diferente contenido de ácido siálico: CIII-0, CIII-1, CIII-2	Hígado, intestino	79 AA, 8.800 Da	Inhibidor de LPL Enmascara o desplaza a la apoE de la LRP	Superficie de partículas ricas en TC: quilomicrones, remanentes de VLDL, HDL	Etapa de distribución del combustible, RCT
CII	Cromosoma 19		Hígado, intestino	79 AA, 8.900 Da	Activador de LPL: su déficit da lugar a hipertrigliceridemia macroscópica	Quilomicrones, VLDL, HDL	Etapa de distribución del combustible, RCT
B100	Cromosoma 2	Más de 100 polimorfismos	Hígado	4.536 AA, 550.000 Da	Componente estructural de VLDL, IDL, LDL Ligando para el receptor de LDL	VLDL, IDL, LDL Una molécula por partícula Marcador del número de partículas	Etapa de distribución del combustible Etapa de distribución del colesterol
B48	Cromosoma 2		Intestino	2.152 N-terminal AA de B100, 264.000 Da 8-10% CHO	Componente estructural de los quilomicrones y los remanentes de los quilomicrones	Quilomicrones, remanentes de quilomicrones	Etapa de distribución del combustible
E	Cromosoma 19, grupo (<i>cluster</i>) génico E/C1/C2/C4	Tres isoformas principales: E2, E3, E4 Numerosas variantes	Hígado, intestino, cerebro, riñón, bazo, suprarrenales y otros tejidos	299 AA, 34.200 Da	Proteína multifuncional Ligando del receptor de las LDL para las LDL y los remanentes de los quilomicrones Ligando de LRP Modula a LPL, CETP, LCAT, HTGL Molécula antioxidante Regulador de la respuesta inflamatoria	Quilomicrones, VLDL, remanentes de HDL	Etapa de distribución del combustible, RCT
(a)	Cromosoma 6.	Más de 20	Hígado	Masa molecular	HDL-2, LDL	Lp(a)	¿Papel en la

	Relación con el gen del plasminógeno	isoformas, dependientes del número de repeticiones de <i>kringle</i> 4 La región <i>kringle</i> 4 más variable		variable: 187.000-800.000 Da movilidad pre-beta Contenido alto de ácido siálico		fibrinólisis?
--	--------------------------------------	---	--	--	--	---------------

AA, aminoácidos; CETP, proteína de transferencia de ésteres de colesterol; CHO, hidratos de carbono; HTGL, triglicérido lipasa hepática; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada con el receptor de LDL; RCT, transporte inverso de colesterol.

Véanse las referencias en el texto.

Reproducida con autorización de Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 498-515.

Las **apolipoproteínas A** (apoAI y apoAII) están presentes en las partículas de las HDL. La apoAI es una proteína pequeña de 243 aminoácidos que se sintetiza en el hígado y el intestino. El gen *APOA1* forma parte del complejo *APOA1/C3/A4/A5*. La apoAI activa a una enzima que esterifica al colesterol, la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT). La apoAI se une al receptor BI depurador (*scavenger*). Es un marcador de la concentración de las HDL en el plasma.

La apoAII también está presente en las HDL. Es una proteína de 77 aminoácidos que se sintetiza sobre todo en el hígado. Inhibe la lipoproteína lipasa (LPL) y sirve como cofactor para la LCAT y para la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

La **apolipoproteína B** tiene dos variantes frecuentes, la apoB100 y la apoB48. La **apoB100** es una proteína grande, con una masa molecular de 513.000 kDa, formada por 4.509 aminoácidos. Se sintetiza en el hígado. La apoB100 está **presente en las VLDL, las IDL y las LDL**. Controla el metabolismo de las LDL. Como solo hay una molécula de apoB100 por cada partícula de lipoproteína, la determinación de la apoB en el plasma refleja la suma de las VLDL, las IDL y las LDL. La apoB100 se une al receptor LDL (apoB/E). La mutación en su residuo aminoácido 3.500 disminuye su unión al receptor y es la causa de una

afección conocida como **apoB defectuosa familiar** (FDB, *familial defective apoB*).

La **apoB48** está presente en los quilomicrones. Es una forma truncada de apoB100 sintetizada a partir del mismo gen. Durante la edición del ARNm de la apoB100 se introduce un codón de parada (la designación «B48» significa que abarca al 48% de la secuencia aminoterminal de la apoB). Se sintetiza en los enterocitos. Obsérvese que la apoB48 no se une al receptor LDL. Su concentración plasmática refleja la suma de los quilomicrones y de las partículas remanentes de los quilomicrones.

La **apolipoproteína E** está presente en todas las clases de lipoproteínas. Tiene una masa molecular de 34.200 Da y consta de 299 aminoácidos. Se une al receptor LDL con mayor afinidad que la apoB100. También se une a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP). La apoE estimula a la LPL, la triglicérido lipasa hepática (HTGL) y la LCAT. Su síntesis está controlada por tres alelos principales, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, y existe en tres isoformas, E2, E3 y E4. La **isoforma E2** resulta de la sustitución de cisteína por arginina en la posición 158 en la isoforma E3 y tiene menor afinidad por los receptores. En los individuos homocigóticos E2/E2 está deteriorada la captación de las partículas remanentes y da lugar a la **dislipidemia familiar** (conocida también como hiperlipidemia de tipo III).

En las HDL, la apoE contribuye a la eliminación de colesterol de las células. La apoE también se sintetiza en el cerebro por los astrocitos y las células de la microglía: afecta al crecimiento y a la reparación de las células del sistema nervioso central (SNC). Se ha observado que los individuos con fenotipo E4 muestran mayor riesgo de la variante esporádica de la **enfermedad de Alzheimer**. La apoE ejerce también funciones antiinflamatoria y antioxidante. Para diagnosticar la dislipidemia familiar se determinan el fenotipo y el cariotipo de las isoformas de apoE.

Las **apolipoproteínas C** (apoCI, apoCII y apoCIII) son activadoras e inhibidoras enzimáticas y se intercambian ampliamente entre diferentes clases de lipoproteínas.

La **apolipoproteína (a)** o apo(a), posee un dominio proteasa y una

serie de secuencias de repetición de aproximadamente 80- 90 aminoácidos de largo, estabilizada mediante puentes disulfuro en una estructura de triple lazo. Estas estructuras se denominan *kringles* (el nombre de un pastel danés que tiene una forma parecida). Uno de los *kringles*, el *kringle 4*, se repite 35 veces dentro de la secuencia apo(a); por lo general, el número de repeticiones determina el tamaño de las isoformas de lipoproteína(a). La apo(a) se sintetiza en el hígado y se une al receptor LDL. Desde el punto de vista estructural, está relacionada con el plasminógeno.

La apo(a) es un componente de la lipoproteína(a), lp(a). La lp(a) es una partícula parecida a las LDL en la que la apo(a) está unida covalentemente a la apoB100. La lp(a) es sumamente polimórfica; su masa molecular varía entre 187.000 y 800.000 Da. Su concentración en el plasma está casi enteramente determinada genéticamente y está poco influida por factores del estilo de vida. La Lp(a) se asocia de forma modesta al riesgo cardiovascular.



Aplicaciones clínicas

Las concentraciones de apolipoproteínas predicen el riesgo cardiovascular

Las determinaciones de las apolipoproteínas en el plasma parece que predicen el riesgo de enfermedad cardiovascular mejor que las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL. Sin embargo, como la mayoría de los estudios epidemiológicos y los algoritmos terapéuticos están referidos a las determinaciones lipídicas, la mayoría de los laboratorios todavía sigue midiendo los lípidos para valorar el riesgo cardiovascular.

Receptores de lipoproteína

El receptor de LDL está regulado por la concentración intracelular de colesterol

La captación celular de lipoproteínas está mediada por receptores de membrana. El receptor clave de las lipoproteínas es el de LDL, conocido también como receptor apoB/E. Como indica su nombre, puede unirse a la apoB100 o a la apoE. Fue descubierto por Joseph Goldstein y Michael Brown, que recibieron conjuntamente el premio Nobel por su trabajo en 1985. La proteína del receptor maduro contiene 839 aminoácidos y atraviesa la membrana celular. El gen del receptor se localiza en el cromosoma 19 y su expresión está regulada por la concentración intracelular de colesterol libre.

Los receptores «depuradores» son inespecíficos y no están regulados

Los receptores depuradores (*scavenger*) están presentes en células fagocíticas como los macrófagos. Se designan como clase A, clase B y CD36. Pueden unirse a numerosas moléculas diferentes. No se unen a las LDL intactas, pero se unen con facilidad a las LDL que han sido oxidadas o acetiladas. El receptor de la clase B se une a partículas de HDL en el hígado. Un hecho importante es que los receptores depuradores no están sujetos a la regulación por retroalimentación y, por tanto, pueden sobrecargar la célula con su ligando.

Enzimas y proteínas de transferencia lipídica

Dos hidrolasas, la lipoproteína lipasa (LPL) y la triglicérido lipasa hepática (HTGL) eliminan los triacilglicéridos de las partículas de lipoproteínas. La LPL está unida a proteoglicanos de heparán sulfato en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y la HTGL está asociada a las membranas plasmáticas en el hígado.

La lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) se asocia a las HDL y esterifica el colesterol adquirido por las HDL a partir de las células. Sin embargo, dentro de las células, el colesterol es esterificado por una enzima diferente, la acilCoA:colesterol aciltransferasa (ACAT). Existen dos isoformas de la ACAT: ACAT1, presente en los macrófagos, y ACAT2, presente en el intestino y en el hígado.

La proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) facilita el intercambio de ésteres de colesterol por triacilglicéridos entre las HDL y otras lipoproteínas.

Vías del metabolismo de las lipoproteínas

Las lipoproteínas cumplen una doble función: distribución de los triacilgliceroles y suministro de colesterol a las células

Las lipoproteínas distribuyen los triacilgliceroles y el colesterol entre el intestino y el hígado, por una parte, y los tejidos periféricos, por otra.

Los triacilgliceroles son transportados hacia la periferia para su almacenamiento a largo plazo en el tejido adiposo. Por el contrario, el colesterol se mueve en ambas direcciones (su transporte desde los tejidos periféricos de vuelta al hígado se conoce como «transporte inverso»). El colesterol presente en las lipoproteínas constituye una reserva extracelular a disposición de las células a través del receptor LDL. El colesterol que ha sido transportado al hígado puede excretarse por la bilis.

Metabolismo de las lipoproteínas: etapa de distribución del combustible

En el estado de alimentación, los triglicéridos son distribuidos desde el intestino a la periferia por los quilomicrones; los remanentes de los quilomicrones se forman después de que se eliminan los triacilgliceroles

Después de una comida con grasas, los triacilgliceroles presentes en el alimento se ven sometidos a la acción de las lipasas pancreáticas y se absorben en el intestino como monoacilgliceroles, ácidos grasos libres y glicerol libre (v. [cap. 30](#)). A continuación, los triacilgliceroles sintetizados en el enterocito, junto con los fosfolípidos y el colesterol, se ensamblan en la «plantilla» de la apoB48, para formar partículas de

quilomicrones. Estas se segregan a la linfa y alcanzan el plasma a través del conducto torácico. También adquieren apoA, C y E. Los quilomicrones le dan al plasma un aspecto lechoso y su semivida es menor de 1 hora.

Los triacilgliceroles son hidrolizados por la LPL en los tejidos periféricos y los ácidos grasos entran en las células. Lo que queda de los quilomicrones son partículas más pequeñas denominadas **remanentes de quilomicrones**.

Los triglicéridos sintetizados en el hígado son transportados a la periferia por las VLDL; esto sucede tanto tras haber comido como en ayunas

Las VLDL se ensamblan en el hígado sobre moléculas de apoB100 en un proceso facilitado por la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Después de ser secretadas al plasma, las VLDL adquieren ésteres de colesterol y apoproteínas (apoC y apoE) a partir de las HDL. Sus apoB100 y apoE permanecen en conformaciones que no permiten la unión con el receptor LDL. En los tejidos periféricos, de manera análoga a los quilomicrones, los triacilgliceroles VLDL son hidrolizados por la LPL. Las VLDL libres de triglicéridos se convierten en **remanentes de VLDL** (conocidas también como IDL). En la [figura 33.2](#) se muestra la distribución del combustible del metabolismo de las lipoproteínas.



Aplicaciones clínicas

Concentraciones de colesterol, triglicéridos y glucosa: unidades convencionales y del sistema internacional

Estos son los valores equivalentes aproximados para el colesterol:

Unidades del SI mmol/l	Unidades convencionales mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

Los factores de conversión usados para obtener valores exactos son:

Colesterol: multiplicar por 38,6 para convertir mmol/l en mg/dl.

Triglicéridos: multiplicar por 88,5 para convertir mmol/l en mg/dl.

Glucosa: multiplicar por 18 para convertir mmol/l en mg/dl.

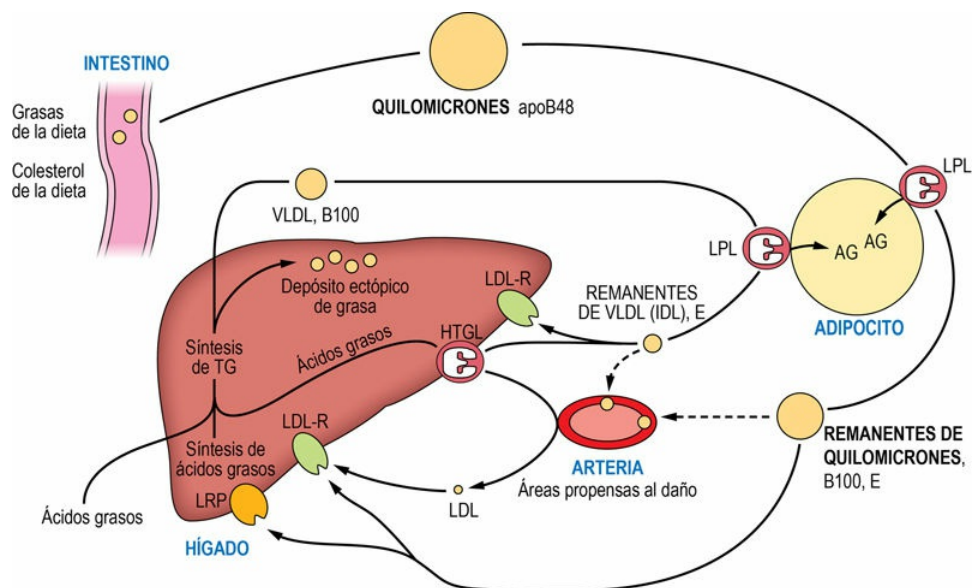


FIG. 33.2 Metabolismo de las lipoproteínas: etapa de distribución del combustible.

La **etapa de distribución del combustible** está relacionada con el metabolismo de los ácidos grasos y con el ciclo ayuno-alimentación.

En el **estado de alimentación**, los quilomicrones transportan triglicéridos a la periferia, donde la lipoproteína lipasa los hidroliza, liberando ácidos grasos al interior de las células. Los remanentes de los quilomicrones son metabolizados en el hígado, después de unirse mediante la apoE al receptor LDL, y también a la LRP. Las partículas de VLDL transportan combustible desde el hígado hasta los tejidos periféricos. La vía de VLDL:remanentes de las VLDL está activa tanto en el estado de alimentación como en el de ayuno. Las VLDL se ensamblan en el hígado y, de manera análoga a los quilomicrones, viajan por el plasma hacia la periferia. El rebosamiento de triacilglicéridos por la LPL genera remanentes de las VLDL, las cuales regresan al hígado. Aproximadamente el 65% es captado después de unirse al receptor LDL y los restantes son hidrolizados por la HTGL, dando lugar a partículas LDL. Se indican las apolipoproteínas que impulsan el metabolismo de las diferentes partículas. Las que

participan en la activación enzimática se han omitido para mejorar la claridad. Obsérvese que los ácidos grasos que contribuyen a la síntesis de triacilglicerol hepáticos proceden de la síntesis *de novo* de los ácidos grasos libres aportados directamente al hígado, unidos a proteínas, o de partículas remanentes interiorizadas. Una disponibilidad excesiva de triacilglicerol en el hígado puede dar lugar al depósito ectópico de lípidos (hígado graso no alcohólico). La concentración plasmática de triacilglicerol (triglicéridos) es el marcador de la actividad de la etapa de distribución del combustible.

Obsérvese que los laboratorios clínicos miden el contenido de colesterol de las partículas de lipoproteínas como un marcador de su concentración. De este modo, inferimos la concentración de LDL a partir de las mediciones del colesterol-LDL (LDL-C). Del mismo modo, medimos el colesterol-VLDL (VLDL-C), el colesterol-IDL (IDL-C) (o remanentes del colesterol) y el colesterol-HDL (HDL-C).

Metabolismo de las lipoproteínas: etapa de aporte de colesterol

El colesterol presente en las partículas remanentes y en las LDL es transportado al hígado

Los **quilomicrones** y los **remanentes de las VLDL** son más pequeños y más densos que sus precursores. Las partículas remanentes son relativamente ricas en colesterol. En los remanentes de los quilomicrones, el cambio en el tamaño de la partícula VLDL descubre la apoE, de manera que puede unirse al LRP y al receptor LDL.

Del mismo modo, en los remanentes de las VLDL, la apoE y la apoB adoptan conformaciones que permiten la unión al receptor LDL. Los remanentes de las VLDL son captados por el hígado o son eliminados de los remanentes de los triacilglicerol por la HTGL, y en lugar de ser captados, se transforman en LDL. Las LDL son liberadas al plasma y a la larga son interiorizadas por las células tras unirse al receptor LDL. Aproximadamente el 80% de las LDL son captadas por el hígado; el resto es captado por los tejidos periféricos.



Conceptos avanzados

Las VLDL enriquecidas con ésteres de colesterol dan lugar a partículas pequeñas y densas de LDL

Las VLDL pueden enriquecerse ellas mismas en ésteres de colesterol obtenidos a partir de las HDL al intercambiarse por triglicéridos. Este proceso se ve facilitado por la CETP. Cuando la HTGL actúa sobre estas partículas enriquecidas, dan lugar a LDL pequeñas y densas (sd-LDL, *small-dense LDL*) sumamente aterogénicas. Dado que solamente una molécula de apoB100 está presente en cada partícula de LDL, la presencia de sd-LDL puede manifestarse en forma de **hiperapobetalipoproteinemia**, un aumento de la concentración plasmática de apoB100 con un colesterol relativamente normal. Este cuadro se asocia a un aumento del riesgo de ECV. Las sd-LDL podrían ser responsables del aumento en el riesgo de ECV en algunos pacientes con concentraciones plasmáticas aparentemente «normales» de lípidos, tal y como sucede en la diabetes.

Después de la internalización, el complejo LDL-receptor es digerido por enzimas lisosomales. El colesterol libre liberado es esterificado dentro de la célula y la proteína del receptor se recicla de nuevo a la membrana. Las etapas de distribución del colesterol en el metabolismo de las lipoproteínas se ilustran en la [figura 33.3](#).

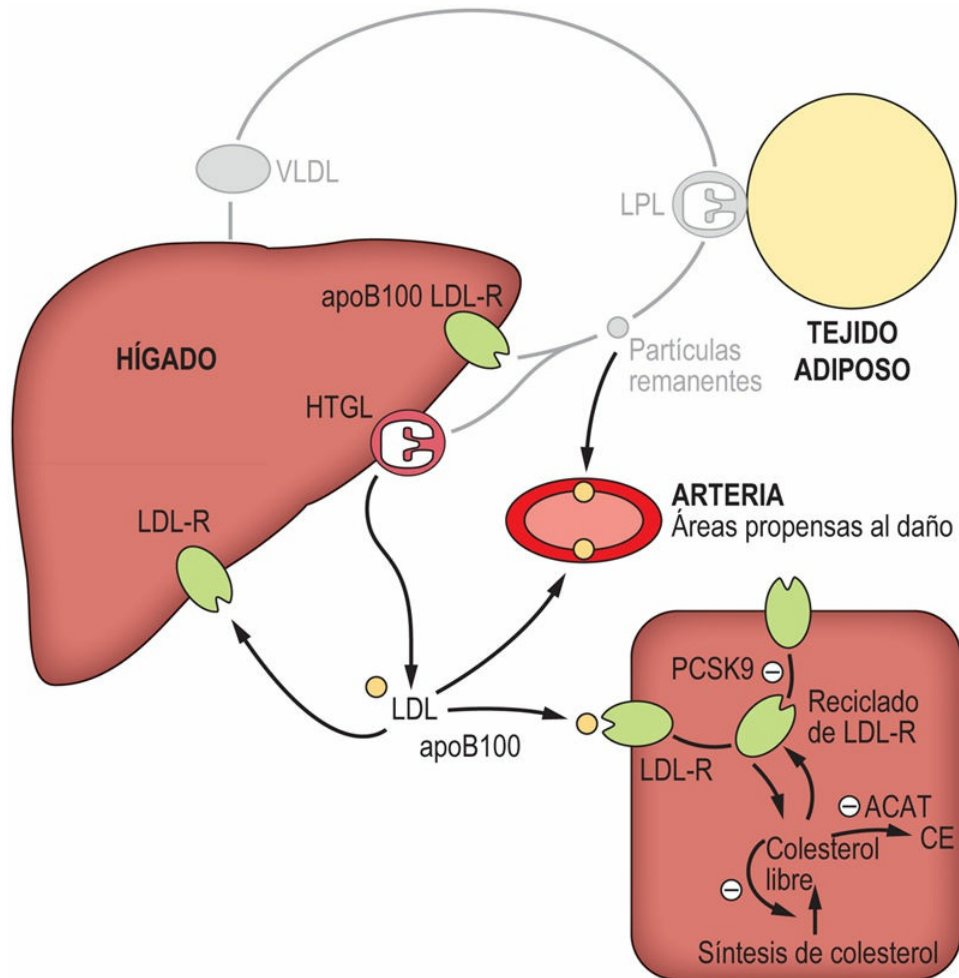


FIG. 33.3 Metabolismo de las lipoproteínas: etapa de distribución del colesterol.

Las LDL son generadas después de que los remanentes de las VLDL hayan sido vaciados de triacilglicérol por la HTGL. Las LDL se unen al receptor de las LDL y son captadas por las células en respuesta a la disminución de la concentración intracelular de colesterol libre. Tras la interiorización del complejo LDL-R, el colesterol libre es liberado y se esterifica por la ACAT. El receptor se recicla a la membrana, un proceso que está inhibido por la PCSK9. La concentración de colesterol intracelular regula la actividad de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis del colesterol mediante una retroalimentación negativa. También controla la expresión del LDL-R. El colesterol total en plasma y el colesterol LDL son marcadores de la reserva extracelular de colesterol. Obsérvese que las LDL (y las partículas remanentes) pueden depositarse en la íntima arterial en las áreas con lesiones propensas a dañarse. Esto depende de la función endotelial y de la concentración de LDL. ACAT, acil-CoA:colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada con el receptor de LDL; HTGL, triglicérido lipasa hepática; CE, ésteres de colesterol; LDL-R, receptor de LDL; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (comentada con

más detalle más adelante).

El colesterol de las lipoproteínas plasmáticas constituye una reserva extracelular a disposición de las células

La mayoría de las células sintetizan el colesterol para sus propias necesidades. La concentración de colesterol libre en las membranas celulares regula la manera en la que la célula adquiere el colesterol. El colesterol libre ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis del colesterol celular. Esto está mediado por una familia de factores de transcripción conocidos como proteínas de unión del elemento regulador de esteroides (SREBP, *sterol regulatory element-binding proteins*). Las SREBP regulan la transcripción de genes que codifican enzimas responsables de la síntesis de colesterol: la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintasa y la HMG-CoA reductasa, así como también del gen que codifica el receptor LDL.

El agotamiento celular de colesterol libre aumenta la concentración de SREBP y, en consecuencia, aumenta tanto la síntesis como la expresión del receptor LDL. Por el contrario, cuando la célula se rellena de colesterol, se inhibe la vía de las SREBP, disminuyendo la síntesis de colesterol y la expresión del receptor (v. [fig. 33.3](#)). Esto se comenta con más detalle en el [capítulo 14](#). De este modo, el colesterol contenido en las lipoproteínas plasmáticas está vinculado a su contenido celular mediante un sistema de regulación preciso.



Conceptos clínicos

La dislipidemia es frecuente en la diabetes mellitus

El Sr. B tiene 67 años, sobrepeso (IMC: 28 kg/m²) y diabetes de tipo 2 e hipertensión leve. Cuando acudió a la clínica ambulatoria, su concentración de colesterol era de 6,9 mmol/l (265 mg/dl), la de triglicéridos de 1,9 mmol/l (173 mg/dl) y la de colesterol HDL de 0,9 mmol/l (35 mg/dl). La glucemia en ayunas era de 8,5 mmol/l (153 mg/dl) y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,3%

(56 mmol/mol) (valor deseable menor del 6,7% [48 mmol/mol]). Estaba en tratamiento con dieta y metformina, que mejora la sensibilidad a la insulina. Al paciente se le receta una estatina aparte de la metformina. La hipertensión arterial se trató con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (v. cap. 37).

Comentario

La presencia de diabetes mellitus comporta un aumento de 2-3 veces el riesgo de cardiopatía coronaria. La diabetes de este paciente estaba bastante bien controlada (valorada por la concentración levemente elevada de HbA_{1c}), pero su colesterol permanecía elevado, así que necesitaba tratamiento con fármacos hipolipemiantes. La concentración baja de colesterol HDL es relativamente frecuente en la diabetes tipo 2.

Un **patrón lipídico frecuente en la diabetes** es el incremento en la concentración plasmática de triglicéridos combinado con una disminución del colesterol HDL. El metabolismo de las LDL se mantiene prácticamente invariable: los pacientes afectados suelen tener una concentración de colesterol LDL normal. Sin embargo, como los pacientes diabéticos generan LDL pequeña y densa, las LDL diabéticas, aunque no están aumentadas, pueden ser más aterogénicas que las partículas no diabéticas. La combinación del aumento de la concentración de partículas remanentes (con la consiguiente hipertrigliceridemia), el aumento de las sd-LDL y una concentración baja de HDL se conoce a veces como «tríada aterogénica».

Transporte inverso de colesterol

Las partículas de HDL eliminan el colesterol de las células

Las partículas de HDL se ensamblan en el hígado y en el intestino. Sus apolipoproteínas principales son la apoAI y la apoAII, pero también contienen apoC y apoE. Las HDL adquieren el colesterol a partir de

las células periféricas y lo transportan por una ruta directa hasta el hígado o lo transfieren indirectamente a partículas ricas en triglicéridos, los quilomicrones, las VLDL o las LDL, donde siguen la ruta de las remanentes/LDL (v. la descripción siguiente).

Las HDL sacan el colesterol de las células

Las HDL están formadas por partículas discoidales pobres en lípidos (pre- β -HDL) que contienen principalmente apoAI. Están formadas parcialmente a partir del exceso de fosfolípidos vertidos desde las VLDL durante su hidrólisis por la LPL. Aceptan colesterol procedente de las células a través de la acción de un transportador A1 cassette de unión al ATP de membrana (ABCA1) (v. [cap. 4](#)). El ABCA1 utiliza ATP como fuente de energía y controla la velocidad de salida de colesterol libre a la apoAI.

La transferencia de colesterol desde las HDL a partículas ricas en triglicéridos es la ruta principal del transporte de colesterol en los seres humanos

El colesterol libre adquirido por las HDL nacientes es esterificado por la LCAT. Los ésteres de colesterol se mueven hacia el interior de la partícula, que aumenta de tamaño y adopta una forma esférica; en ese momento se designa como HDL-3. A continuación, ayudada por la CETP, transfiere algunos ésteres de colesterol a los quilomicrones, las VLDL y las partículas remanentes, intercambiándolo con triglicéridos. La adquisición de triglicéridos hace que la partícula de HDL se vuelva todavía más grande; ahora se denomina HDL-2. Esta ruta de intercambio parece ser la vía principal para el transporte inverso del colesterol en los seres humanos.

En la [figura 33.4](#) se resume el transporte inverso del colesterol.

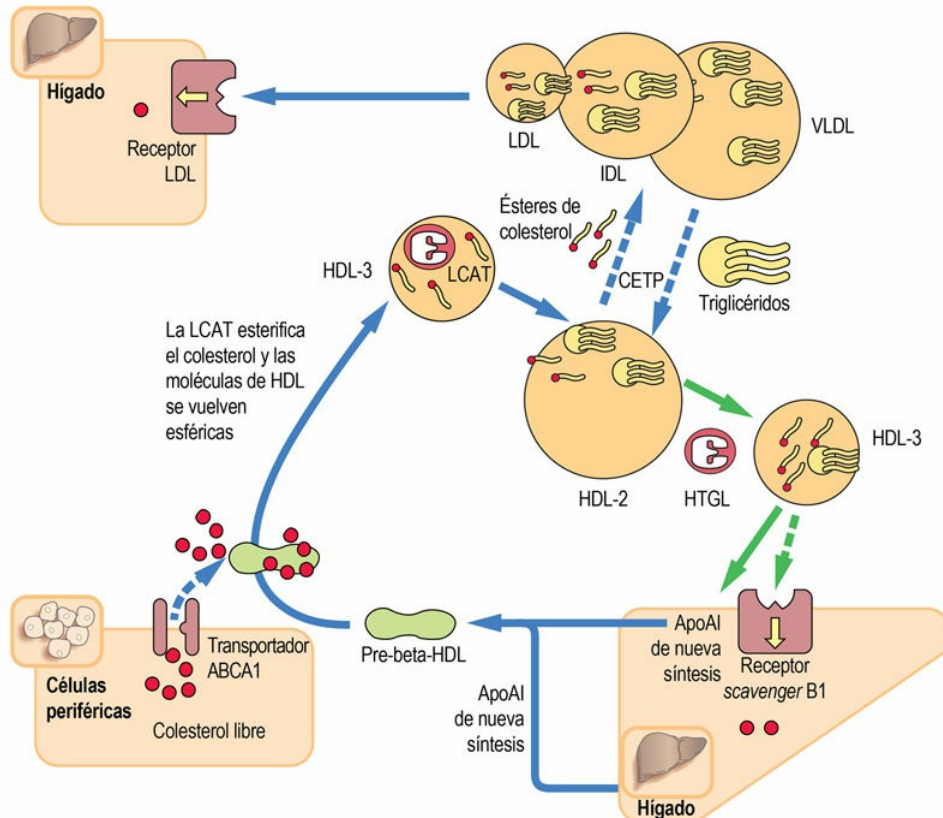


FIG. 33.4 Transporte inverso de colesterol.

Las HDL se ensamblan en el hígado y el intestino como partículas discoidales. Adquieren el colesterol a partir de las membranas celulares mediante el transportador ABCA1. La LCAT asociada con las HDL esterifica el colesterol adquirido. Los ésteres de colesterol (CE) se mueven al interior de la partícula, haciéndola esférica (HDL-2). La CETP facilita el intercambio de apolipoproteínas y CE entre las HDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos: de este modo, las partículas de HDL-2 incrementan su tamaño, convirtiéndose en HDL-3. Este intercambio inserta CE en el sistema de distribución del combustible y constituye la ruta principal para el transporte inverso del colesterol en los seres humanos. Las partículas de HDL-3 se unen al receptor depurador (*scavenger*) B1 en la membrana del hepatocito y transfieren CE al hígado. Cuando la transferencia se ha completado, el tamaño de la partícula de HDL disminuye de nuevo. Parte del material de superficie redundante se libera, formando pre- β -HDL rica en apoAI y pobre en lípidos, que vuelve a entrar en el ciclo de eliminación del colesterol. Así pues, obsérvense las dos rutas de aporte de colesterol al hígado: la ruta HDL3 > HDL2 > VLDL > receptor de LDL y la ruta HDL3 > HDL2 > HDL3 > receptor depurador B1. CE, ésteres del colesterol; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; CETP, proteína de transferencia de ésteres del colesterol; HTGL, triglicérido lipasa hepática.



Conceptos clínicos

Pancreatitis recurrente e hiperlipidemia mixta grave: déficit de lipoproteína lipasa

Un varón de 46 años fue remitido a la Unidad de Lípidos con una historia de pancreatitis recurrente y una hiperlipidemia mixta grave con elevación del colesterol total de 25,8 mmol/l (996 mg/dl) y triglicéridos >100 mmol/l (8.850 mg/dl). Padecía diabetes tipo 2 secundaria a la pancreatitis crónica.

Comentario

Se realizaron pruebas genéticas para descartar causas de la hiperlipidemia y el informe reveló una mutación heterocigota en el gen de la lipoproteína lipasa (*LPL*) compatible con un diagnóstico de **déficit familiar de lipoproteína lipasa (LPLD)**. El LPLD es un cuadro hereditario sumamente infrecuente que altera la degradación normal de las grasas en el cuerpo. La elevación de los triglicéridos a menudo está presente desde la infancia, aunque es posible que el trastorno no se identifique hasta la edad adulta. Los síntomas consisten en crisis recurrentes de pancreatitis aguda y manchas llenas de lípidos conocidas como «xantomas eruptivos». La concentración extremadamente elevada de colesterol en este paciente guarda relación con la gran cantidad de quilomicrones presente, más que con las LDL.

Concepto de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de que se produzca un evento de ECVA

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de que una persona sufra una ECVA clínica en un período definido en el futuro. En la [tabla 33.3](#) se citan los principales factores de riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular guarda una relación estrecha con las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de colesterol LDL, mientras que la relación es inversa con la concentración de colesterol HDL.

Tabla 33.3

Factores de riesgo cardiovascular principales y emergentes

Factor de riesgo	Comentario
Sexo masculino	El riesgo cardiovascular entre los sexos se iguala en las mujeres posmenopáusicas
Edad	En los ancianos, la edad y el sexo pueden determinar por separado un riesgo alto
Tabaquismo	
Hipertensión	
Colesterol plasmático total alto	
Colesterol LDL plasmático alto	
Colesterol HDL plasmático bajo	
Diabetes mellitus	La ECV es la causa principal de muerte en la diabetes
Deterioro de la función renal	
Antecedentes familiares de ECVA prematura	Los antecedentes familiares positivos de ECV prematuro aumentan el riesgo calculado por 1,7-2
ApoB en plasma alta	
ApoA en plasma baja	Los últimos estudios demuestran que la predicción del riesgo basada en las apolipoproteínas es mejor que la basada en la concentración de colesterol
Lp(a) alta	Refina la valoración del riesgo
hsCRP/fibrinógeno alta	Refina la valoración del riesgo
Adiponectina baja	Importante en la obesidad y la diabetes
Obesidad central	
Estilo de vida sedentario	
Aumento del grosor de la íntima-media de la carótida	
Deprivación social	
Trastornos inflamatorios	

Los factores de riesgo sombreados se utilizan en la mayoría de los algoritmos de riesgo de ECV.



Conceptos clínicos

Las concentraciones plasmáticas de lípidos son un componente esencial en la valoración del riesgo cardiovascular

Según el US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), el valor deseable de colesterol total está por debajo de 5,2 mmol/l (200 mg/dl) y la cifra óptima de colesterol LDL está por debajo de 2,6 mmol/l (100 mg/dl). El riesgo aumenta de forma brusca cuando la concentración plasmática total de colesterol aumenta por encima de 5,2 mmol/l (200 mg/dl). Más recientemente se ha usado un valor aún menor de colesterol LDL de 1,8 (70 mg/dl) como punto de corte para el tratamiento en personas con un riesgo elevado de ECVA (v. Lecturas recomendadas).

Parece que no hay un umbral inferior de la concentración de colesterol a la cual el riesgo se estabilice (en otras palabras, mejor cuanto más bajo sea el colesterol).

La concentración de colesterol HDL por debajo de 1 mmol/l (40 g/dl) en hombres o de 1,2 mmol/l (47 mg/dl) en mujeres se considera baja. Por el contrario, una concentración superior a 1,6 mmol/l (60 mg/dl) proporciona cierta protección frente a la enfermedad coronaria. Los principios en que se basa la determinación de los lípidos se resumen en la figura 33.5.

En la sección «Lecturas recomendadas» pueden consultarse las recomendaciones actuales sobre el tratamiento con estatinas. Obsérvese que los puntos de corte diagnósticos y los tratamientos recomendados son cambiantes y se actualizan periódicamente por parte de organizaciones profesionales relevantes. Consulte las recomendaciones vigentes en las páginas web de las organizaciones enumeradas en la sección «Páginas web de interés».

Los estudios experimentales recientes han dejado claro que la concentración plasmática de triglicéridos también contribuye a este riesgo. Actualmente hay suficientes pruebas de que la lipidemia posprandial puede tener algún papel en la aterogénesis. La concentración plasmática de triglicéridos sin ayuno (que refleja un aumento en los remanentes de lipoproteínas aterogénicas) se ha vinculado con el riesgo de ECVA. La elevación posprandial de triglicéridos plasmáticos es particularmente importante en las personas con diabetes mellitus y resistencia a la insulina.

Mientras que una disminución en la concentración de colesterol HDL se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), parece que una concentración plasmática elevada de colesterol HDL ejerce un efecto protector. En la [figura 33.5](#) se resumen los fundamentos de las pruebas lipídicas en la práctica clínica.

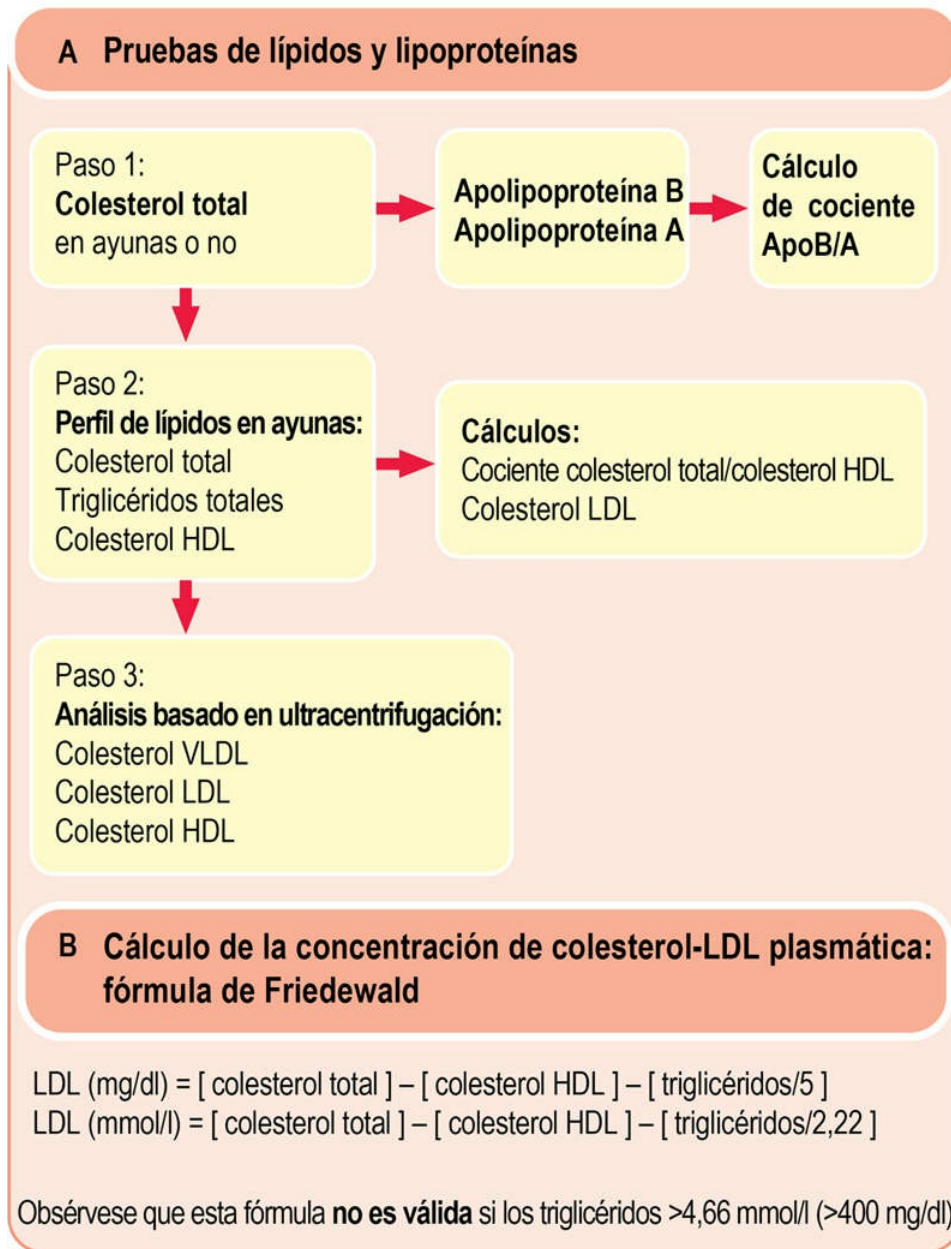


FIG. 33.5 Diagnóstico de laboratorio de las dislipidemias.
 (A) Determinación de la concentración de lípidos y apolipoproteínas en plasma. (B) Cálculo de la concentración plasmática de colesterol LDL.
 Apo, apolipoproteína.

El riesgo global de ECV se calcula usando calculadores de riesgo

Los factores lipídicos contribuyen de forma significativa al riesgo global de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), si bien

no son los únicos factores de riesgo. Lo que más le interesa al médico es el riesgo global, para poder diseñar las medidas preventivas y los tratamientos adecuados. Para calcular el riesgo global se han elaborado algoritmos de riesgo basándose en datos de estudios epidemiológicos a gran escala y a largo plazo. El algoritmo que se aplica con más frecuencia procede del estudio Framingham en Estados Unidos, y se basa en la edad, la presencia de diabetes, el tabaquismo, la presión arterial sistólica y la concentración de colesterol total y de colesterol HDL. Se refiere a una población de 34 a 74 años de edad sin ECVA de base. Este algoritmo no tiene en cuenta los antecedentes familiares de ECV precoz.

En Europa se utiliza la evaluación del riesgo coronario sistemático (SCORE), así como el algoritmo proveniente del estudio cardiovascular prospectivo de Münster (PROCAM).

Aterosclerosis

La ECVA es en la actualidad la causa de muerte más frecuente en el mundo; en conjunto, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son responsables del 23,6% del total de muertes en todo el mundo (OMS, 2011).

La **aterogénesis** es un proceso que da lugar al estrechamiento o a la oclusión completa y súbita de la luz arterial, desencadenando como resultado una ECVA. La oclusión completa puede ocasionar **infarto de miocardio** (si el bloqueo se produce en una arteria coronaria), **ictus o accidente cerebrovascular** (si el bloqueo es de una arteria que irriga el cerebro) o **vasculopatía periférica** (estrechamiento de las arterias de las piernas que causa un dolor característico al caminar, que se alivia rápidamente cuando la persona se detiene, conocido como claudicación intermitente). La aterogénesis implica el depósito de lípidos en la capa subendotelial de la pared arterial (íntima). Esto sucede en un trasfondo de un daño endotelial e inicia una reacción inflamatoria (v. [caps. 42 y 43](#)). Al final se produce una remodelación de la pared arterial como resultado de la migración y la proliferación de células del músculo liso vascular (CMLV) y la formación de vasos nuevos (angiogénesis). La trombosis (v. [cap. 41](#)) contribuye a la maduración y la desestabilización de la placa. El término **aterotrombosis** se usa en ocasiones para recalcar este aspecto. En la [figura 33.6](#) se esquematizan los procesos implicados en la aterogénesis.

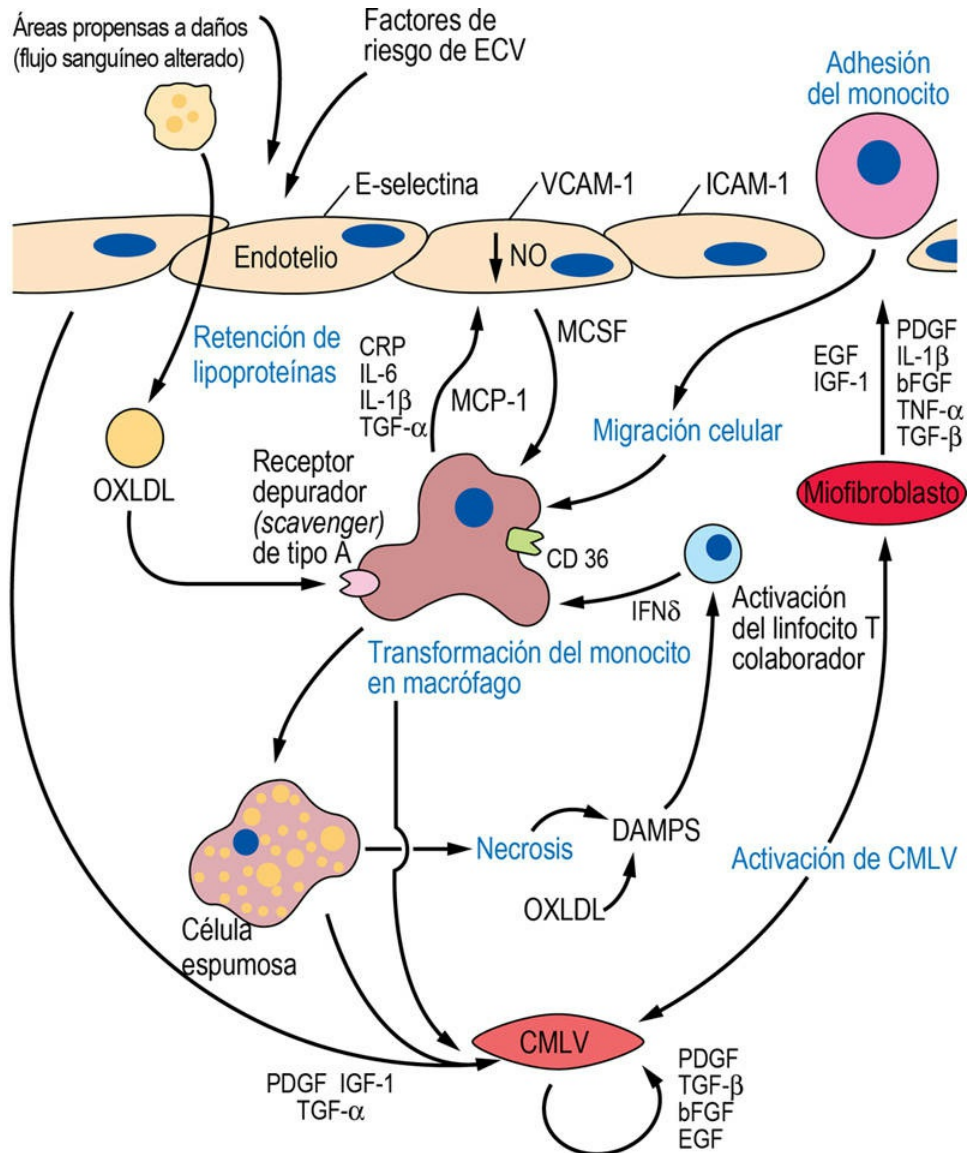


FIG. 33.6 Aterogénesis.

La aterogénesis supone disfunción endotelial, depósito de lípidos en la íntima arterial, migración y activación de células inflamatorias; reacción inflamatoria continua de bajo grado, migración y activación (cambio fenotípico) de CMLV; activación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo; y trombosis. Obsérvese el papel de los lípidos oxidados en la formación de células cargadas de lípidos (espumosas). La aterogénesis está impulsada por señales mediadas por citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento y moléculas de adhesión generados por células endoteliales, macrófagos, linfocitos T y células del músculo liso vascular (CMLV). Obsérvense las múltiples rutas de activación que perpetúan la respuesta inflamatoria. Véanse los detalles en el texto. bFGF, factor de crecimiento básico de fibroblastos; CD36, grupo (*cluster*) de diferenciación 36; DAMP, patrón molecular asociado al daño; EGF, factor de crecimiento epidérmico; IFN γ , interferón- γ ; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina-1; ICAM, molécula de

adhesión intercelular-1; IL-1 β , interleucina 1 β ; oxLDL, LDL oxidadas; MCP-1, proteína de quimioatracción de monocitos-1; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TNF- β , factor β de necrosis tumoral; TNF- α , factor α de necrosis tumoral; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β ; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular-1.

Aterogénesis: papel del endotelio vascular

El endotelio normal tiene propiedades anticoagulantes y antiadhesivas

La luz de una arteria sana está recubierta por una capa confluyente de células endoteliales. La superficie endotelial normal tiene una actividad antitrombótica y antiadhesiva potente: repele las células que flotan en el plasma. La pared arterial consta de tres capas: la capa subendotelial (la íntima), la capa intermedia (la media, que contiene células musculares lisas vasculares [CMLV]) y la capa exterior (la adventicia, compuesta por tejido conjuntivo más laxo y que contiene nervios relevantes). Las partículas con un diámetro mayor de aproximadamente 60-80 nm penetran en el endotelio a través de las uniones entre las células endoteliales o atravesando las propias células y quedan alojadas en la íntima.

El endotelio controla la vasodilatación secretando óxido nítrico

El endotelio también controla la vasodilatación y la vasoconstricción, y de este modo regula el flujo sanguíneo. La sustancia vasodilatadora más importante es el óxido nítrico, conocido también como factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). El NO se sintetiza a partir de L-arginina por la NO sintasa endotelial (eNOS). La actividad de la eNOS está controlada por la concentración intracelular de calcio. La eNOS se expresa de forma constitutiva (constante) en el endotelio, mientras que otra isoenzima, la NOS inducible (iNOS), se encuentra en las CMLV y en los macrófagos. El óxido nítrico señala a través de la vía de la guanilato ciclasa y el GMP cíclico. La disminución de la

producción de NO contribuye a la aparición de hipertensión arterial. El **trinitrato de glicerilo**, un fármaco que se utiliza para aliviar el dolor torácico causado por un aporte inadecuado de oxígeno al músculo cardíaco (**angina de pecho**), dilata las arterias coronarias mediante la estimulación de la liberación de NO.

La aterogénesis se inicia con el daño del endotelio

El endotelio puede verse dañado funcionalmente con el paso del tiempo por la presencia de factores de riesgo para ECV, como hipercolesterolemia, hipertensión, componentes del humo de los cigarrillos y una dieta rica en grasas muy saturadas, así como por la diabetes mellitus y la obesidad (v. [fig. 33.6](#)). El efecto es particularmente notorio en las denominadas **áreas propensas a lesionarse**, que suelen localizarse en los puntos de ramificación o en las secciones curvadas de las arterias. La dinámica del flujo sanguíneo en estas zonas daña las células endoteliales.

La **disfunción endotelial** precede a la formación de lesiones ateroscleróticas. Inicialmente, el daño es funcional más que estructural. El endotelio pierde su capacidad de repeler las células y se vuelve más permeable a las lipoproteínas, que se depositan posteriormente en la íntima. También admite células inflamatorias en la pared vascular. Normalmente existe un equilibrio entre los programas de síntesis controlados por dos series de factores de transcripción que actúan a modo de integradores de la transcripción. Los factores de tipo Kruppel (KLF2, KLF4) controlan el programa antiaterogénico/antiinflamatorio, mientras que el NFκB controla el programa proinflamatorio. En el endotelio disfuncional, los factores KLF se suprimen y predomina el NFκB.

El endotelio disfuncional aumenta la expresión de las **moléculas de adhesión celular** (CAMs), entre las que se incluyen glucoproteínas conocidas como selectinas y la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), que favorece la adhesión de los monocitos y de los linfocitos T al endotelio. Este proceso se intensifica aún más por una disminución en la producción de NO, lo cual promueve la vasoconstricción.

Aterogénesis: contribución de las lipoproteínas retenidas

El endotelio disfuncional facilita la entrada y la retención de lipoproteínas en la íntima

La retención de lipoproteínas en la íntima es el hecho central de la aterogénesis. La aterogenicidad de las partículas de lipoproteínas depende de su tamaño. Las partículas pequeñas, es decir, los remanentes y las LDL, entran en la pared vascular cuando se daña el endotelio. En el plasma, las partículas de LDL están protegidas de la oxidación por antioxidantes como la vitamina C y el β -caroteno. Una vez alojadas en la íntima, se pierde dicha protección. Los ácidos grasos y los fosfolípidos en las LDL están sujetos a la oxidación por macrófagos que expresan una serie de enzimas oxidantes, como las lipoxigenasas, la mieloperoxidasa y las NADPH oxidasas. Las LDL oxidadas estimulan aún más la expresión de VCAM-1 y MCP-1 en el endotelio, manteniendo la entrada de las células en la íntima; son además mitogénicas para los macrófagos. La oxidación de las LDL también genera patrones moleculares asociados al daño (DAMP), moléculas proteicas pequeñas que perpetúan la inflamación.

Base celular de la aterogénesis

Las células entran en la capa vascular íntima

La adhesión de los monocitos se ve estimulada por la proteína de quimioatracción de monocitos-1 (MCP-1) para atravesar el endotelio y alojarse en la íntima. Los monocitos también segregan metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), que facilita aún más su migración.

La generación de **citocinas inflamatorias** y de **moléculas de adhesión** también estimula la salida de leucocitos y de neutrófilos del plasma y su activación en la íntima. Normalmente, la migración de células inflamatorias a los tejidos se inicia por un antígeno o por un

traumatismo. Curiosamente, hasta la fecha no se ha identificado ningún antígeno específico capaz de iniciar la aterogénesis. Podría existir una similitud molecular entre este(os) posible(s) antígeno(s) y los patógenos exógenos (v. [cap. 43](#)). El(los) posible(s) antígeno(s) podría(n) ser agentes infecciosos o moléculas modificadas generadas en el transcurso de la oxidación, o DAMP generados durante la necrosis celular. Por ejemplo, el grupo fosforilcolina que se encuentra en las LDL oxidadas también es un componente del polisacárido capsular de las bacterias. Las LDL oxidadas siguen siendo un antígeno candidato que podría ser responsable de la estimulación de la reacción inflamatoria en la aterogénesis.

Los monocitos se transforman en macrófagos residentes

Los monocitos se transforman en macrófagos gracias a la influencia de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor 1 estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF-1), secretado por las células endoteliales y la CMLV, y por el interferón γ secretado por los linfocitos T colaboradores. Los macrófagos producen citocinas proinflamatorias, interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 y TNF- α , así como una serie de citocinas de quimiotaxis (quimiocinas).

Las lipoproteínas oxidadas son captadas por los macrófagos

Los macrófagos activados responden a las citocinas segregadas por el endotelio y las CMLV. Expresan varios receptores, como los receptores depuradores, el CD36 y los receptores de tipo *toll* (reconocimiento de patrón). La apoB100 oxidada se une a receptores depuradores en lugar de hacerlo al receptor LDL. El reconocimiento de moléculas por los receptores depuradores forma parte de la respuesta inmunitaria innata (v. [cap. 43](#)). Además, las DAMP y la apoB oxidada son captadas por las células que presentan los antígenos, como las células dendríticas, y activan a los linfocitos T colaboradores presentes en las lesiones ateroscleróticas, iniciando la

respuesta inmunitaria adaptativa. Los linfocitos B también participan: se han identificado en el plasma anticuerpos circulantes de tipo IgG e IgM contra las LDL oxidadas.

La unión de estas moléculas a los receptores de macrófagos activa la vía del NF κ B y, de este modo, se regula al alza la respuesta de las citocinas, las quimiocinas y de las moléculas de adhesión, potenciando y perpetuando la inflamación. Como los receptores depuradores no tienen retroalimentación regulada por la concentración de colesterol intracelular, los macrófagos se inundan de lípidos oxidados y adquieren la apariencia de **células espumosas**. Los conglomerados de dichas células forman **estrías grasas**. Las células espumosas siguen secretando citocinas proinflamatorias.

La migración de las células musculares lisas vasculares cambia la estructura de la pared vascular

Las citocinas y los factores de crecimiento segregados por las células endoteliales y los macrófagos activados (el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], el factor de crecimiento epidérmico [EGF], el factor de crecimiento similar a la insulina-1 [IGF-1] y el TGF- β) activan a las CMLV en la capa media arterial. Las CMLV migran hacia la íntima y sufren un cambio fenotípico, transformándose en células parecidas a los miofibroblastos. Las CMLV transformadas perpetúan aún más la respuesta inflamatoria al segregar IL-1, TNF- α y moléculas de adhesión. También sintetizan colágeno extracelular, depositándolo en la placa en crecimiento, lo cual forma la caperuza fibrosa. Todo esto altera la estructura normalmente organizada de la pared arterial. Las placas recién formadas pueden sobresalir hacia la luz arterial, obstruyendo el flujo sanguíneo.

Finalmente, hay una formación de vasos nuevos. La interrelación entre las células participantes en la aterogénesis y sus productos de secreción se resume en la [figura 33.6](#).



Un incremento diminuto en la concentración plasmática de proteína C reactiva refleja una inflamación crónica de bajo grado asociada a la aterogénesis

La proteína C reactiva (CRP) se sintetiza en el hígado y también en las CMLV y las células endoteliales en respuesta a la estimulación por citocinas proinflamatorias. El nombre hace referencia a su unión al polisacárido capsular (C) de bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, a través del cual se realiza su aclaramiento.

Se pueden detectar incrementos diminutos en la concentración plasmática de la CRP mediante métodos analíticos de alta sensibilidad capaces de medir concentraciones por debajo de 10 mg/dl. Pueden reflejar una inflamación crónica de bajo grado en la pared vascular. Como el incremento en la CRP de alta sensibilidad es independiente de la concentración plasmática de colesterol LDL, esta medición mejora la valoración del riesgo cardiovascular. Se ha sugerido que una CRP <1 mg/dl significa que el riesgo de ECV es bajo, mientras que una CRP >3 mg/dl se asocia a un riesgo alto de arteriopatía coronaria. También se ha relacionado a la cardiopatía coronaria con el aumento de las concentraciones plasmáticas de otras moléculas proinflamatorias, como la IL-6 y el amiloide sérico A.

La actividad inflamatoria desestabiliza la placa, aumentando su propensión a la ruptura

Las células espumosas agonizantes pueden eliminarse mediante eferocitosis (una eliminación fagocítica) o pueden sufrir necrosis y liberar sus lípidos, lo que aumenta las reservas de lípidos dentro de la íntima. En la placa madura (fig. 33.7), el depósito de lípidos está rodeado de células espumosas, linfocitos y CMLV que han migrado hacia el interior de la íntima. Los macrófagos continúan segregando citocinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y MMP. Esto atrae a los linfocitos T y facilita su activación a células efectoras. La «caperuza» de la placa contiene una matriz de colágeno sintetizada por las CMLV. Las lesiones avanzadas pueden calcificarse.

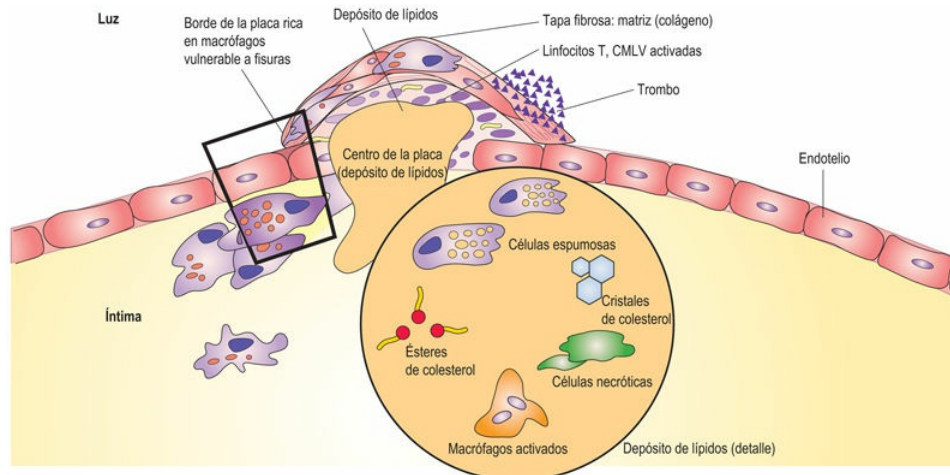


FIG. 33.7 Placa aterosclerótica. Placa aterosclerótica madura.

El centro lipídico y la caperuza fibrosa son las partes principales de una placa aterosclerótica madura que emerge de la pared vascular remodelada estructuralmente. La placa, rica en colágeno y pobre en células, es relativamente estable, y crece despacio a lo largo de varios años. Por otro lado, una placa rica en células y pobre en colágeno se vuelve inestable y puede romperse con facilidad. El proceso fundamental que da lugar a la rotura de la placa es la digestión de la matriz de colágeno de la caperuza de la placa. La caperuza fibrosa sintetizada proporciona cierto grado de protección del contenido de la placa ante la trombosis. La rotura de la caperuza estimula la formación de trombos. La figura ilustra las áreas vulnerables a la rotura y muestra el trombo obstructivo que se forma en el sitio de rotura. Mientras que las placas fibrosas estables ocasionan una angina lentamente progresiva, la desorganización de una placa inestable rica en células da lugar a accidentes clínicos agudos, como el infarto de miocardio.

CMLV, células del músculo liso vascular.

Una placa inestable tiene menos CMLV y contiene un mayor número de macrófagos que residen, de forma preferente, en los bordes de la caperuza de la placa. Los macrófagos degradan la matriz de la caperuza de la placa. Además, las proteasas lisosomales (catepsinas) ayudan a degradar el colágeno y la elastina. Los linfocitos T activados segregan $IFN\gamma$ y citocinas proinflamatorias que inducen aún más a los macrófagos para que liberen MMP e inhiban la síntesis de colágeno de las CMLV, debilitando más la caperuza de la placa. Las CMLV presentes en las regiones más vulnerables del borde de la placa también pueden sufrir apoptosis.

Aterogénesis: el papel de la trombosis

Las plaquetas estimulan los fenómenos trombóticos en las placas

La adhesión inicial de las plaquetas se produce a través de los receptores de glucoproteínas plaquetarias para el factor von Willebrand y el fibrinógeno. La adhesión también se ve facilitada por β_3 -integrinas, proteínas transmembrana que unen ligandos, como el colágeno. Las plaquetas se unen también a las células circulantes dando lugar a la activación de leucocitos.

El *factor tisular*, un receptor de citocina transmembrana y el activador fisiológico principal de la cascada de la coagulación (v. [cap. 41](#)), puede expresarse en las CMLV y los macrófagos de la placa. El factor tisular forma complejos con el factor VII (FVII) de la coagulación y esto induce la señalización celular a través del receptor 2 activado por la proteasa (PAR2), estimulando una serie de acontecimientos, como la quimiotaxis de monocitos, la migración y la proliferación de CMLV, la angiogénesis y la apoptosis. La trombina sigue generándose en las placas. Activa a los monocitos, los macrófagos, las células endoteliales y a las plaquetas para segregar mediadores inflamatorios como el ligando CD40 (CD40L), un miembro de la familia TNF que, tras unirse a las células que presentan a los antígenos, amplifica aún más la secreción de MMP, citocinas y moléculas de adhesión. La formación de trombos pequeños contribuye a la inestabilidad de la placa y acelera su crecimiento. El crecimiento de la placa se acelera por ciclos de minirrupturas y trombosis de la placa. Los vasos nuevos formados facilitan la aparición de hemorragias en el interior de las placas formadas.

Después de una rotura importante, un trombo formado sobre la superficie de la placa puede obstruir por completo la luz de la arteria afectada, cortando el aporte de oxígeno y causando necrosis tisular. Esto precipita acontecimientos clínicos bruscos, y a veces catastróficos.



Conceptos avanzados

Genética de la aterosclerosis

Los genes que codifican los receptores de LDL, las apolipoproteínas y LRP6, son actualmente los únicos que se han relacionado de forma directa con los trastornos ateroscleróticos. La secuenciación en profundidad (secuenciación del genoma muchas veces para minimizar la tasa de error) en pacientes de ascendencia africana identificó dos variantes del gen de la proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (**PCSK9, un gen que codifica a una serina proteasa**) como responsables de los valores de lípidos bajos y del descenso del riesgo de infarto de miocardio.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares son **poligénicas**. La hipótesis de trabajo actual es que las variantes comunes, que aparecen con una frecuencia menor del 5%, son importantes en la fisiopatología de las enfermedades poligénicas. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) comprueban asociaciones entre una enfermedad y las variantes comunes a lo largo de todo el genoma.

Dislipidemias

Los defectos en el metabolismo de las lipoproteínas dan lugar a trastornos conocidos como dislipidemias, también conocidas con el término menos preciso hiperlipidemias. Su clasificación original en tipos I a V, hoy en día actualizada, se basaba en el comportamiento electroforético de las lipoproteínas (tabla 33.4). Actualmente se emplea la clasificación genética (tabla 33.5). Otra clasificación usada a menudo es la fenotípica, que divide las dislipidemias en **hipercolesterolemia**, **hipertrigliceridemia** y **dislipidemia mixta**.

Tabla 33.4

Clasificación fenotípica de las dislipidemias

Tipo de dislipidemia (Fredrickson)	Fracción electroforética aumentada (tipo de lipoproteína)	Aumento del colesterol	Aumento de los triglicéridos
I	Quilomicrones	Sí	Sí
IIa	Beta (LDL)	Sí	No
IIb	Pre-beta y beta (VLDL, LDL)	Sí	Sí
III	Banda «beta ancha» (IDL)	Sí	Sí
IV	Pre-beta (VLDL)	No	Sí
V	Pre-beta (VLDL) más quilomicrones	Sí	Sí

En la electroforesis, las α -lipoproteínas (HDL) son las que migran más lejos hacia el ánodo (electrodo +), seguidas de las pre- β -lipoproteínas (VLDL) y las β -lipoproteínas (LDL). Los quilomicrones permanecen en el extremo catódico, en el origen de la tira electroforética.

Esta es una clasificación desarrollada por Fredrickson y adoptada por la OMS; se basa en la separación electroforética de las lipoproteínas séricas. Ha sido reemplazada en gran parte por la clasificación genética. Las dislipidemias se clasifican simplemente como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

Tabla 33.5

Dislipidemias determinadas genéticamente más importantes

Dislipidemia	Frecuencia/herencia	Defecto	Patrón lipídico plasmático	Aumento del riesgo cardiovascular
Hipercolesterolemia familiar	1:500 Autosómica	Deficiencia o alteración	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia mixta	Sí

	dominante	funcional del receptor de LDL	(IIa o IIb)	
Hiperlipidemia familiar combinada	1:50 Autosómica dominante	Exceso de producción de apoB100	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia mixta (IIa o IIb) Patrones característicamente variables en diferentes miembros de la familia	Sí
Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia de tipo III)	1:5.000 Autosómica recesiva	Presencia de genotipo APO E2/E2. Remanente defectuoso que se une al receptor de LDL	Hiperlipidemia mixta	Sí

Hiperlipidemia mixta: aumento de la concentración plasmática de colesterol y de triglicéridos.

En los países industrializados, aproximadamente el 30% de las personas presentan concentraciones plasmáticas de colesterol indeseablemente elevadas. La dislipidemia más frecuente (conocida como **hipercolesterolemia común**) es poligénica y resulta del efecto combinado de factores genéticos y ambientales.

La obesidad y la diabetes conducen a una dislipidemia causada por el incremento en la producción de VLDL. Esto puede ser la consecuencia de un **abuso de consumo de alcohol**; sin embargo, a diferencia de la diabetes, el alcohol eleva las VLDL, pero también la concentración de HDL. Es importante señalar que al perder peso disminuye la secreción de VLDL.

Una ingesta dietética alta de grasas saturadas afecta a la concentración de LDL.

La **hipercolesterolemia familiar** es un trastorno monogénico causado por una mutación en el gen que codifica al receptor LDL. La captación celular de partículas remanentes y de las LDL está alterada (HF heterocigota) o completamente inhibida (HF homocigota, muy rara). Otras mutaciones desorganizan el reciclado del receptor LDL a la membrana plasmática. Los pacientes con HF presentan concentraciones plasmáticas muy altas de colesterol y de colesterol

LDL. El modo de herencia de la HF es autosómico dominante, de modo que suele haber antecedentes familiares notorios de una ECVA precoz (es decir, los síntomas aparecen en un varón menor de 55 años o en una mujer menor de 65 años). Algunos pacientes desarrollan depósitos de lípidos en los tendones de las manos y las rodillas y en particular en el tendón de Aquiles: se conocen como **xantomas** y son diagnósticos del trastorno. La HF conlleva un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular precoz.



Conceptos clínicos

La hipercolesterolemia familiar es una causa de infartos de miocardio precoces

Un varón 32 años, fumador empedernido, desarrolló un dolor torácico opresivo repentino. Ingresó en el departamento de urgencias. Se confirmó un infarto de miocardio mediante cambios en el ECG y por una concentración elevada de troponina cardíaca. En la exploración física del paciente destacaban xantomas tendinosos en las manos y los tendones de Aquiles. Tenía antecedentes familiares sólidos de enfermedad coronaria (su padre fue sometido a una operación de derivación coronaria a los 40 años y su abuelo paterno murió de infarto de miocardio a los 50 y pocos años). Su colesterol era de 10,0 mmol/l (390 mg/dl), los triglicéridos de 2 mmol/l (182 mg/dl) y el colesterol-HDL de 1,0 mmol/l (38 mg/dl).

Comentario

Este paciente padece hipercolesterolemia familiar (HF), un trastorno autosómico dominante caracterizado por la disminución del número de receptores de LDL. La HF comporta un riesgo muy elevado de enfermedad coronaria prematura y los individuos heterocigotos pueden sufrir crisis cardíacas ya en la tercera o cuarta décadas de la vida. La frecuencia de homocigotos para la HF en las poblaciones occidentales es aproximadamente de 1:500. Este paciente se trató de inmediato con trombolíticos intravenosos. A continuación se le practicó una derivación coronaria y después fue tratado con fármacos

hipolipidemiantes. Más tarde, la concentración de colesterol disminuyó a 4,8 mmol/l (185 mg/dl) y la de triglicéridos a 1,7 mmol/l, con un aumento de colesterol-HDL hasta 1,1 mmol/l (42 mg/dl).



Conceptos clínicos

Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Los criterios de Simon Broome para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en Reino Unido son los siguientes:

- Colesterol total en plasma $>7,5$ mmol/l (290 mg/dl) o colesterol LDL $>4,9$ mmol/l (189 mg/dl) en un adulto.
- Colesterol total $>6,7$ mmol/l o 4,0 mmol/l (154 mg/dl) en niños menores de 16 años.

Más:

- Xantomas tendinosos en un paciente o en un pariente de primer grado (progenitor, hermanos, hijos) o de segundo grado (abuelos, tíos, tías).

O:

- Prueba de ADN de una mutación del receptor de LDL, un defecto familiar de apoB100.

Comentario

En la actualidad, el cribado genético para respaldar el diagnóstico de HF supone la búsqueda de mutaciones del gen del receptor de LDL: una es la secuencia 1637G $>$ A, que da lugar a la sustitución de glicina por ácido aspártico (Gly546Asp). Provoca una disminución de la actividad del receptor de LDL. Otra mutación del gen *APOB*, Arg3527Gln, se ha observado en el 5-7% de los pacientes con HF, así como una mutación menos frecuente del gen *PCSK9*, Asp374Tyr.

La **apolipoproteinemia B defectuosa familiar** se debe a una mutación de la molécula de la apoB100 que altera su unión al receptor.

Estos pacientes presentan también un colesterol plasmático alto. Parece que los xantomas son más inusuales que en los pacientes con HF.

La **hiperlipidemia combinada familiar** se caracteriza por una sobreproducción de apoB100 más que por la afección del receptor. Existe un incremento de la producción de VLDL y, en consecuencia, un aumento de producción de LDL. Esta dislipidemia presenta patrones variables de lípidos plasmáticos (ya sea hipercolesterolemia sola o con hipertrigliceridemia). La hiperlipidemia familiar combinada es una causa relativamente frecuente de infartos de miocardio precoces.

La **disbetalipoproteinemia familiar**, conocida previamente como hiperlipidemia de tipo III, está causada por una mutación en el gen de la apoE, dando lugar a una isoforma de apoE con baja afinidad por el receptor LDL. En esta enfermedad se acumulan los remanentes y hay un incremento de la concentración plasmática tanto de colesterol como de triglicéridos. Están presentes los xantomas palmares característicos. La dislipidemia familiar se asocia con cardiopatía coronaria precoz.

La **deficiencia de lipoproteína lipasa** es muy infrecuente. Da lugar a valores extremadamente altos de VLDL, quilomicrones y triglicéridos en plasma. Estos últimos pueden superar los 100 mmol/l (8.850 mg/dl). Los signos clínicos incluyen xantomas cutáneos característicos parecidos a un exantema. La deficiencia de LPL se asocia al riesgo de pancreatitis (v. [cap. 30](#)) precipitada por las concentraciones muy elevadas de triglicéridos. Los pacientes afectados suelen padecer episodios repetidos de pancreatitis.

Las mutaciones en el gen que codifica la apoB pueden dar lugar también a valores bajos de VLDL y, consecuentemente, a concentraciones bajas de LDL. La **abetalipoproteinemia** es una dislipidemia muy infrecuente derivada de una mutación del gen que codifica la proteína de transferencia microsomal (MTP), implicada en el ensamblaje celular de las VLDL.

Cuadros asociados a una concentración baja

de HDL

Una concentración baja de colesterol HDL puede ser consecuencia de mutaciones en genes que codifican la apoA1, el transportador ABCA1 y la LCAT. Los pacientes con déficit de apoA1 presentan una concentración plasmática baja de colesterol HDL acompañada de xantelasmas, opacidad corneal y aterosclerosis. La tasa de heterocigotos en la población es del 1%. También desarrollan amiloidosis.

Aquellos con mutaciones en ABCA1, además de tener una concentración plasmática de colesterol HDL baja, tienen amígdalas grandes de color anaranjado, hepatoesplenomegalia, neuropatía periférica y trombocitopenia, lo que se conoce como **enfermedad de Tangier**.

El déficit de LCAT se conoce como **enfermedad de ojos de pez**. Se caracteriza por déficit de HDL y también por opacidad corneal, nefropatía y anemia hemolítica.

Cuadros asociados a una concentración plasmática alta de HDL

El déficit de CETP da lugar a una concentración de HDL alta.

La [figura 33.8](#) muestra cómo diferentes anomalías influyen en el metabolismo de las lipoproteínas.

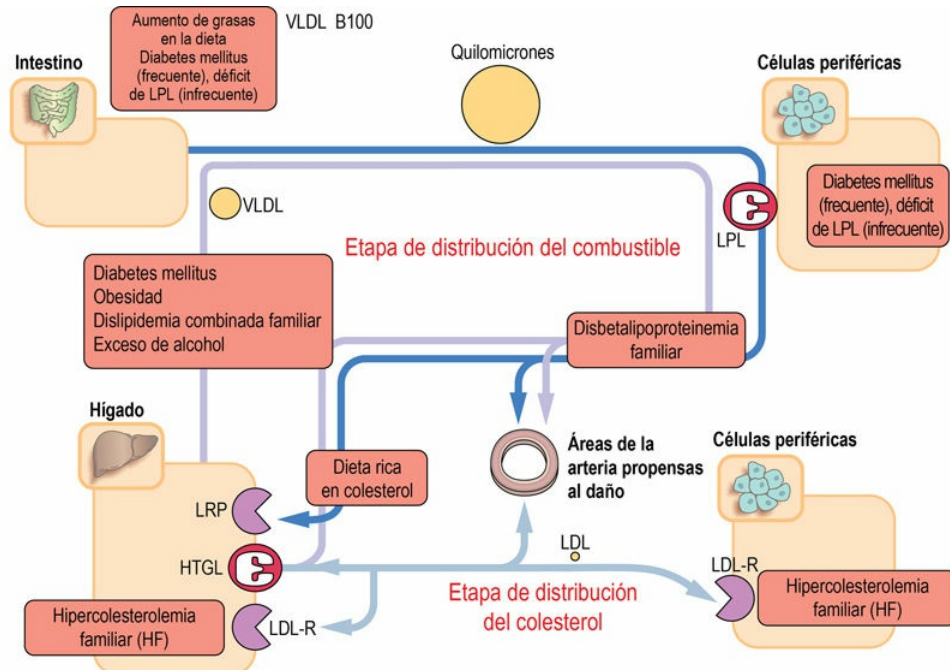


FIG. 33.8 Visión general de las anomalías del metabolismo de las lipoproteínas. Situaciones que afectan fundamentalmente a la etapa de distribución del combustible.

El transporte del combustible se ve afectado por una ingesta diaria excesiva de grasas, por la obesidad y por la diabetes. El déficit de LPL provoca una elevación extrema de los quilomicrones y las VLDL. La disbetalipoproteínemia familiar conduce a un aumento de la concentración de remanentes debido al deterioro de la captación provocado por una mutación en la apoE. **Situaciones que afectan fundamentalmente a la etapa de distribución del colesterol.** La concentración plasmática de LDL puede aumentar debido al aumento en la generación (por la digestión de los remanentes de las VLDL mediada por la HTGL) o debido a una alteración en la captación celular o en la unión al receptor. La más importante es la hipercolesterolemia familiar (HF), donde la alteración de la captación se debe a mutaciones en el gen del receptor de las LDL. Esto conduce a una elevación notoria de las concentraciones plasmáticas de LDL. También está alterada la captación de los remanentes. **Situaciones que afectan a ambas etapas del metabolismo de las lipoproteínas.** La hiperlipidemia combinada familiar se debe al aumento de la apoB100 y por lo tanto, al aumento en la producción de VLDL. El exceso de VLDL provoca un incremento importante en la generación de LDL. Una dieta rica en grasas afecta a ambas etapas del metabolismo de las lipoproteínas.



El cambio del estilo de vida mejora el perfil lipídico plasmático

Un hombre de 57 años fue derivado a la clínica de lípidos por su hipertrigliceridemia. Era obeso, bebía 30 unidades de alcohol a la semana y llevaba una vida sedentaria.

La concentración de triglicéridos era de 6 mmol/l (545 mg/dl), la de colesterol de 5 mmol/l (192 mg/dl) y la de colesterol HDL de 1 mmol/l (39 mg/dl).

Tras algunas dificultades iniciales, finalmente consiguió perder 7 kg de peso a lo largo de los 6 meses siguientes, reducir la ingestión de alcohol a menos de 20 unidades por semana y comenzó a hacer ejercicio de forma regular. Doce meses después, la concentración de triglicéridos era de 2,5 mmol/l (227 mg/dl), la de colesterol de 4,8 mmol/l (186 mg/dl) y la de colesterol HDL de 1,2 mmol/l (46 mg/dl).

Comentario

El cambio en el estilo de vida puede conllevar una mejoría apreciable en el perfil lipídico. Para conseguirlo, los individuos tienen que comprometerse a cambiar su estilo de vida y mantener el cambio durante un período prolongado.

Nota: 1 unidad de alcohol equivale a una medida de licor (60 ml), un vaso de vino (170 ml) o media pinta de cerveza (284 ml).



Conceptos clínicos

La presencia de xantelasma no indica necesariamente dislipidemia

Una mujer de 28 años de edad presentaba marcas amarillas antiestéticas alrededor de ambos ojos (xantelasma). Estaba asintomática y mostraba una buena tolerancia al ejercicio. Su colesterol era de 5,0 mmol/l (192 mg/dl), los triglicéridos de 0,7 mmol/l (64 mg/dl) y la concentración de colesterol HDL de 1,4 mmol/l (53 mg/dl). No tenía antecedentes familiares de

enfermedad coronaria precoz.

Comentario

El xantelasma puede presentarse en individuos con concentraciones de lípidos completamente normales. Por otra parte, los depósitos de lípidos en los tendones (xantomas tendinosos) siempre son diagnósticos de un trastorno lipídico familiar. Se tranquilizó a la paciente y se la derivó a cirugía estética.

Principios del tratamiento de las dislipidemias

El tratamiento de las dislipidemias combina medidas del estilo de vida con un tratamiento farmacológico

La prevención cardiovascular eficaz necesita un protocolo que combine modificaciones del estilo de vida (deshabitación del tabaquismo, dieta y ejercicio regular) con el tratamiento farmacológico de la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. La concentración plasmática de LDL puede disminuir un 15% cuando una persona sigue una dieta baja en colesterol. Cuando fracasan las medidas de cambios del estilo de vida para corregir dichas anomalías debe acudir al tratamiento farmacológico. Actualmente se acepta que la concentración de colesterol que debería alcanzarse con tratamiento debería ser la más baja posible en las personas que tienen un riesgo muy elevado de accidentes cardiovasculares, como aquellos con varios factores de riesgo o los que ya presentan una ECVA, diabetes o nefropatía. Existen distintas clases de fármacos que reducen la concentración plasmática de colesterol.

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa

Las estatinas, como simvastatina, pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol. Principalmente reducen la concentración plasmática de colesterol LDL. La inhibición de esta enzima da lugar a una disminución de la concentración intracelular de colesterol. Esta disminución (v. [cap. 14](#)) aumenta la expresión de los receptores de LDL en la membrana celular, lo que conduce a su vez a un incremento de la captación celular de LDL y, en consecuencia, a una disminución de la concentración plasmática de colesterol. El tratamiento con estatinas disminuye la concentración de colesterol en un 30-60% y disminuye el

riesgo de episodios cardiovasculares futuros en un 20-30%. También parece que las estatinas disminuyen los fenómenos inflamatorios en la pared arterial.

Los fibratos actúan a través del factor de transcripción PPAR α

Los derivados del ácido fíbrico (fibratos) son agonistas del factor de transcripción PPAR α . Estimulan la actividad de la LPL, disminuyen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y aumentan la concentración de colesterol HDL. Su efecto sobre las concentraciones de LDL y de colesterol total es menos notorio que el de las estatinas.



Conceptos avanzados

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas controlan el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares que actúan como factores de transcripción. Regulan los genes que controlan la homeostasia de los hidratos de carbono y los lípidos. Los PPAR forman dímeros con el receptor retinoide X (RXR), y este dímero se une después a elementos de respuesta en las regiones promotoras de los genes diana.

Los PPAR α estimulan el catabolismo de los ácidos grasos, la cetogénesis y la gluconeogénesis. También están implicados en el ensamblaje de las lipoproteínas y en el metabolismo del colesterol. Además, aumentan la expresión de la apoAI y apoAII y reducen la expresión del gen de la apoCIII.

El PPAR β/δ está implicado en el control de la proliferación y la diferenciación celular, y también en el catabolismo de los ácidos grasos. El PPAR γ influye en la homeostasia energética y en la diferenciación del tejido adiposo y mejora la sensibilidad a la insulina. Tanto el PPAR α como el PPAR γ tienen acciones antiinflamatorias.

Los PPAR son dianas importantes de determinados fármacos. Los hipolipidémicos de uso común, derivados del ácido fíbrico (fibratos), activan al PPAR α . Las tiazolidinedionas, antidiabéticos orales, activan al PPAR γ . (V. también cap. 31.)

Los inhibidores de la absorción intestinal se unen a los ácidos biliares e inhiben el transportador de colesterol

Los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol constan de fármacos más antiguos, las denominadas resinas de unión a ácidos biliares, que actualmente casi nunca se utilizan. Disminuyen la concentración plasmática de colesterol a través de la interrupción de la recirculación del colesterol desde el intestino y el aumento de su excreción. El fármaco más reciente (ezetimiba) inhibe el transportador intestinal de colesterol, la proteína de Niemann-Pick similar a la C1 (NPC1L1) en el borde en cepillo intestinal y disminuye el colesterol total alrededor del 20%.

Los ácidos grasos omega-3 disminuyen la concentración plasmática de triglicéridos

Se puede conseguir una disminución importante de la concentración plasmática de triglicéridos mediante el tratamiento con ácidos grasos omega-3, presentes en el aceite de pescado. Es interesante señalar que los preparados de aceite de pescado también son antiarrítmicos, sobre todo en pacientes que han sufrido previamente un infarto de miocardio.

Los inhibidores de la PCSK9 son la clase más novedosa de fármacos para disminuir el colesterol

La PCSK9 es una serina proteasa que se une al receptor LDL. Cuando las LDL se unen a su receptor, la PCSK9 canaliza al complejo del receptor LDL:LDL hacia la degradación, en lugar del reciclado.

Los inhibidores de la PCSK9 son anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9. Aumentan la biodisponibilidad del receptor LDL y pueden disminuir el colesterol

LDL en un 50-60%. El desarrollo de estos anticuerpos se realizó al observar que las personas con mutaciones de ganancia de función inusuales en el gen *PCSK9* tenían hipercolesterolemia y padecían ECVA prematura.

Aprendizaje activo

1. Comparar la composición de las VLDL y las LDL.
2. ¿Cuáles son las diferencias entre el transporte a los tejidos periféricos de los triacilgliceroles de la dieta y los triacilgliceroles sintetizados en el hígado?
3. Proporcionar ejemplos de interacciones entre los diferentes tipos celulares en la aterogénesis.
4. ¿Cómo se rompe la placa aterosclerótica?
5. ¿Cómo contribuye la disfunción endotelial a la aterosclerosis?

Resumen

- Las lipoproteínas transportan los lípidos hidrófobos entre órganos y tejidos.
- Los quilomicrones median en el transporte de los triacilgliceroles de la dieta.
- Las VLDL median en el transporte de los triacilgliceroles sintetizados endógenamente.
- Los quilomicrones, las VLDL y las lipoproteínas remanentes son parte de la red de distribución de combustible del organismo.
- Las LDL son lipoproteínas ricas en colesterol generadas a partir de remanentes de las VLDL. Al igual que las partículas remanentes, son lo suficientemente pequeñas para penetrar en la pared arterial.
- Las HDL median en el transporte inverso del colesterol (p. ej., eliminación del colesterol desde las células periféricas y su transporte al hígado).
- La aterogénesis conlleva disfunción endotelial, depósito de lípidos en la íntima y una reacción inflamatoria de bajo grado continua en la pared arterial mediadas por un conjunto de citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión. Esto conduce a la activación y la proliferación de células musculares lisas arteriales y a la remodelación de la pared arterial.
- La placa aterosclerótica altera la estructura de la pared arterial y estrecha la luz de la arteria afectada. Sin embargo, la causa inmediata de un infarto de miocardio no es el crecimiento de la placa, sino su rotura súbita.
- La ECVA abarca la cardiopatía coronaria, el ictus y la vasculopatía periférica. La valoración del riesgo cardiovascular se basa en determinaciones de varios parámetros lipídicos y en la identificación de otros factores de

riesgo, como hipertensión, tabaquismo y la presencia de diabetes. La intensidad del tratamiento dependerá del riesgo global.

Lecturas recomendadas

- A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010: 56.
- Borisssoff JL, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(18):1746–1760.
- Dominiczak MH. Risk factors for coronary disease: The time for a paradigm shift? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39:907–919.
- Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: Metabolic role and clinical biochemistry applications. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2011;48:498–515.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362:717–731.
- Salisbury D, Bronas U. Inflammation and Immune System. Contribution to the Etiology of Atherosclerosis. Mechanisms and Methods of Assessment. *Nursing Research*. 2014;63:375–385.
- Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *The Journal of Cell Biology*. 2015;209:13–22.

Páginas web de interés

Heart UK: criterios diagnósticos para la hipercolesterolemia familiar usando el Simon Broome Register:

https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_AS04_Diagno

Framingham Heart Study: <http://www.framinghamheartstudy.org/>

European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines: dislipidemias 2016 (tratamiento de las):

<http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): informe final: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>

ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: un informe del American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Stone NJ, et al. 2013):

<https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cholesterol-in-adults>

National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference:

<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes de este capítulo.

Abreviaturas

ACAT Acil-CoA:colesterol aciltransferasa

apoAI/apoAII Apolipoproteínas A

apoB Apolipoproteína B

apoB100/apoB48 Apolipoproteínas B

apoCI/apoCII/apoCIII Apolipoproteínas C

CAM Moléculas de adhesión celular

CD36 Grupo (*cluster*) de diferenciación 36

CETP Proteína de transferencia de éster de colesterol

CMLV Células del músculo liso vascular

DAMP Patrones moleculares asociados a daños

ECVA Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

EDRF Factor de relajación derivado del endotelio; óxido nítrico

EGF Factor de crecimiento epidérmico

FDB Apolipoproteína B defectuosa familiar

FVII Factor VII

GWAS Estudios de asociación de genoma completo

HDL Lipoproteínas de alta densidad

HF Hipercolesterolemia familiar

HTGL Triglicérido lipasa hepática

IDL Lipoproteínas de densidad intermedia

IGF-1 Factor 1 de crecimiento similar a la insulina

IL-1 β Interleucina 1 β

IL-6 Interleucina-6

KLF Factor de tipo Kruppel (KLF2, KLF4)

LCAT Lecitina:colesterol aciltransferasa

LDL Lipoproteínas de baja densidad

LPL Lipoproteína lipasa

MCP-1 Proteína de quimioatracción de monocitos-1

MCSF-1 Factor 1 estimulante de las colonias de monocitos

MMP-9 Metaloproteinasa 9 de la matriz

MTP Proteína de transferencia microsomal

PAR2 Receptor 2 activado por proteasa

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

TG Triacilgliceroles (también llamados triglicéridos)

TGF- β Factor β de crecimiento tumoral

TNF- α Factor α de necrosis tumoral

VCAM-1 Molécula de adhesión celular vascular-1

VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

SECCIÓN 7

Tejidos especializados y su función

Capítulo 34: Papel del hígado en el metabolismo

Capítulo 35: Homeostasis del agua y los electrolitos

Capítulo 36: El pulmón y la regulación de la concentración de iones hidrógeno (equilibrio ácido-base)

Capítulo 37: Músculo: metabolismo energético, contracción y ejercicio

Capítulo 38: Metabolismo del hueso y homeostasis del calcio

Capítulo 39: Neuroquímica

CAPÍTULO 34

Papel del hígado en el metabolismo

Alan F. Jones

Resumen

El hígado tiene un papel central en el metabolismo debido a su cometido esencial en la síntesis y el catabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Aunque posee una reserva funcional grande, las enfermedades que deterioran significativamente la función hepática pueden conducir a la aparición de secuelas clínicas graves, que se ponen de manifiesto por la aparición de ictericia, hemorragias y deterioro de la función cerebral. Estos procesos patológicos pueden ser congénitos debido a defectos enzimáticos o por un depósito excesivo de metales, o pueden ser adquiridos, en la mayoría de los casos por infecciones víricas o por los efectos de fármacos u otros xenobióticos. Además, el hígado desempeña un papel predominante en el metabolismo y por lo tanto permite la excreción de fármacos. La variabilidad intraindividual en los alelos para la familia de enzimas del citocromo P450, que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo, tiene importancia sobre la farmacocinética de los fármacos administrados terapéuticamente y en otras interacciones farmacológicas.

Palabras clave

Bilirrubina

Citocromo P-450

Farmacogenómica

Ictericia

Interacciones farmacológicas

Lesión hepática inducida por fármacos

Metabolismo intermediario

Pruebas funcionales hepáticas

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Comentar la participación del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono y, en concreto, su cometido en la producción endógena de glucosa.
- Comentar el cometido del hígado en el metabolismo de los lípidos.
- Destacar los cambios en la síntesis hepática de

proteínas que tienen lugar durante la reacción de fase aguda.

- Describir los mecanismos de la proteólisis mediados por la ubiquitina.
 - Describir la vía de la síntesis del grupo hemo.
 - Describir el metabolismo de la bilirrubina y los principales tipos de ictericia.
 - Comprender los mecanismos básicos del metabolismo hepático de los fármacos y de la hepatotoxicidad de los fármacos y el alcohol.
-

Introducción

El hígado tiene un papel central en el metabolismo debido a su situación anatómica y a sus múltiples funciones bioquímicas. Recibe sangre venosa del intestino, por lo que todos los productos de la digestión, incluyendo los fármacos ingeridos y otros xenobióticos tomados por vía oral, llegan al hígado y pueden metabolizarse antes de entrar en la circulación sistémica. Las células del parénquima hepático, los **hepatocitos**, desempeñan una amplia gama de funciones sintéticas y catabólicas que se resumen en la [tabla 34.1](#).

Tabla 34.1

Funciones de las células del parénquima hepático y sus alteraciones en la enfermedad hepática

Función	Marcadores plasmáticos de alteración
Catabolismo del grupo hemo	↑ Bilirrubina
Metabolismo de los hidratos de carbono	↓ Glucosa
Síntesis de proteínas	↓ Albúmina Tiempo de protrombina prolongado
Catabolismo de las proteínas	↑ Amoníaco ↓ Urea
Metabolismo de los lípidos	↑ Colesterol ↑ Triglicéridos
Metabolismo de los fármacos	$t_{1/2}$ biológica (vida media) de los fármacos alterada
Metabolismo de los ácidos biliares	↑ Ácidos biliares

En este capítulo describimos las funciones metabólicas especializadas del hígado y las anomalías que ocurren en las hepatopatías. El hígado desempeña una función importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y los aminoácidos; en la síntesis y la degradación de las proteínas plasmáticas, y en el almacenamiento de vitaminas y metales. También tiene la capacidad de metabolizar y, por tanto, de detoxificar, una diversidad inmensamente amplia de xenobióticos. El hígado también tiene una función excretora, por la que los productos de desecho metabólico son segregados a un sistema ramificado de conductos conocido como **árbol biliar**, que a su vez drena en el duodeno; los constituyentes de

la bilis se excretan posteriormente en las heces.

El hígado es el órgano más grande del cuerpo y posee una sustancial capacidad metabólica de reserva

Una hepatopatía leve puede no causar síntomas, y solamente se manifiesta si se detectan cambios bioquímicos derivados de dicha enfermedad cuando se analiza una muestra de sangre en el laboratorio clínico. Sin embargo, el paciente con una enfermedad hepática lo suficientemente grave para alterar su metabolismo normal puede presentar una situación clínica crítica. Las secuelas características de las hepatopatías graves son una pigmentación amarilla de la piel (**ictericia**); hematomas con facilidad y **sangrado profuso**, con frecuencia por varicosidades de la vasculatura esofágica secundarias a un aumento de la presión en la circulación portal; distensión abdominal debida a la acumulación de líquido (**ascitis**); y alteración del nivel de consciencia (**encefalopatía hepática**; [fig. 34.1](#)). En este capítulo se describen las funciones metabólicas especializadas del hígado y las alteraciones que pueden tener lugar en la hepatopatía.

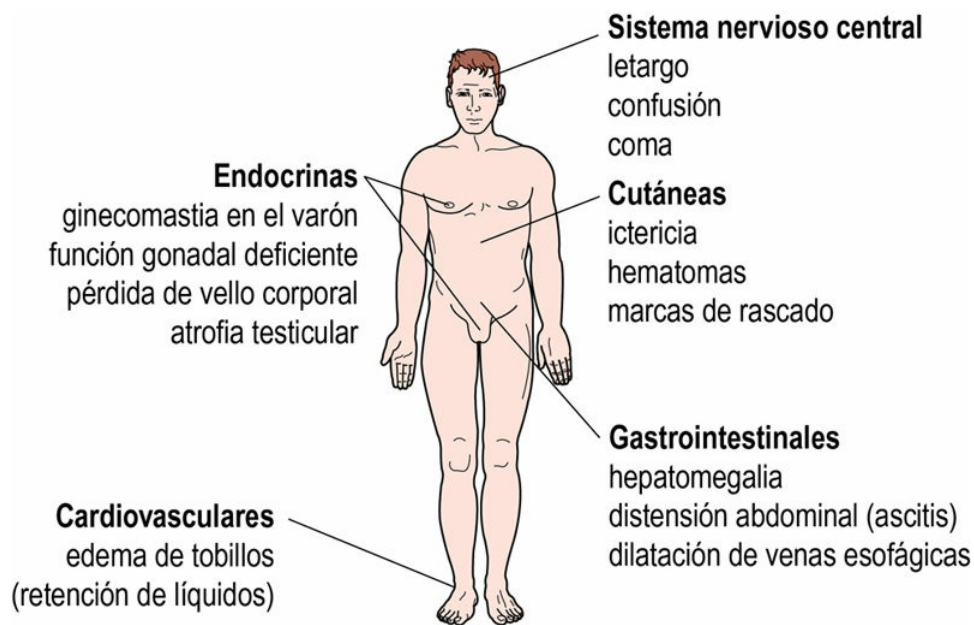


FIG. 34.1 Características clínicas de la enfermedad hepática grave.

Estructura del hígado

La estructura del hígado favorece el intercambio de metabolitos entre los hepatocitos y el plasma

El hígado es el órgano sólido más grande del organismo: en los adultos pesa aproximadamente 1.500 g. Aproximadamente el 75% de su flujo sanguíneo lo proporciona la vena porta, que drena la sangre procedente del intestino. La circulación arterial sistémica aporta el resto de su sangre a través de la arteria hepática. La sangre que sale del hígado entra en el sistema venoso sistémico a través de la vena hepática. El componente biliar del hígado consta de la vesícula biliar y los conductos biliares.

Cuando se observa al microscopio, la sustancia del hígado está compuesta por un gran número de hepatocitos distribuidos en lóbulos poliédricos (fig. 34.2). Los trayectos portales en los «ángulos» de estos poliedros contienen ramas de la vena porta, la arteria hepática y los conductos biliares interlobulillares. Los sinusoides sanguíneos proceden de las ramas terminales de la vena porta y se interconectan y se entrecruzan entre los hepatocitos antes de unirse a la vena lobulillar central, que a su vez desemboca finalmente en la vena hepática.

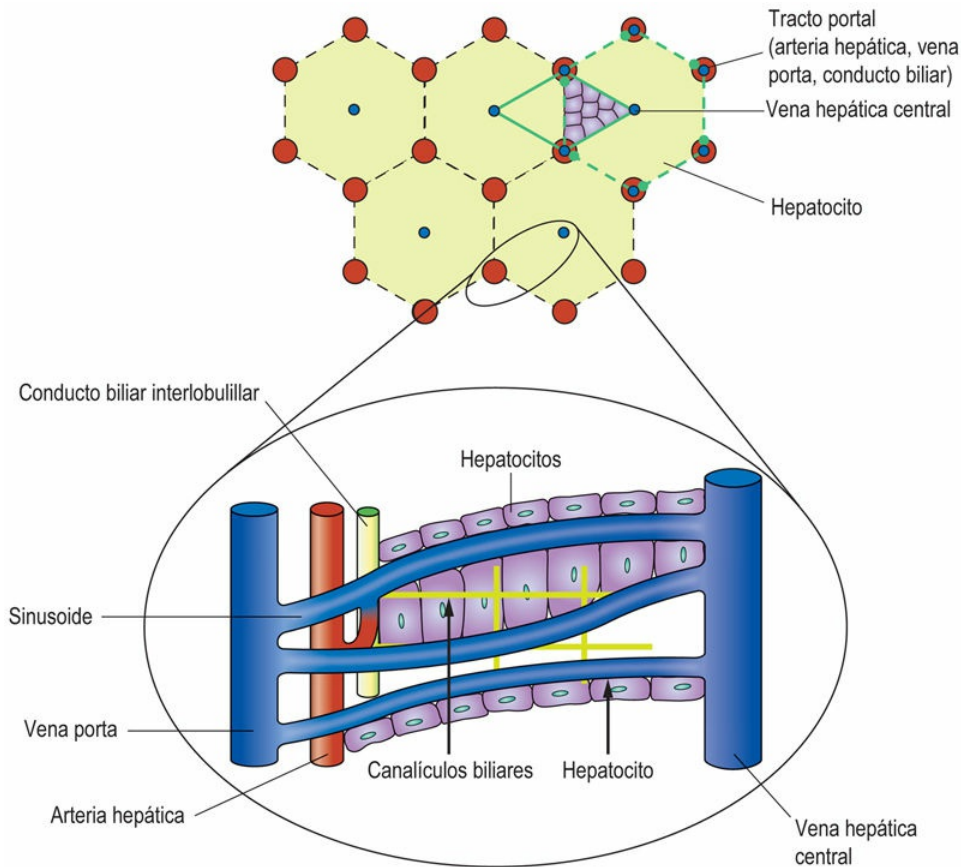


FIG. 34.2 Estructura del hígado.

Los sinusoides están recubiertos por dos tipos de células. Las primeras son **células endoteliales vasculares**, que están conectadas entre sí de manera holgada, dejando numerosos espacios. No existe membrana basal entre las células endoteliales y los hepatocitos. El segundo tipo de células sinusoidales, denominadas **células de Kupffer**, son fagocitos mononucleares; se encuentran generalmente en los espacios entre las células endoteliales adyacentes.

Estas disposiciones anatómicas facilitan el intercambio de metabolitos entre el hepatocito y el plasma, y permiten que los hepatocitos reciban irrigación arterial y que los productos excretados procedentes del metabolismo hepático destinados a la excreción biliar entren en los conductos biliares.

Hígado y metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado desempeña una función fundamental en el metabolismo de la glucosa, especialmente en el mantenimiento de la concentración circulante de glucosa

La función del hígado en el metabolismo de la glucosa (v. también [caps. 12](#) y [31](#)) depende de su capacidad para almacenar una fuente de glucosa en una forma polimerizada, como el glucógeno, y sintetizar glucosa *de novo* a partir de fuentes diferentes a los carbohidratos, fundamentalmente aminoácidos derivados del catabolismo de las proteínas del cuerpo, a través de gluconeogénesis. En ayunas, cuando se agotan los depósitos hepáticos de glucógeno, la gluconeogénesis hepática es crucial para mantener concentraciones adecuadas de glucosa en la sangre como combustible para aquellos órganos, y en particular el cerebro, que dependen obligatoriamente de la glucosa como fuente energética.

Según las condiciones metabólicas, el hígado puede captar o producir glucosa

El hígado posee glucosa-6-fosfatasa, que permite la liberación de glucosa libre a la sangre. Aunque los músculos almacenan más glucógeno que el hígado, no poseen glucosa-6-fosfatasa y, por tanto, no pueden contribuir directamente a aportar glucosa a la sangre. El riñón, por otro lado, posee la capacidad de sintetizar glucosa-6 fosfato *de novo* mediante la gluconeogénesis y posee actividad glucosa-6-fosfatasa, pero cuantitativamente contribuye mucho menos que el hígado. Además, el riñón no almacena glucógeno.

El hígado del adulto en estado de ayuno libera alrededor de 9 g de glucosa por hora a la sangre para mantener la concentración de glucosa en sangre. Los sustratos para la gluconeogénesis proceden del

lactato liberado por glucólisis en los tejidos periféricos y de la desaminación hepática de los aminoácidos (fundamentalmente alanina) generados por la proteólisis del músculo esquelético (v. [cap. 31](#)).

Hígado y metabolismo de las proteínas

La mayoría de las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado

La enfermedad hepatocelular puede alterar la síntesis de proteínas, tanto cuantitativa como cualitativamente. La **albúmina** es la proteína más abundante en la sangre y se sintetiza exclusivamente en el hígado (v. [cap. 40](#)). En la enfermedad hepática es frecuente que existan concentraciones bajas de albúmina. Sin embargo, no es un buen índice de la función de síntesis hepática porque en la enfermedad sistémica (que acompaña a menudo a las hepatopatías) está aumentada la permeabilidad endotelial vascular, lo cual permite la salida de albúmina hacia el espacio intersticial.

Un índice más preciso de la función de síntesis del hepatocito es la producción de los factores de la coagulación II, VII, IX y X

Todos los factores de la coagulación experimentan una γ -carboxilación postraduccional de residuos glutamilo específicos, lo que les permite unirse al calcio. Como grupo, su concentración funcional puede valorarse fácilmente en el laboratorio mediante la determinación del tiempo de protrombina (TP) (v. [cap. 41](#)).

El hígado también sintetiza la mayor parte de las globulinas α y β plasmáticas. Sus concentraciones plasmáticas cambian en la enfermedad hepática y en la enfermedad sistémica; en el último caso, estos cambios forman parte de la **respuesta de fase aguda**.

La respuesta a una agresión aguda se asocia con amplios cambios en la síntesis hepática de proteínas

La «respuesta de fase aguda» es un término que comprende todos los cambios sistémicos que tienen lugar en respuesta a la infección o a la inflamación (v. [cap. 40](#)). El hígado sintetiza una serie de «proteínas de

fase aguda», que se han definido como aquellas cuyas concentraciones plasmáticas varían en más de un 25% en la semana posterior al inicio de un proceso inflamatorio o infeccioso. La producción de estas proteínas es estimulada por citocinas proinflamatorias liberadas por los macrófagos y, de ellas, la interleucina-1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) tienen un papel fundamental. Las proteínas de fase aguda tienen distintas funciones. Las **proteínas de unión**, opsoninas, como la proteína C reactiva, se unen a macromoléculas liberadas por el tejido dañado o por microorganismos infecciosos y favorecen su fagocitosis (v. [cap. 43](#)). Los **factores del complemento** facilitan la fagocitosis de las moléculas extrañas. Los **inhibidores de proteasas**, como la α 1-antitripsina y la α 1-antiquimiotripsina, inhiben las enzimas proteolíticas. Estas dos últimas también favorecen el crecimiento de los fibroblastos y la producción del tejido conjuntivo necesario para reparar y curar la lesión.

Se necesita un aporte importante de aminoácidos como sustratos para este incremento de la síntesis de proteínas hepáticas y estos aminoácidos proceden de la proteólisis del músculo esquelético. El TNF y la IL-1 de nuevo están implicados al estimular la degradación de proteínas intracelulares específicas por el sistema ubiquitina-proteasoma (v. más adelante).

Degradación proteica por el sistema ubiquitina-proteasoma

La ubiquitina marca a proteínas intracelulares para la degradación proteasomal

El recambio de las proteínas hepáticas está muy regulado, lo que permite que la actividad de las vías metabólicas se adapte a circunstancias fisiológicas cambiantes. Las células de los mamíferos poseen varios sistemas proteolíticos.

Las proteínas plasmáticas y los receptores de membrana sufren un proceso de endocitosis, para luego ser hidrolizados por proteasas ácidas dentro de los lisosomas. Las proteínas intracelulares, por otro

lado, son degradadas dentro de estructuras conocidas como proteasomas por el llamado sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) (v. [cap. 22](#)). Los descubridores de la ubiquitinilación proteica obtuvieron el premio Nobel de química en 2003. El UPS es importante en la activación de la vía proinflamatoria del NFκB y la función del UPS se modifica por especies reactivas del oxígeno (v. [cap. 42](#)).

Eliminación del nitrógeno

El ciclo de la urea es esencial para la eliminación de nitrógeno generado por el metabolismo de los aminoácidos

El catabolismo de los aminoácidos genera amoníaco (NH_3) e iones amonio (NH_4^+). El amoníaco es tóxico, especialmente para el sistema nervioso central (SNC). La mayor parte del amoníaco es detoxificado en su lugar de formación, por amidación de glutamato a glutamina, que deriva principalmente del músculo y es empleada como fuente de energía por los enterocitos. El nitrógeno restante entra en la vena porta como amoníaco o como alanina, y ambos son utilizados por el hígado para la síntesis de **urea** (v. [cap. 15](#)).

La alteración de la eliminación de amoníaco causa lesión cerebral

El **ciclo de la urea** es la principal vía por la que se excreta el nitrógeno de desecho; se describe en el [capítulo 15](#). En los recién nacidos, los defectos hereditarios de cualquiera de las enzimas del ciclo de la urea dan lugar a **hiperamoniemia**, que afecta a la función cerebral causando encefalopatía. Estos problemas aparecen en las primeras 48 horas de vida e inevitablemente empeoran por alimentos ricos en proteínas como la leche.

Síntesis del grupo hemo

El grupo hemo es un componente de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos

El grupo hemo se sintetiza en la mayoría de las células del organismo. El hígado es la principal fuente no eritrocitaria de su síntesis. El grupo hemo es una porfirina, un compuesto cíclico que contiene 4 anillos pirrólicos unidos entre sí por puentes metenilo. Se sintetiza a partir de glicina y succinil-coenzima A, que se condensan para formar **5-aminolevulinato (5-ALA)**. Esta reacción está catalizada por la 5-ALA sintasa, localizada en las mitocondrias, y es la etapa limitante en la síntesis del grupo hemo. Posteriormente, en el citosol, dos moléculas de 5-ALA se condensan para formar una molécula que contiene un anillo pirrólico, el **porfobilinógeno (PBG)**. Luego, cuatro moléculas de PBG se combinan para formar un compuesto tetrapirrólico lineal que posteriormente se cicla y da lugar a uroporfirinógeno III y después a coproporfirinógeno III. Las etapas finales de la vía suceden de nuevo en las mitocondrias, donde una serie de descarboxilaciones y oxidaciones de las cadenas laterales de uroporfirinógeno III dan lugar a protoporfirina IX. En la fase final, el hierro (Fe^{2+}) es añadido por la ferroquelatasa a la protoporfirina IX para formar el grupo hemo. El grupo hemo controla la velocidad de su propia síntesis inhibiendo retroactivamente a la 5-ALA sintasa (fig. 34.3).

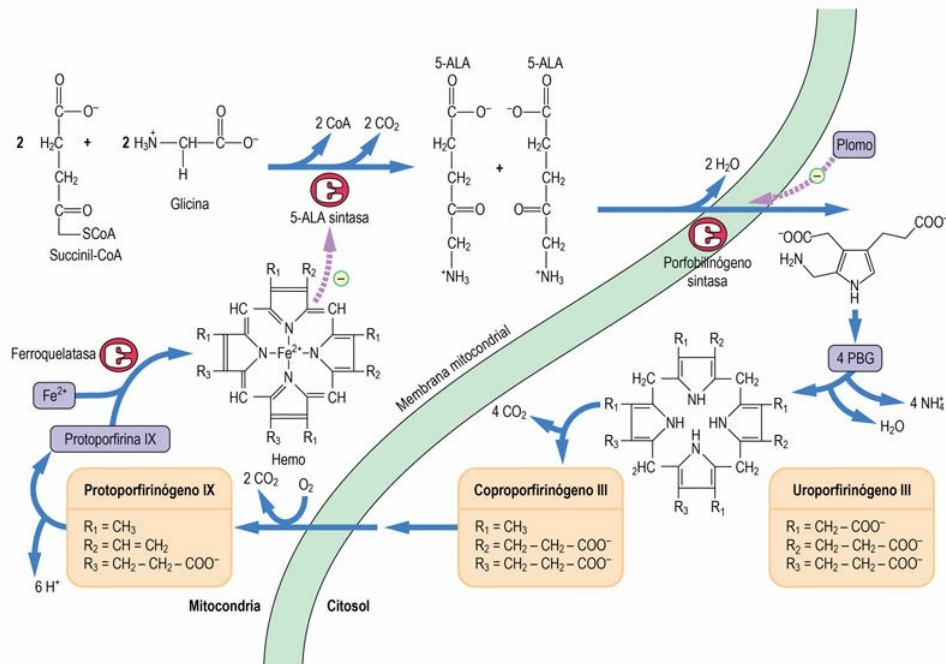


FIG. 34.3 Vía de síntesis del grupo hemo.

Parte de la vía está localizada en las mitocondrias y parte, en el citosol. ALA, 5-aminolevulinato; PBG, porfobilinógeno. La hemoglobina se trata en el [capítulo 5](#).



Conceptos avanzados

Porfirias

Los defectos en la vía de la síntesis del grupo hemo dan lugar a enfermedades infrecuentes que se denominan porfirias. Hay diversas porfirias causadas por deficiencias de diversas enzimas en la vía biosintética, empezando por la 5-ALA sintetasa y acabando por la ferroquelatasa. Las porfirias se clasifican como hepáticas o eritropoyéticas, según el principal órgano afectado.

Hay tres porfirias que se conocen como porfirias agudas y que pueden ser causa de ingreso hospitalario de urgencia por dolor abdominal (que tiene que diferenciarse de diversas causas quirúrgicas). Además, provocan síntomas neuropsiquiátricos. La **porfiria intermitente aguda (PIA)** está causada por una deficiencia de hidroximetilbilano sintasa, una enzima que convierte el PBG en un tetrapirrol lineal: en esta enfermedad, las concentraciones de 5-ALA y

de PBG aumentan en el plasma y en la orina. La **coproporfiria hereditaria** se debe a un defecto en la conversión de coproporfirinógeno III a protoporfirinógeno III (coprooxidasa). La tercera forma de porfiria aguda es la **porfiria variegata**, cuyas manifestaciones clínicas son muy similares a las de la PIA.

Otras porfirias, como la porfiria cutánea tarda, se manifiestan clínicamente como una sensibilidad de la piel a la luz (**fotosensibilidad**) que puede causar desfiguración y cicatrices. Además, la vía es inhibida por el plomo en la etapa de la porfobilinógeno sintasa.

Metabolismo de la bilirrubina

El exceso de bilirrubina causa ictericia

La bilirrubina es el producto catabólico del grupo hemo. Aproximadamente el 75% de toda la bilirrubina deriva de la degradación de la hemoglobina de los hematíes viejos, que son fagocitados por células mononucleares del bazo, la médula ósea y el hígado (células del sistema reticuloendotelial). En los adultos normales, esto da lugar a una carga diaria de 250-350 mg de bilirrubina. La estructura en anillo del grupo hemo se escinde oxidativamente para formar biliverdina por la hemooxigenasa, un citocromo P-450 (v. más adelante). A su vez, la biliverdina es reducida enzimáticamente a bilirrubina (fig. 34.4). La concentración plasmática normal de bilirrubina es inferior a 21 $\mu\text{mol/l}$ (1,2 mg/dl). Las concentraciones elevadas (más de 50 $\mu\text{mol/l}$ o 3 mg/dl) son fáciles de reconocer clínicamente, porque a esa concentración la bilirrubina proporciona un color amarillo a la piel y las conjuntivas, lo que se conoce como ictericia. La ictericia es un signo clínico importante de enfermedad hepática significativa.

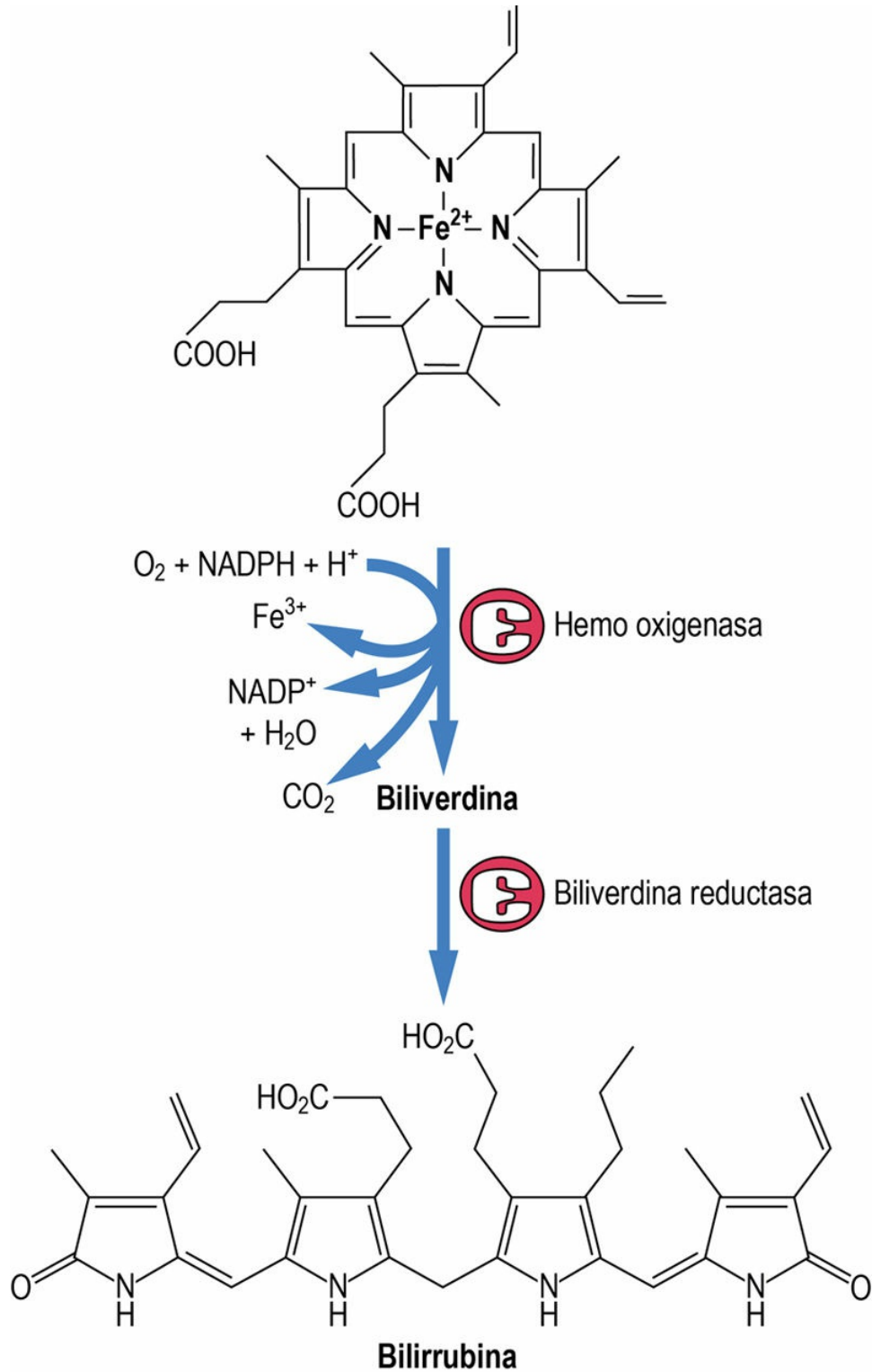


FIG. 34.4 Degradación del grupo hemo a bilirrubina.

La bilirrubina es metabolizada por los hepatocitos y

excretada en la bilis

Mientras que la biliverdina es hidrosoluble, la bilirrubina, paradójicamente, no lo es y, por tanto, debe seguir metabolizándose antes de su excreción (fig. 34.5). La bilirrubina producida por el catabolismo del grupo hemo en las células reticuloendoteliales es transportada en el plasma ligada a la albúmina. La captación hepática de bilirrubina está mediada por un transportador de membrana, que puede ser inhibido de forma competitiva por otros aniones orgánicos. La hidrofilia de la bilirrubina aumenta por esterificación, conocida normalmente como conjugación, de uno o ambos de sus ácidos carboxílicos de las cadenas laterales con ácido glucurónico, xilosa o ribosa. El diéster glucurónido es el principal conjugado y su formación es catalizada por la uridina difosfato (UDP)-glucuronil transferasa. La bilirrubina conjugada es hidrosoluble y puede ser segregada después por el hepatocito a los canalículos biliares. Si se deteriora este proceso excretor, y el paciente desarrolla ictericia, parte de la bilirrubina conjugada puede excretarse en la orina, dándole un color característicamente oscuro.

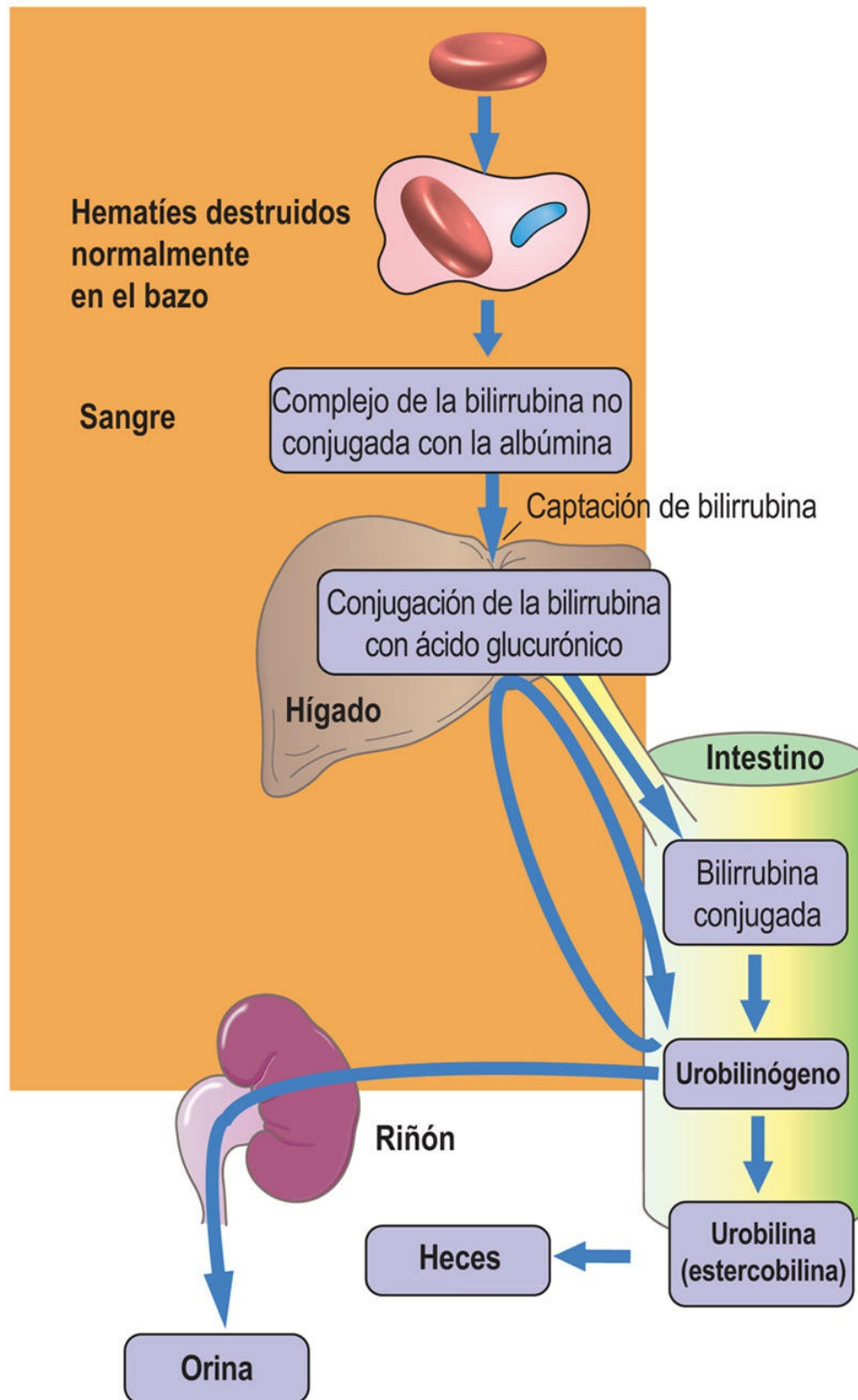


FIG. 34.5 Metabolismo normal de la bilirrubina.

La bilirrubina conjugada en el intestino es catabolizada por las

bacterias para formar estercobilinógeno, también conocido como urobilinógeno fecal, que es un compuesto incoloro. El estercobilinógeno se oxida a estercobilina (también conocida como urobilina fecal), que tiene color; la estercobilina es el principal responsable del color de las heces. Una pequeña parte de la estercobilina puede ser reabsorbida del intestino y puede ser excretada después de nuevo por el hígado o los riñones. Cuando se altera la excreción biliar de la bilirrubina conjugada por una patología que obstruya el flujo de la bilis hacia el intestino (ictericia obstructiva), no se forma estercobilinógeno/estercobilina, y las deposiciones tienen un color pálido.

Metabolismo de los ácidos biliares y del colesterol

Los ácidos biliares son elementos clave en el metabolismo de las grasas

Los ácidos biliares se sintetizan en los hepatocitos y tienen un efecto similar a un detergente en la luz intestinal al solubilizar los lípidos biliares y emulsionar la grasa de la dieta en el intestino para facilitar su digestión. El metabolismo de los ácidos biliares se describe en el [capítulo 14](#). La excreción biliar también es la única ruta por la que puede eliminarse el colesterol del cuerpo.

Metabolismo de los fármacos

La baja especificidad de sustrato de algunas enzimas hepáticas origina una amplia capacidad de metabolismo de los fármacos

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado. Entre otros efectos, este metabolismo hepático suele aumentar la hidrofilia de los fármacos y, por tanto, su capacidad de ser excretados por los riñones o la bilis. Generalmente, los metabolitos que se producen son menos activos farmacológicamente que el fármaco original; sin embargo, algunos fármacos son inactivos cuando se administran, pero se convierten en sus formas activas como resultado de su procesamiento en el hígado (profármacos). Los sistemas hepáticos metabolizadores deben ser capaces de gestionar una gama infinita de moléculas que pueden encontrarse tras la ingestión o la administración; esto se consigue porque las enzimas responsables tienen una baja especificidad de sustrato.

El metabolismo de los fármacos tiene lugar en dos fases

La fase I es la adición de un grupo polar: la polaridad del fármaco aumenta por su oxidación o hidroxilación catalizada por una familia de enzimas microsomales conocidas en conjunto como citocromo P-450 oxidasas.

La fase II es la conjugación: las enzimas citoplasmáticas conjugan los grupos funcionales introducidos en las reacciones de la primera fase, generalmente mediante glucuronidación o sulfatación, pero también mediante acetilación y metilación.

Tres de las 18 familias de genes del citocromo P-450 comparten la responsabilidad del metabolismo de los fármacos

La superfamilia del citocromo P-450 (CYP) humano consta de 18

familias y 43 subfamilias que contienen 57 genes y 59 pseudogenes. Las enzimas del citocromo P-450 son proteínas que contienen el grupo hemo y que presentan la misma localización que la NADPH:citocromo P-450 reductasa. Se encuentran en el retículo endoplásmico. La mayor parte de las actividades metabólicas asociadas con la superfamilia del citocromo P-450 tiene lugar en el hígado, pero estas enzimas también están presentes en el epitelio del intestino delgado. La secuencia de reacciones catalizadas por estas enzimas se muestra en la [figura 34.6](#). Existen 18 familias génicas de citocromo P-450, de las cuales tres, denominadas *CYP1*, *CYP2* y *CYP3*, son las responsables de la mayor parte de la fase I del metabolismo de los fármacos. De estas, *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2E1*, son las responsables de aproximadamente el 90% del metabolismo de los fármacos. De estas, *CYP3A4* es responsable de la mayoría de las transformaciones metabólicas, si bien cada vez hay más pruebas que demuestran que *CYP2B6* desempeña un papel mucho mayor en el metabolismo humano de los fármacos que lo que se pensaba antiguamente. Los fármacos suelen administrarse en forma de «cóctel» y pueden producirse interacciones farmacológicas (IF) importantes cuando se administran conjuntamente fármacos que comparten un destino metabólico de CYP común. Muchas IF son bien conocidas.

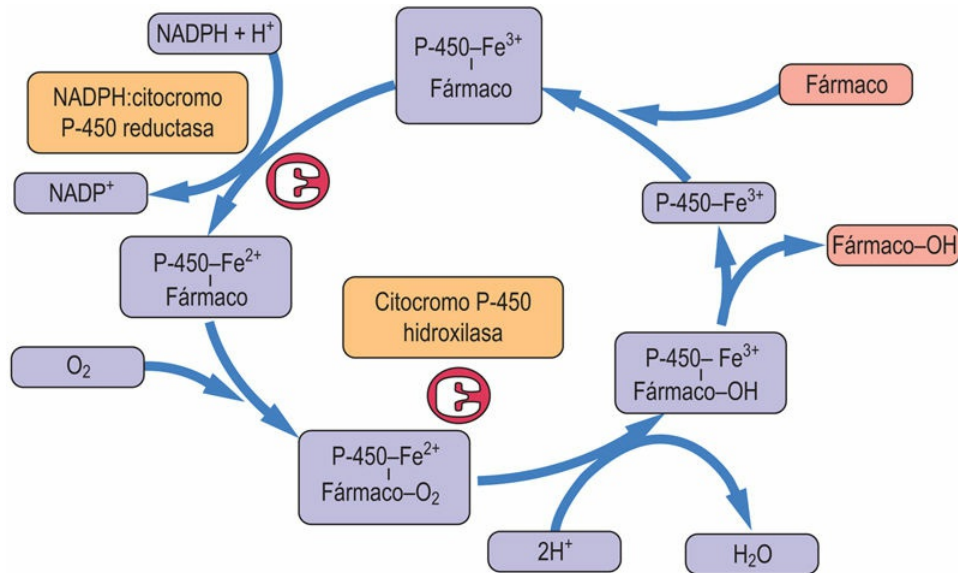


FIG. 34.6 Papel del sistema del citocromo P-450 en el metabolismo de los fármacos.

La inducción y la inhibición competitiva de las enzimas del citocromo P-450 apuntalan los mecanismos de interacción de los fármacos

La síntesis hepática de los citocromos P-450 está inducida por determinados fármacos y otros xenobióticos que aumentan la velocidad de reacciones de la fase I. Por otra parte, los fármacos que forman un complejo relativamente estable con un citocromo P-450 determinado inhiben el metabolismo de otros fármacos que normalmente son sustratos de este citocromo. Por ejemplo, el CYP1A2 metaboliza, entre otros, la cafeína y la teofilina. Puede inhibirse por el zumo de pomelo, que contiene una sustancia conocida como naringina, o por el antibiótico ciprofloxacino. Cuando una persona toma alguna de las sustancias inhibidoras, los sustratos normales para el CYP1A2 se metabolizan más lentamente y aumentan sus concentraciones plasmáticas.

La dosis del inmunosupresor ciclosporina puede tener que reducirse hasta un 75% si el paciente también está tomando el antimicótico ketoconazol (v. Wilkinson en Lecturas recomendadas) para evitar la aparición de reacciones clínicas adversas.

Los fármacos que inducen la inducción o represión de enzimas CYP3A a menudo actúan a través del mecanismo del receptor nuclear. Se combinan con receptores nucleares (p. ej., en el caso de CYP3A4, el receptor de pregnano X [PXR]), formando heterodímeros con receptores de retinoides X (v. [cap. 14](#)). Estos complejos regulan al alza la síntesis de CYP3, uniéndolo a elementos de respuesta en el promotor génico.

Polimorfismos génicos del citocromo P-450 determinan la respuesta a muchos fármacos

La variación alélica que afecta a la actividad catalítica de un citocromo P-450 afectará también a la actividad farmacológica de los fármacos. El ejemplo mejor descrito de este polimorfismo es el del citocromo P-450 CYP2D6, que se identificó inicialmente en el 5-10% de los individuos normales en los que se apreció lentitud para hidroxilar la debrisoquina, un fármaco hipotensor que actualmente se emplea poco. Sin embargo, el CYP2D6 también metaboliza un número importante de otros fármacos de uso frecuente, por lo que el «polimorfismo para la debrisoquina» sigue siendo importante clínicamente.

El antiagregante plaquetario clopidogrel se administra junto al ácido acetilsalicílico en los pacientes con arteriopatía coronaria sometidos a un procedimiento de revascularización. Sin embargo, cerca del 25% de los pacientes experimentan una respuesta antiplaquetaria subterapéutica al clopidogrel. El clopidogrel es un profármaco que sufre biotransformación hepática por el CYP2C19 en su metabolito activo. En varios estudios se ha mencionado que los portadores de la variante alélica CYP2C19 muestran una capacidad significativamente menor para transformar el clopidogrel en su metabolito activo y, por tanto, tienen un riesgo significativamente mayor de complicaciones cardiovasculares. Consecuentemente, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha modificado recientemente la información sobre la prescripción del clopidogrel para subrayar el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la respuesta clínica a este fármaco.

El genotipado de los citocromos P-450 para identificar polimorfismos génicos relevantes podría convertirse en una práctica corriente para tratar de personalizar la respuesta de un individuo a un determinado fármaco.

Hepatotoxicidad farmacológica

Los fármacos que ejercen sus efectos tóxicos sobre el hígado pueden hacerlo a través de la producción hepática de un metabolito tóxico

La lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) puede producirse en todos los individuos expuestos a una concentración suficiente de un determinado fármaco. Sin embargo, un fármaco puede ser tóxico en algunos individuos, incluso a concentraciones que normalmente son toleradas por la mayoría de los pacientes. Este fenómeno se conoce como toxicidad farmacológica idiosincrásica y puede tener una causa genética o inmunitaria. Por lo tanto, el potencial de LHIF responsable de la disfunción hepática en un individuo puede que no sea obvio si no se detectan los efectos tóxicos del fármaco, y las pruebas funcionales hepáticas bioquímicas de rutina resultan inútiles.

El paracetamol, un fármaco que se prescribe con frecuencia, es hepatotóxico a dosis excesivas

El paracetamol se utiliza como analgésico con mucha frecuencia y puede obtenerse sin receta. Si se toma a las dosis terapéuticas habituales, se elimina mediante conjugación con ácido glucurónico o sulfato, que luego es excretado por los riñones. En caso de sobredosis, sin embargo, la capacidad de estas vías de conjugación normales se sobrepasa, por lo que el paracetamol es oxidado por un citocromo P-450 hepático (CYP3A4) y se convierte en *N*-acetil benzoquinoneimina (NABQI), que puede causar una peroxidación mediada por radicales libres de los lípidos de membrana y, por tanto, lesión hepatocelular, la cual puede ser lo suficientemente grave como para producir una insuficiencia hepática fulminante y la muerte del paciente. La NABQI

puede ser detoxificada por conjugación con glutatión, pero en la sobredosis de paracetamol estas reservas de glutatión también se agotan y aparece hepatotoxicidad (fig. 34.7). Terapéuticamente, el compuesto sulfhidrilo, *N*-acetilcisteína (NAC), se emplea habitualmente como antídoto en la intoxicación por paracetamol. Promueve la detoxificación de la NABQI mediante la vía del glutatión y también depura los radicales libres. El riesgo de hepatotoxicidad se puede predecir de forma fiable por la determinación de la concentración plasmática de paracetamol en función del tiempo transcurrido desde la sobredosis, de manera que se puede administrar NAC a los pacientes con riesgo de daño hepático. Por ello, la determinación de paracetamol es uno de los análisis toxicológicos ofrecidos de urgencias por los laboratorios clínicos.

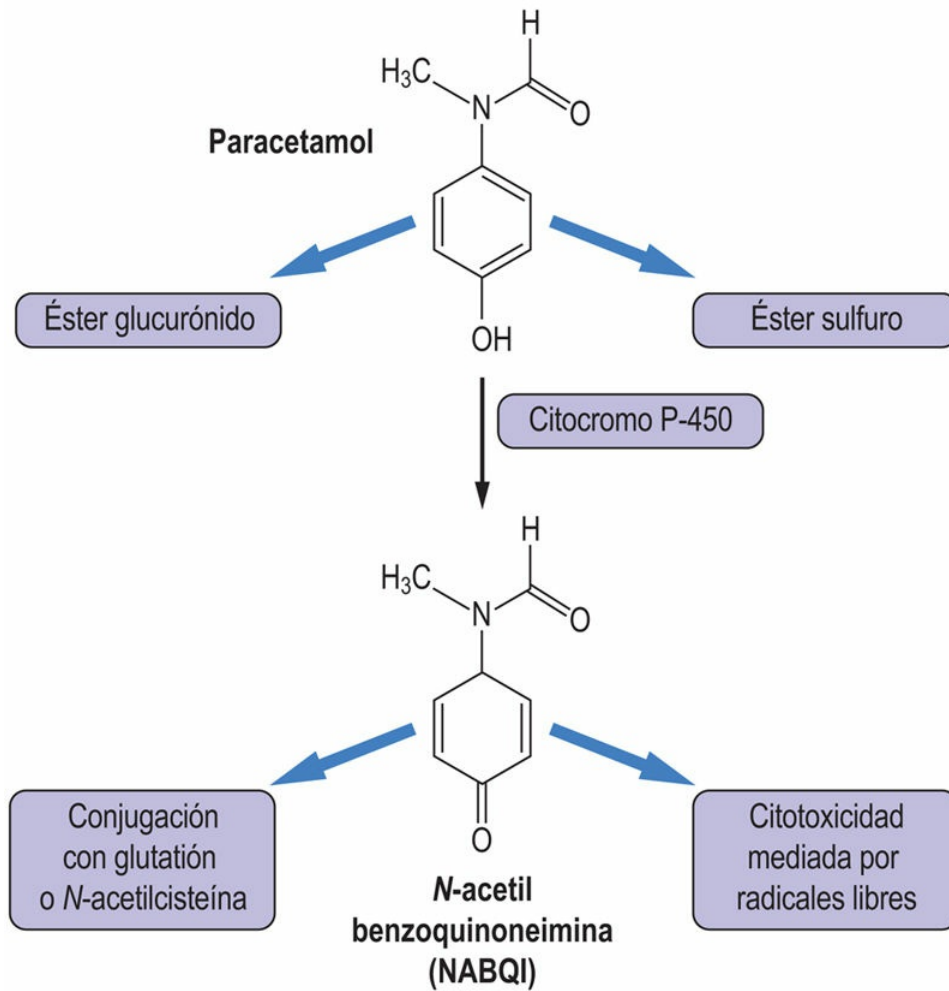


FIG. 34.7 Metabolismo del paracetamol.

Alcohol

La ingesta excesiva de alcohol es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática

La ingesta excesiva de alcohol etílico (etanol) es una causa frecuente de enfermedad hepática. El etanol puede causar un depósito de grasa excesivo en el hígado (**esteatosis alcohólica**), que puede evolucionar a **hepatitis** y finalmente a **fibrosis** (denominada **cirrosis**), que, a su vez, puede ocasionar **insuficiencia hepática**. Hay más de 25.000 muertes asociadas con enfermedad hepática al año en Estados Unidos y el 40% de ellas guarda relación con la cirrosis alcohólica (v. Donohue en Lecturas recomendadas).

El etanol se oxida en el hígado, principalmente por la alcohol deshidrogenasa (ADH), para formar acetaldehído, que a su vez es oxidado por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) a acetato. La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) es el cofactor de ambas oxidaciones y es reducida a NADH. Un citocromo P-450, el CYP2E1, también contribuye a la oxidación del etanol, pero es cuantitativamente menos importante que la vía de la ADH-ALDH. La lesión hepática en los pacientes que abusan del alcohol puede producirse por toxicidad del acetaldehído, que forma aductos de bases de Schiff con otras macromoléculas.

La oxidación del etanol altera el potencial redox del hepatocito

La oxidación del etanol aumenta la proporción entre NADH y NAD^+ en el interior de las células del parénquima hepático. El piruvato es el producto final de la glucólisis y esta vía oxidativa también reduce NAD^+ a NADH. Para permitir que la glucólisis continúe sin colapsarse, el NADH se oxida a NAD^+ a través de la reducción del piruvato a lactato, de modo que el NADH se oxida a NAD^+ . La alteración del cociente NADH/NAD^+ después del etanol favorece aún

más la reducción del piruvato a lactato y genera la posibilidad de que se desarrolle acidosis láctica. Como el piruvato es un sustrato para la gluconeogénesis hepática, también hay riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta en los alcohólicos cuando están en ayunas, ya que, debido a su deficiente estado nutricional, suelen tener pocas reservas hepáticas de glucógeno. El desplazamiento de la proporción NADH/NAD⁺ también inhibe la β -oxidación de los ácidos grasos y favorece la síntesis de triglicéridos: el exceso de triglicéridos se deposita en el hígado y se segrega al plasma como VLDL (v. Conceptos clínicos, pág. 477, [cap. 32](#)). La esteatosis hepática se puede diagnosticar fácilmente mediante ecografía del hígado cuando se observa aumento uniforme de la ecogenicidad ([fig. 34.8](#)). A menudo se asocia con elevación de las concentraciones séricas de las enzimas transaminasas que se liberan al dañarse las células del parénquima hepático.

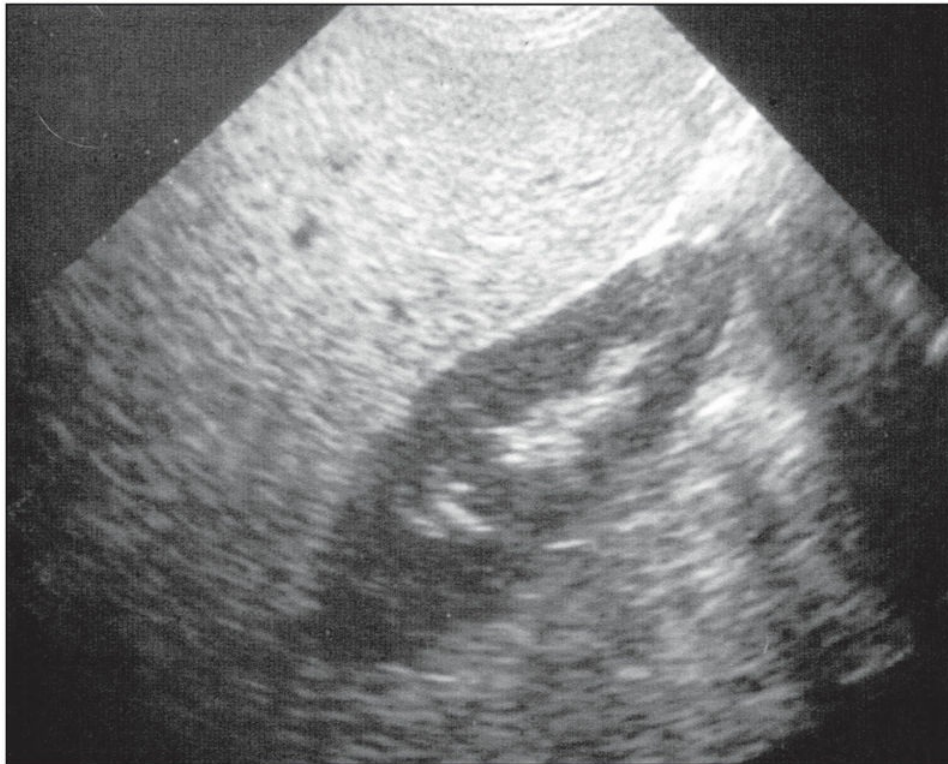


FIG. 34.8 Ecografía de un hígado que presenta esteatosis.
Cortesía del Dr. A. Bannerjee, Heart of England NHS Foundation Trust,
UK.

El consumo de etanol también afecta al sistema de ubiquitina de degradación de proteínas (v. [cap. 22](#)). El consumo crónico de alcohol disminuye la actividad del proteasoma. Esto puede desregular el sistema de señalización del hepatocito, inhibiendo el sistema cinasa Janus/transductor de la señal y activador de la transcripción (JAK-STAT, *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription*), que participa en la respuesta de fase aguda, la defensa antiviral y la reparación hepática (v. [cap. 25](#)). La inhibición de la actividad proteasómica puede conducir también a un aumento de la apoptosis (v. [cap. 28](#)), una característica de la **hepatopatía alcohólica (HA)**. La disminución de la actividad proteasómica inducida por el etanol previene la degradación de CYP2E1, que participa en las reacciones de peroxidación; esto aumenta el estrés oxidativo y puede ser otro factor contribuyente de la HA.

Por último, la disminución de la actividad proteasómica inducida por el alcohol puede conducir a la acumulación de proteínas en el hígado, lo que a su vez provoca aumento de tamaño del hígado (hepatomegalia; frecuente en la HA). Otros fenómenos inducidos por el etanol son el aumento de la secreción de quimiocinas (como IL-8 y proteína de quimioatracción de monocitos-1 [MCP-1]; v. [cap. 33](#)) por los hepatocitos, lo que da lugar a infiltración hepática por neutrófilos.

Los síntomas de intolerancia al alcohol se aprovechan para reforzar la abstinencia

Tanto la alcohol deshidrogenasa (ADH) como la ALDH están sujetas a polimorfismos genéticos, que se han investigado como una posible base genética de la susceptibilidad al alcoholismo y a la hepatopatía alcohólica. La posesión del alelo ALDH2², que codifica una enzima con una actividad catalítica reducida, da lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de acetaldehído después de la ingesta de alcohol. Esto causa al individuo una experiencia desagradable de rubefacción y sudoración, que no anima a abusar del alcohol. El disulfiram, un fármaco que inhibe la ALDH, también causa estos síntomas cuando se toma alcohol, y se puede administrar para

reforzar la abstinencia del alcohol.



Conceptos clínicos

Mujer de 22 años con sobredosis de paracetamol

Una mujer de 22 años de edad fue ingresada en el hospital en estado de semiinconsciencia. La habían encontrado junto con una nota de suicidio y envases vacíos de paracetamol. Los análisis revelaron lo siguiente: aspartato aminotransferasa (AST), 5.500 U/l; fosfatasa alcalina, 125 U/l; bilirrubina, 70 $\mu\text{mol/l}$ (4,1 mg/dl); tiempo de protrombina, 120 s (intervalo de referencia, 10-15 s); creatinina, 350 $\mu\text{mol/l}$ (4,0 mg/dl) (intervalo de referencia, 44-80 $\mu\text{mol/l}$ [0,50-0,90 mg/dl]); glucemia, 2,6 mmol/l (47 mg/dl) (intervalo de referencia, 4,0-6,0 mmol/l [72-109 mg/dl]), y pH sanguíneo, 7,1 (intervalo de referencia 7,35-7,45; esto es igual a 80 nmol/l H^+ con intervalo de referencia de 35-45 nmol/l). No se encontró paracetamol en el plasma.

Comentario

La paciente tenía una insuficiencia hepática aguda, causada muy probablemente por una intoxicación por paracetamol. El paracetamol en la sangre puede ser indetectable si la paciente recibe atención médica por primera vez transcurridas más de 24 horas después de una sobredosis. El daño hepatocelular empeora durante las primeras 72 horas, pero puede mejorar espontáneamente a partir de entonces debido a la regeneración de los hepatocitos. Sin embargo, en pacientes con acidosis metabólica (pH <7,35 o H^+ >45 nmol/l, después de la fluidoterapia de reanimación), aumento notorio del tiempo de protrombina (>100 segundos) o creatinina sérica >300 $\mu\text{mol/l}$ (3,4 mg/dl), la mortalidad oscila en torno al 90% y puede ser necesario un trasplante hepático. Para los valores de los intervalos de referencia véase la tabla 34.2 y el Apéndice 1.

Tabla 34.2

Pruebas de laboratorio usadas en el diagnóstico diferencial de la ictericia

Prueba	Prehepática	Intrahepática	Posthepática
Bilirrubina	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Bilirrubina conjugada	Ausente	Aumentada	Aumentada
AST y ALT	Normal	Aumentada	Normal
Fosfatasa alcalina (ALP)	Normal	Normal	Aumentada
Bilirrubina urinaria	Ausente	Presente	Presente
Urobilinógeno urinario	Presente	Presente	Ausente

Los valores de los intervalos de referencia de las pruebas de la función hepática son los siguientes: aspartato aminotransferasa (AST), varones 15-40 U/l, mujeres 13-35 U/l; alanina aminotransferasa (ALT), varones 10-40 U/l, mujeres 7-35 U/l; fosfatasa alcalina (ALP), 50-140 U/l (la concentración de fosfatasa alcalina es mayor de forma fisiológica en niños y adolescentes); bilirrubina, 3-16 $\mu\text{mol/l}$ (0,18-0,94 mg/dl); γ -glutamil transpeptidasa (GGT), varones <90 U/l, mujeres <50 U/l.

Farmacogenómica

La respuesta a un fármaco determinado está influenciada por las propiedades cinéticas del fármaco (farmacocinética) y por sus efectos (farmacodinamia)

La respuesta individual al fármaco puede estar influenciada por genes que codifican las enzimas que metabolizan los fármacos, los receptores y los transportadores. Cualquier variabilidad en estos genes puede ocasionar diferencias interindividuales en la respuesta al fármaco.

La eficacia y la seguridad de la terapia farmacológica, en particular en pacientes de edad avanzada o con patologías renales o hepáticas, y en pacientes cuya capacidad metabólica está reducida, son un gran problema en la actualidad. Aproximadamente un 3% de los ingresos hospitalarios en Estados Unidos están vinculados a interacciones farmacológicas, y un estudio holandés señalaba valores de hasta el 8,4%. En Estados Unidos, hay 2 millones de casos de reacciones farmacológicas adversas al año, que provocan 100.000 muertes. Esto, combinado con el hecho de que la mayoría de los fármacos solo son eficaces en el 25-60% de los pacientes en los que se prescriben, hace absolutamente necesaria la investigación sobre la respuesta individual a fármacos.

La farmacogenómica estudia los efectos de la heterogeneidad genética sobre la respuesta a los fármacos

Ya que el hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los fármacos, la farmacogenómica de algunas enzimas hepáticas que metabolizan fármacos, especialmente las citocromo P-450 oxidases, es sumamente relevante desde el punto de vista clínico. El CYP2D6 es responsable del metabolismo de más de 100 fármacos, y un polimorfismo de esta enzima es responsable de la variación bien

establecida en el metabolismo de la debrisoquina, mencionada anteriormente. Los pacientes se clasifican como metabolizadores de debrisoquina ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos. Existe un *locus* genético para CYP2D6, y los individuos pueden tener dos, uno o ningún alelo funcional, lo que corresponde a metabolizadores rápidos, intermedios o lentos, respectivamente: la multiplicación génica puede dar lugar a tres alelos funcionales y el fenotipo de metabolizador ultrarrápido. Se ha identificado el 75% de las variantes alélicas de CYP2D6 y las técnicas farmacogenéticas pueden identificar el fenotipo metabolizador y, por tanto, predecir la respuesta clínica al tratamiento. Aunque la debrisoquina actualmente está obsoleta, el polimorfismo CYP2D6 es relevante para algunos fármacos que se utilizan en la práctica cardiológica y psiquiátrica. Por ejemplo, los metabolizadores lentos tienen más probabilidades que los otros individuos de presentar toxicidad farmacológica y menos probabilidades de beneficiarse del analgésico codeína, un profármaco que es metabolizado por CYP2D6 a morfina, el fármaco activo. Un polimorfismo de CYP2C19, que también da lugar a fenotipos metabolizadores rápidos y lentos, afecta al metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones, que se emplean en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y a la eficacia del tratamiento (v. [cap. 4](#)).

Pruebas bioquímicas de función hepática

Los laboratorios clínicos ofrecen una serie de determinaciones bioquímicas en muestras de suero o plasma (v. [tabla 34.2](#)). Este grupo de pruebas se denomina habitualmente, aunque de forma incorrecta, pruebas «funcionales» hepáticas. Aunque las actividades plasmáticas de las enzimas hepáticas son marcadores de hepatopatía, no reflejan con exactitud la función del hígado. La síntesis de protrombina, valorada mediante el tiempo de protrombina (TP), constituye un mejor indicador de la función hepática de síntesis.

En general, las pruebas incluyen las siguientes determinaciones:

- Bilirrubina.
- Albúmina.
- Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).
- Fosfatasa alcalina (ALP).
- γ -glutamil transferasa (γ GT).

Transaminasas

Las transaminasas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), están implicadas en la interconversión de aminoácidos y cetoácidos y, por tanto, se requieren para el metabolismo del nitrógeno y de los hidratos de carbono (v. [cap. 15](#)). Ambas transaminasas están localizadas en las mitocondrias; la ALT se encuentra también en el citoplasma. La actividad sérica de ALT y AST aumenta en la enfermedad hepática (la ALT es la determinación más sensible debido a su localización citoplásmica).

Tiempo de protrombina

En las hepatopatías probablemente se vean afectadas las funciones de

síntesis de los hepatocitos, de manera que sería de esperar que el paciente mostrase una prolongación del tiempo de protrombina (v. [cap. 41](#)) y una concentración sérica de albúmina baja.

Fosfatasa alcalina (ALP)

La ALP se sintetiza en el tracto biliar y en el hueso, y en la placenta durante el embarazo, pero estos tejidos contienen isoenzimas diferentes de ALP. El origen de la ALP se puede determinar a partir del patrón de isoenzimas. De forma alternativa, se puede determinar la actividad plasmática de otra enzima, como la γ -glutamil transpeptidasa (GGT), que también se origina en el tracto biliar, y usarla para confirmar el origen hepático de la elevación de la actividad de la ALP sérica.



Conceptos clínicos

Varón de 45 años aparentemente sano con transaminasas anormales

Un empresario de 45 años se sometió a una revisión médica de control y se observó que su hígado estaba ligeramente aumentado de tamaño. Las pruebas revelaron lo siguiente: bilirrubina, 15 $\mu\text{mol/l}$ (0,9 mg/dl); AST, 434 U/l; ALT, 198 U/l; fosfatasa alcalina, 300 U/l; γ -glutamil transpeptidasa (GGT) 950 U/l, y albúmina, 40 g/l (4 g/dl). Parecía encontrarse perfectamente bien.

Comentario

El paciente padece una hepatopatía asintomática. Las pruebas bioquímicas muestran indicios de daño hepatocelular, que puede deberse a una ingesta excesiva de alcohol, en cuyo caso puede haber un aumento del tamaño de los hematíes (macrocitosis) y un incremento de la concentración sérica de ácido úrico. Puede que los pacientes nieguen el consumo de alcohol. No obstante, la **hepatopatía grasa no alcohólica** (HGNA) se considera cada vez más una causa de anomalías aisladas en las concentraciones séricas de transaminasas.

La HGNA ocurre en el 40% de los pacientes con el denominado síndrome metabólico, en el cual el sobrepeso central se debe a la acumulación de grasa visceral, que conduce a un aumento de la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y esteatosis hepática. Esta última, al igual que la hepatopatía inducida por alcohol, puede acabar en cirrosis. Se puede calcular el riesgo de fibrosis a partir de una amplia gama de parámetros de laboratorio, y los de riesgo más alto puede someterse a una prueba de barrido hepático especializada (*fibroscan*) con el objetivo de identificar cambios fibróticos de manera no invasiva. No obstante, puede ser necesario realizar una biopsia con aguja del hígado para establecer el diagnóstico. Otras causas, como una infección vírica crónica del hígado o una hepatitis crónica activa autoinmunitaria, se pueden detectar mediante análisis de sangre. Para los valores de los intervalos de referencia, véase la tabla 35.2.

Clasificación de las enfermedades hepáticas

Enfermedad hepatocelular

La enfermedad inflamatoria del hígado se denomina **hepatitis** y puede ser de duración breve (aguda) o larga (crónica). Las infecciones víricas, especialmente las hepatitis A y E, son causas infecciosas frecuentes de hepatitis aguda, mientras que el alcohol y el paracetamol son las causas toxicológicas más frecuentes, y en la actualidad el síndrome metabólico es una causa sumamente frecuente. La hepatitis crónica, que se define como la inflamación persistente durante más de 6 meses, también puede estar causada por los virus de la hepatitis B y C, el alcohol y enfermedades inmunitarias en las que el organismo produce anticuerpos contra sus propios tejidos (enfermedades autoinmunitarias; v. [cap. 43](#)). La **cirrosis** es resultado de una hepatitis crónica y se caracteriza microscópicamente por fibrosis de los lóbulos hepáticos. El término **insuficiencia hepática** hace referencia a un cuadro clínico en el que la función bioquímica del hígado está afectada de forma grave y potencialmente mortal.

Enfermedad colestásica

Colestasis es el término clínico que se da a la **obstrucción biliar**, que puede ocurrir en los conductos biliares pequeños del propio hígado o en los conductos extrahepáticos más grandes. Las pruebas bioquímicas no permiten diferenciar entre estas dos posibilidades, que generalmente tienen causas completamente distintas; las pruebas de imagen como la ecografía son de más ayuda.

Ictericia

La ictericia puede ser prehepática, posthepática o

intrahepática

La ictericia es obvia clínicamente cuando las concentraciones plasmáticas de bilirrubina superan los 50 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl). La hiperbilirrubinemia aparece cuando hay un desequilibrio entre su producción y su excreción. Las causas de ictericia (tabla 34.3) se clasifican convencionalmente en:

- **Prehepática:** aumento de la producción de bilirrubina o deterioro en la captación hepática de bilirrubina (fig. 34.9).
- **Intrahepática:** alteración del metabolismo hepático o de la secreción hepática de bilirrubina (fig. 34.10).
- **Posthepática:** obstrucción a la excreción biliar (fig. 34.11 y cuadro de la pág. 519).

Tabla 34.3

Causas de ictericia

Tipo	Causa	Ejemplo clínico	Frecuencia	
Prehepática	Hemólisis	Autoinmunitaria	Infrecuente	
		Hemoglobina anormal	Depende de la región	
Intrahepática	Infección	Hepatitis A, B, C	Frecuente/muy frecuente	
	Producto químico/fármaco	Paracetamol	Frecuente	
		Alcohol	Frecuente	
	Errores genéticos: metabolismo de la bilirrubina	Síndrome de Gilbert	1 de cada 20	
			Síndrome de Crigler-Najjar	Muy infrecuente
			Síndrome de Dubin-Johnson	Muy infrecuente
		Síndrome de Rotor	Muy infrecuente	
	Errores genéticos: síntesis de proteínas específicas	Enfermedad de Wilson	1 de cada 200.000	
			α_1 -antitripsina	1 de cada 1.000 con genotipo
	Autoinmunitaria	Hepatitis crónica activa	Infrecuente/excepcional	
Neonatal	Fisiológica	Muy frecuente		
Posthepática	Obstrucción de conductos biliares intrahepáticos	Fármacos	Frecuente	
		Cirrosis biliar	Infrecuente	

	primaria	
	Colangitis	Frecuente
Obstrucción de conductos biliares extrahepáticos	Litiasis biliar	Muy frecuente
	Tumor pancreático	Infrecuente
	Colangiocarcinoma	Excepcional

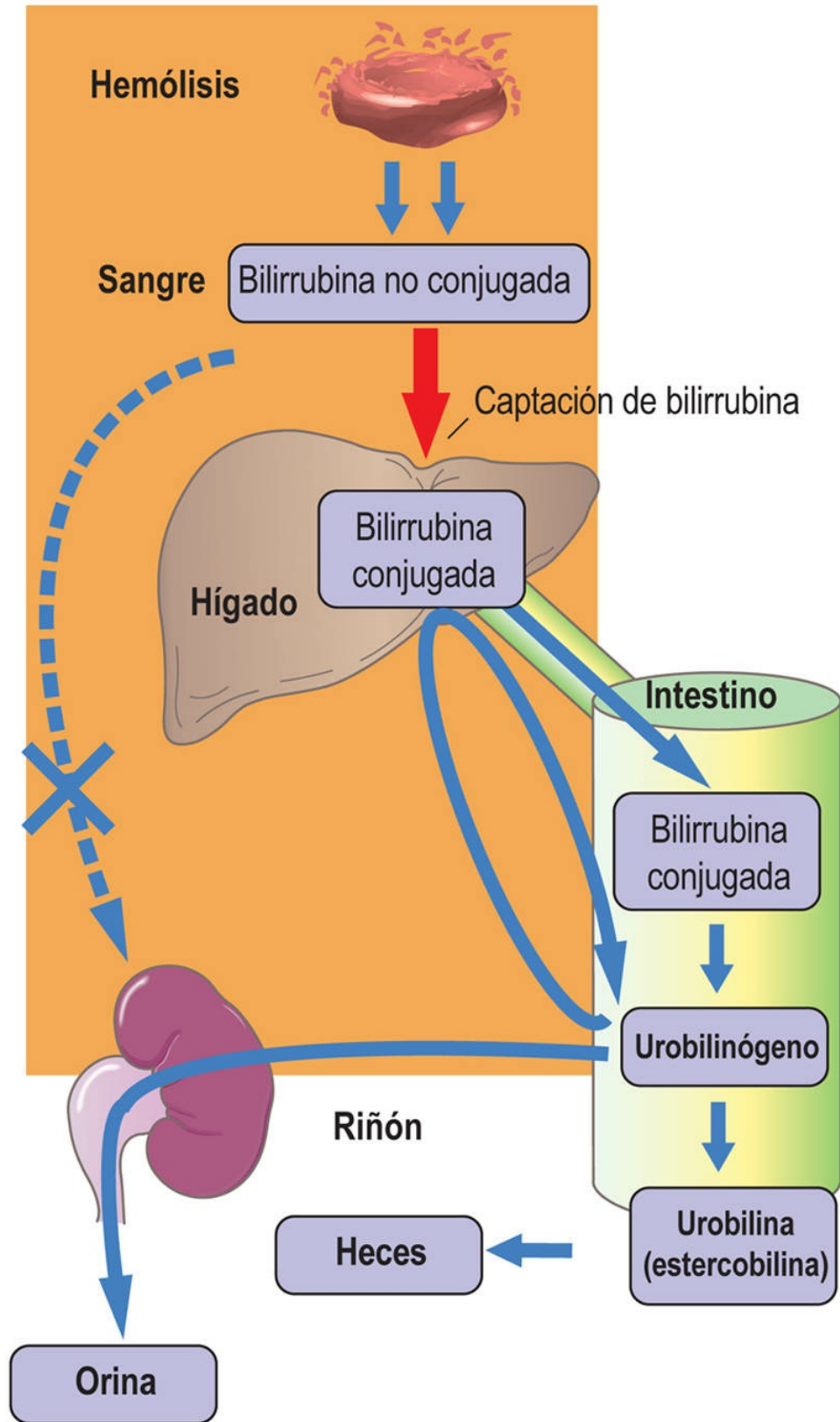


FIG. 34.9 Ictericia prehepática (hemolítica).
Existe un aumento de la concentración plasmática de bilirrubina total

debido al exceso de la fracción no conjugada (v. también [tabla 34.2](#)). Hay un aumento de bilirrubina en orina, ya que la bilirrubina no conjugada es insoluble en agua. El urobilinógeno en orina está aumentado.

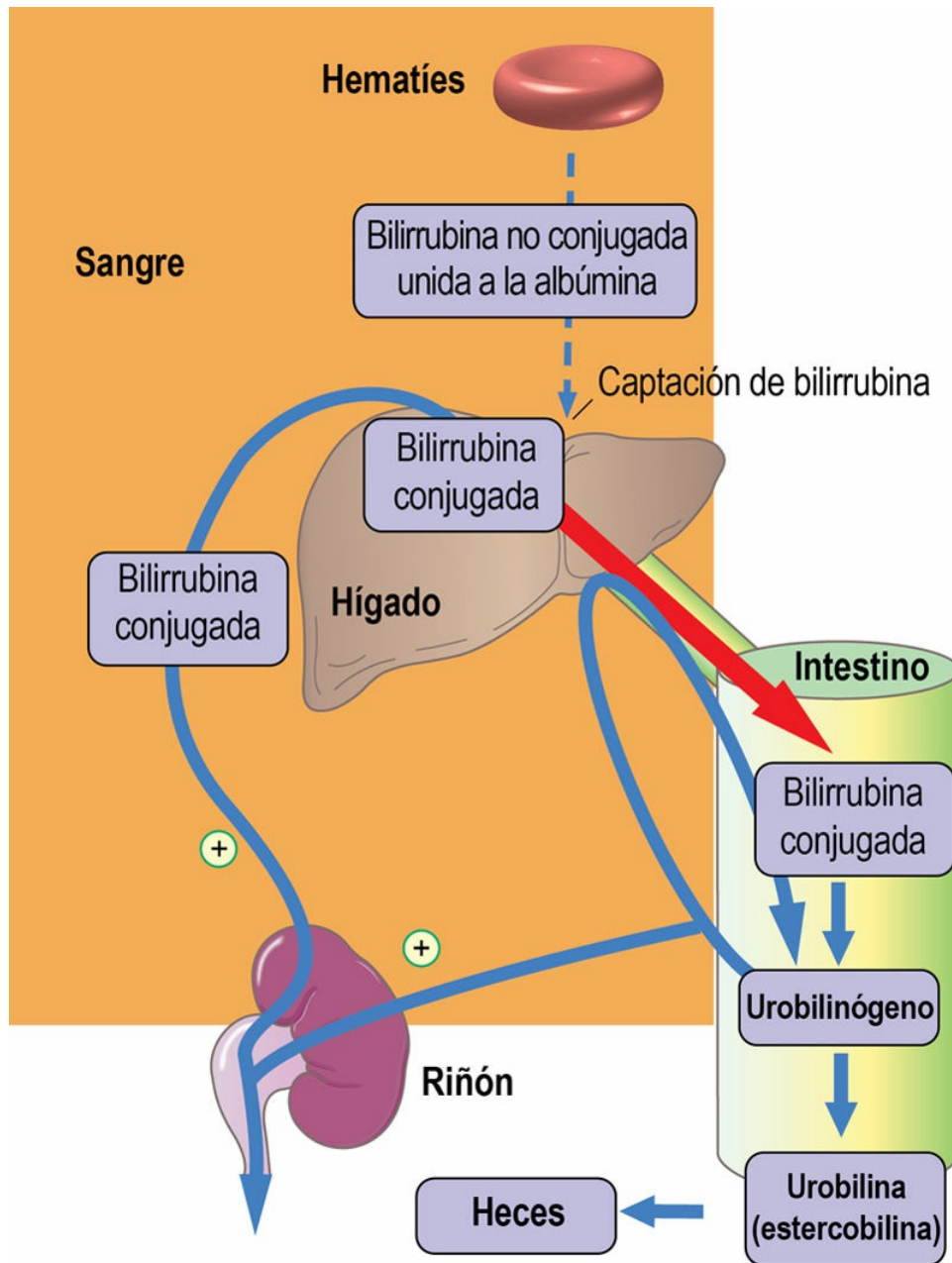


FIG. 34.10 Ictericia intrahepática.

Hay un aumento de la bilirrubina plasmática debido a un incremento de la fracción conjugada. La actividad enzimática sérica aumentada significa que existe daño hepático (v. también [tabla 34.2](#)). El

urobilinógeno en orina está aumentado.

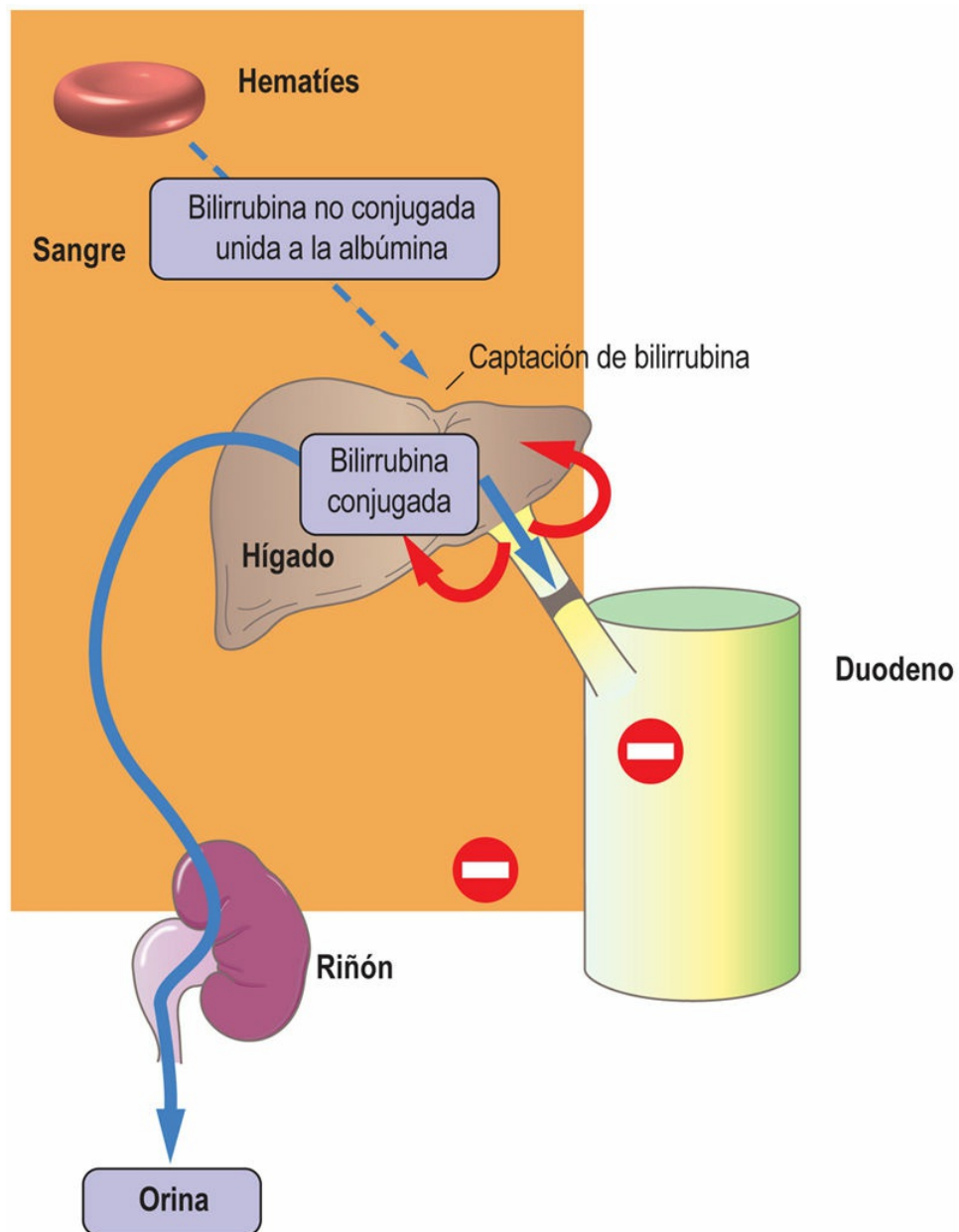


FIG. 34.11 Ictericia posthepática.

La bilirrubina en plasma y orina está elevada debido a un incremento de la fracción conjugada. La obstrucción del conducto biliar no permite el paso de bilis al intestino. Es característico que las heces presenten un color pálido y el urobilinógeno está ausente en la orina (v. también la 34.2).

La hiperbilirrubinemia prehepática se debe a la producción excesiva de bilirrubina como resultado de hemólisis o de una alteración genética en la captación hepática de bilirrubina no conjugada

La hemólisis suele ser el resultado de una enfermedad inmunitaria, la presencia de hematíes estructuralmente anormales o la degradación de sangre extravasada. La hemólisis intravascular libera hemoglobina al plasma, donde es oxidada a metahemoglobina (v. [cap. 5](#)) o forma complejos con haptoglobina. Con más frecuencia, los hematíes son hemolizados extravascularmente, dentro de los fagocitos, y la hemoglobina se convierte en bilirrubina; es una bilirrubina **no conjugada**. La bilirrubina conjugada y la no conjugada pueden diferenciarse en el laboratorio y pasan a denominarse bilirrubina directa e indirecta.

La ictericia intrahepática refleja una disfunción generalizada del hepatocito

En este estado, la hiperbilirrubinemia suele acompañarse de otras alteraciones en los marcadores bioquímicos de la función hepatocelular.

En los recién nacidos, la ictericia transitoria es frecuente, especialmente en los lactantes prematuros, y se debe a inmadurez de las enzimas que intervienen en la conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina no conjugada es tóxica para el cerebro inmaduro y causa una enfermedad denominada **encefalopatía bilirrubínica (kernícterus)**. Si se considera que las concentraciones plasmáticas de bilirrubina son demasiado altas, es necesaria la fototerapia con luz azul-blanca, que isomeriza la bilirrubina para formar pigmentos más solubles que podrían excretarse en la orina, o la exanguinotransfusión para eliminar el exceso de bilirrubina y evitar la aparición de encefalopatía bilirrubínica.

La ictericia posthepática está causada por obstrucción del árbol biliar

En la ictericia posthepática, la bilirrubina plasmática está conjugada y otros metabolitos biliares, como los ácidos biliares, se acumulan en el plasma. Se caracteriza por heces de color pálido, debido a la ausencia de bilirrubina y urobilina fecales, y orina oscura como resultado de la presencia de bilirrubina conjugada hidrosoluble. En la obstrucción completa no hay urobilinógeno ni urobilina en la orina porque no hay conversión intestinal de la bilirrubina en urobilinógeno/urobilina, y de esta forma no hay excreción renal de urobilinógeno/urobilina reabsorbidos.



Conceptos clínicos

Recién nacido de 3 días de vida que desarrolla ictericia: importancia de la ictericia neonatal

Un recién nacido a término normal desarrolló ictericia el tercer día de vida, con un valor de bilirrubina de 150 $\mu\text{mol/l}$ (8,8 mg/dl), con predominio de la forma indirecta. Por lo demás, el niño estaba bien.

Comentario

Aproximadamente un 50% de los recién nacidos normales desarrollan ictericia durante las primeras 48 horas de vida. Esta ictericia fisiológica está causada por insuficiencia transitoria en la conjugación de la bilirrubina y se resuelve en los primeros 10 días. La hiperbilirrubinemia es de naturaleza no conjugada; si es grave, puede precisar fototerapia (luz ultravioleta para la fotoisomerización de la bilirrubina en una forma no tóxica) o exanguinotransfusión para evitar el daño cerebral (encefalopatía bilirrubínica). Los hematomas debidos al parto, la infección o una ingesta escasa de líquidos son factores que pueden potenciar la hiperbilirrubinemia. La ictericia en las primeras 24 horas de vida no es normal y requiere estudio para descartar hemólisis, al igual que la ictericia que se presenta más tarde, después de los 10 días de vida, o que persiste. Esto nunca es normal y probablemente indica la existencia de un error congénito del metabolismo o de defectos estructurales de los conductos biliares.



Conceptos clínicos

Varón de 65 años con ictericia y sin síntomas abdominales: importancia de la ictericia en el adulto

Un varón de 65 años de edad ingresó en el hospital por una ictericia. No tenía dolor abdominal, pero había notado que la orina era oscura y las heces, pálidas. Las pruebas de función hepática mostraron lo siguiente: bilirrubina, 230 $\mu\text{mol/l}$ (13,5 mg/dl); AST, 32 U/l, y fosfatasa alcalina, 550 U/l. La tira reactiva en orina reveló la presencia de bilirrubina, pero no de urobilina.

Comentario

El paciente tenía una historia característica de ictericia obstructiva. El aumento de las cifras de fosfatasa alcalina y la normalidad de las de AST eran compatibles con esto, y la ausencia de urobilina en la orina indicaba que había una obstrucción de la vía biliar. Es importante realizar pruebas de imagen del hígado para encontrar el lugar de la obstrucción; la ausencia de dolor sugería que la causa no era una litiasis biliar. La ecografía mostró una dilatación del colédoco y la tomografía computarizada confirmó la presencia de una masa sólida en el páncreas con probables depósitos metastásicos en el hígado y adenopatías paraaórticas. Es un cáncer de páncreas y, como el tumor puede originarse en el cuerpo de páncreas sin obstruir inicialmente el drenaje biliar, puede pasar clínicamente inadvertido y metastatizar antes de que aparezcan los síntomas. Para valores de referencia, véase la tabla 34.2.

Genómica de la enfermedad hepática

Algunas enfermedades hepáticas se deben a trastornos génicos únicos y existen técnicas genéticas que pueden identificar a aquellos individuos con propensión a presentar una enfermedad o confirmar el diagnóstico en los individuos afectados.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genéticamente determinada del metabolismo del hierro

La **hemocromatosis** es la enfermedad hereditaria más frecuente en personas del norte de Europa. Aunque son varias las mutaciones que pueden dar lugar al fenotipo clínico de la hemocromatosis, la que se observa con más frecuencia se sitúa en el gen *HFE* que conduce a una sustitución p.Cys282Tyr. Esta mutación está presente aproximadamente en el 10% de las personas del norte de Europa y, así, 1 de cada 100 serían homocigotos y podrían desarrollar una sobrecarga de hierro. Otros factores, tanto ambientales como genéticos, desempeñan un papel para determinar si los homocigotos *HFE* desarrollan o no realmente hemocromatosis clínica. Las mutaciones en el gen *HFE* y en algunos otros pueden alterar la síntesis de hepcidina, la cual conduce a su vez a una expresión excesiva de ferroportina en la superficie de las células intestinales y los macrófagos, y a un aumento de la eliminación de hierro. El aumento del hierro en el plasma se deposita en las células hepáticas, pancreáticas, endocrinas y cardíacas provocando daños parenquimatosos, ya que el hierro cataliza la producción de especies reactivas del oxígeno. Los pacientes pueden desarrollar disfunción multiorgánica, como cirrosis hepática.

La enfermedad de Wilson es un cuadro que se asocia a afectación hepática y del SNC; se debe a un depósito tisular anormal de cobre

La **enfermedad de Wilson** es un cuadro monogénico con una herencia

autosómica recesiva. El gen responsable *ATP7B* codifica una ATPasa de tipo P que transporta el cobre. Se han identificado más de 500 mutaciones del *ATP7B*. La enfermedad se asocia a daños hepáticos y del SNC.

La cifra de prevalencia de 1:30.000 ampliamente citada para la enfermedad de Wilson, con una frecuencia de portadores de la mutación del *ATP7B* estimada de 1:90, se calculó antes de que se identificase la responsabilidad de dicho gen. Estudios más recientes sugieren una prevalencia considerablemente mayor de 1:1.500-1:3.000 basada en las mediciones de la **ceruloplasmina plasmática**, una proteína plasmática que contiene cobre.

El aumento de las concentraciones intracelulares de cobre conduce a estrés oxidativo y formación de radicales libres, así como a disfunción mitocondrial independiente del estrés oxidativo. Los efectos combinados dan lugar a la muerte celular en los tejidos hepático y cerebral, así como en otros órganos.

El déficit de α_1 -antitripsina se manifiesta en la lactancia en forma de afectación hepática o en la edad adulta como afectación pulmonar

La α_1 -antitripsina es un miembro de la familia serpina de los inhibidores de serina proteasas y, contrariamente a su nombre, su diana fundamental es la elastasa derivada de los macrófagos. La **deficiencia genética de α_1 -antitripsina** se manifiesta en la lactancia en forma de afectación hepática o en la edad adulta en forma de afectación pulmonar secundaria a destrucción tisular mediada por la elastasa, con afectación pulmonar de inicio precoz y cirrosis hepática.

Existen varias isoformas de α_1 -antitripsina como resultado de la variación de alelos del gen *AA1T*: la isoforma normal se conoce como M y las dos isoformas defectuosas más frecuentes son la S y la Z; el alelo *null* no produce α_1 -antitripsina.

Se han descrito más de 90 variantes alélicas del gen *AA1T*, en el denominado *locus* inhibidor de la proteinasa (Pi), la mayoría de las cuales no afectan a las concentraciones plasmáticas o a la actividad de

AA1T. Las variantes fenotípicas de *AA1T* se describieron inicialmente por su movilidad relativa en la electroforesis, y la variante más frecuente, M, tiene una movilidad media. Las variantes Z y S se asocian con más frecuencia a deficiencia de *AA1T*, y ambas se deben a mutaciones puntuales que también pueden detectarse mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa.

El cáncer de hígado se asocia a concentraciones plasmáticas de α -fetoproteína particularmente elevadas

La α -fetoproteína (AFP) y la albúmina comparten una homología de secuencia considerable y parecen haber evolucionado por reduplicación de un gen ancestral único. En el feto, la AFP parece desempeñar funciones fisiológicas similares a las que realiza la albúmina en el adulto; además, hacia el final del primer año de vida, la AFP en el plasma está completamente sustituida por la albúmina. La AFP vuelve a sintetizarse durante la regeneración y la proliferación hepática; así pues, sus concentraciones plasmáticas aumentan en el cáncer de hígado.

Hay una serie de trastornos genéticos que alteran la conjugación o la secreción de la bilirrubina

El **síndrome de Gilbert**, que afecta al 5% de la población, causa una hiperbilirrubinemia no conjugada leve que es inocua y asintomática. Se debe a un polimorfismo dinucleótido en el promotor de la caja TATA (v. [fig. 34.1](#)) del gen de la UDP-glucuronil transferasa que altera la captación hepática de la bilirrubina no conjugada.

Otras enfermedades hereditarias del metabolismo de la bilirrubina son infrecuentes. El **síndrome de Crigler-Najjar**, que es el resultado de una ausencia completa o una reducción acusada de la conjugación de la bilirrubina, da lugar a hiperbilirrubinemia no conjugada grave que se presenta al nacer; cuando la ausencia de la enzima es completa, la enfermedad es mortal. Los **síndromes de Dubin-Johnson y Rotor** afectan a la secreción biliar de la bilirrubina conjugada y, por tanto, causan una hiperbilirrubinemia conjugada, que suele ser leve.

Aprendizaje activo

1. Comentar cómo la posición y la estructura anatómicas del hígado le permiten absorber y metabolizar lípidos, proteínas e hidratos de carbono, además de xenobióticos del intestino, antes de liberar estas moléculas o sus derivados a la circulación sistémica.
2. Describir la función del hígado en la síntesis de proteínas y la respuesta sistémica a la inflamación.
3. Destacar cómo el hígado procesa la bilirrubina y describir las causas bioquímicas de hiperbilirrubinemia (ictericia) y su clasificación.
4. ¿Cómo metaboliza el hígado los fármacos?
5. Comentar las pruebas bioquímicas empleadas en el laboratorio clínico en el estudio de la enfermedad hepática.

Resumen

- El hígado desempeña una función básica en el metabolismo humano.
- Este órgano interviene en la síntesis y el catabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.
- Sintetiza una serie de proteínas de fase aguda como respuesta a la inflamación y a la infección, y las determinaciones de laboratorio de estas proteínas son útiles clínicamente para monitorizar el progreso de la enfermedad.
- Específicamente, interviene en el metabolismo de la bilirrubina derivada del catabolismo del grupo hemo.
- Cuando está afectado por diversos procesos patológicos, el paciente puede presentar ictericia debida a hiperbilirrubinemia.
- El hígado desempeña un papel central en la detoxificación de los fármacos.
- Su función bioquímica se valora en la práctica clínica a través de una serie de análisis de sangre, denominados pruebas funcionales hepáticas; sus alteraciones pueden indicar la presencia de una enfermedad que afecta a los sistemas hepatocelular o biliar.

Lecturas recomendadas

- Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92:223–234.
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet. Neurology*. 2015;14:103–113.
- Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute on chronic liver failure. *Lancet*. 2015;386:1576–1578.
- Donohue TM, Cederbaum AI, French SW. Role of the proteasome in ethanol-induced liver pathology. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2007;31:1446–1459.
- Haque T, Sasolomi E, Hayashi PH. Drug induced liver injury: Pattern recognition and future directions. *Gut and Liver*. 2016;10:27–36.
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*. 2014;89:95–106.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) *Neonatal Jaundice. NICE Clinical Guidelines, no. 98*. London: RCOG Press; 2010.
- Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016;388:706–716.
- Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrrias. *Lancet*. 2010;375:924–937.
- Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373:492–501.
- Wijnen PAHM, Op den Buijsch RAM, Drent M, et al. Review article: The prevalence and clinical relevance of cytochrome P-450 polymorphisms. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007;26(Suppl. 2):211–219.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:2211–2221.
- Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *The Medical Clinics of North America*. 2014;98:1–16.

Páginas web de interés

MedlinePlus: enfermedades hepáticas:

<https://medlineplus.gov/liverdiseases.html>

Lab Tests Online: enfermedades hepáticas:

<https://labtestsonline.org/conditions/liver-disease>

Lab Tests Online: pruebas funcionales hepáticas:

<https://labtestsonline.org.uk/tests/liver-function-tests>

PharmGKB: base de conocimientos de farmacogenómica:

<https://www.pharmgkb.org/>

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes de este capítulo.

Abreviaturas

ADH Alcohol deshidrogenasa

AFP α -fetoproteína

5-ALA 5-aminolevulinato

ALDH Aldehído deshidrogenasa

ALP Fosfatasa alcalina

ALT Alanina aminotransferasa

AST Aspartato aminotransferasa

EHGNA Enfermedad de hígado graso no alcohólica

EHIF Enfermedad hepática inducida por fármacos

GGT γ -glutamil transpeptidasa

HA Hepatopatía alcohólica

IF Interacción farmacológica

IL-1, IL-6, IL-8 Interleucinas

JAK/STAT Janus cinasa/transductor de señal y activador de la transcripción

MCP-1 Proteína 1 de quimioatracción de los monocitos

NABQI *N*-acetil benzoquinoneimina

NAC *N*-acetilcisteína

NAD⁺ Dinucleótido de nicotinamida adenina

NF κ B, NF- κ B Factor nuclear kappa potenciador de las cadenas

ligeras de las células B activadas

PBG Porfobilinógeno

PIA Porfiria intermitente aguda

PXR Receptor de pregnano X

SNC Sistema nervioso central

TNF Factor de necrosis tumoral

TP Tiempo de protrombina

UPS Sistema ubiquitina-proteasoma

CAPÍTULO 35

Homeostasis del agua y los electrolitos

Marek H. Dominiczak

Mirosława Szczepańska-Konkel

Resumen

Los pacientes con concentraciones plasmáticas anormales de sodio y potasio, y también aquellos con deshidratación o sobrehidratación, son habituales tanto en la práctica médica clínica como quirúrgica. En este capítulo describimos los factores que regulan la ingesta y la pérdida de agua y electrolitos. También describimos el papel de la Na^+/K^+ -ATPasa en el mantenimiento de la hidratación celular y del contenido de iones, así como su efecto sobre otros sistemas celulares de transporte de iones. Prestamos una atención especial a la regulación neurohormonal del equilibrio hidroelectrolítico y describimos el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona y las acciones de la vasopresina (hormona antidiurética). Comentamos el papel de los riñones en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y describimos la utilización de pruebas en sangre y orina en la práctica clínica. Finalmente, y con el objetivo de resaltar puntos prácticos, resumimos las causas de la hipernatremia y la hiponatremia, y de la hipopotasemia y la hiperpotasemia. Finalizamos con una descripción del planteamiento del médico ante un paciente con sospecha de un trastorno hidroelectrolítico. El contenido del capítulo está ilustrado con casos clínicos relevantes.

Palabras clave

Aldosterona

Angiotensina

Deshidratación

Equilibrio hídrico

Hipernatremia

Hiperpotasemia

Hiponatremia

Hipopotasemia

Hormona antidiurética

Renina

Vasopresina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los compartimentos de agua en el organismo del adulto y la composición de los principales líquidos corporales.
- Explicar el papel de la albúmina en el movimiento del agua entre el plasma y el espacio intersticial,

incluidas las consecuencias de la proteinuria.

- Describir el modo en que los cambios de la osmolalidad inducen el movimiento del agua entre el espacio intracelular y el extracelular.
 - Explicar por qué es esencial la Na^+/K^+ -ATPasa para el transporte iónico celular.
 - Describir los factores que afectan a la concentración plasmática de potasio y describir las consecuencias clínicas de la hiperpotasemia y la hipopotasemia.
 - Comentar las relaciones entre la homeostasis del sodio y del agua.
 - Describir la valoración del paciente deshidratado.
-

Introducción

El agua y los electrolitos están constantemente intercambiándose con el entorno

El agua es esencial para la supervivencia y supone aproximadamente el 60% del peso corporal en una persona adulta. Este porcentaje cambia con la edad: en el recién nacido es aproximadamente del 75% y disminuye a menos del 50% en los individuos de edad avanzada. El contenido de agua es máximo en el tejido cerebral (~90%) y mínimo en el tejido adiposo (10%).

La estabilidad de las estructuras subcelulares y la actividad de numerosas enzimas dependen de una hidratación celular adecuada y el mantenimiento de los gradientes iónicos y del potencial eléctrico a través de las membranas también es esencial para la contracción muscular, la conducción nerviosa y los procesos secretores (v. [cap. 4](#)).

Tanto la deficiencia como el exceso de agua afectan a la función de los tejidos y los órganos, de modo que la ingesta y las pérdidas diarias de agua están sujetas a una regulación compleja. Los trastornos hidroelectrolíticos son frecuentes en la práctica clínica.

Compartimentos del agua en el cuerpo

Aproximadamente dos tercios del agua total del cuerpo se hallan en el **líquido intracelular (LIC)** y el tercio restante permanece en el **líquido extracelular (LEC)**. El LEC consta de líquido intersticial y líquido linfático (15% del peso corporal), plasma (3% del peso corporal) y los denominados líquidos transcelulares, entre los que se incluyen el líquido gastrointestinal, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR) (fig. 35.1). Hay dos barreras importantes para comprender los intercambios hidroelectrolíticos que tienen lugar entre los diferentes compartimentos: la **membrana celular** y la **pared de los capilares**.

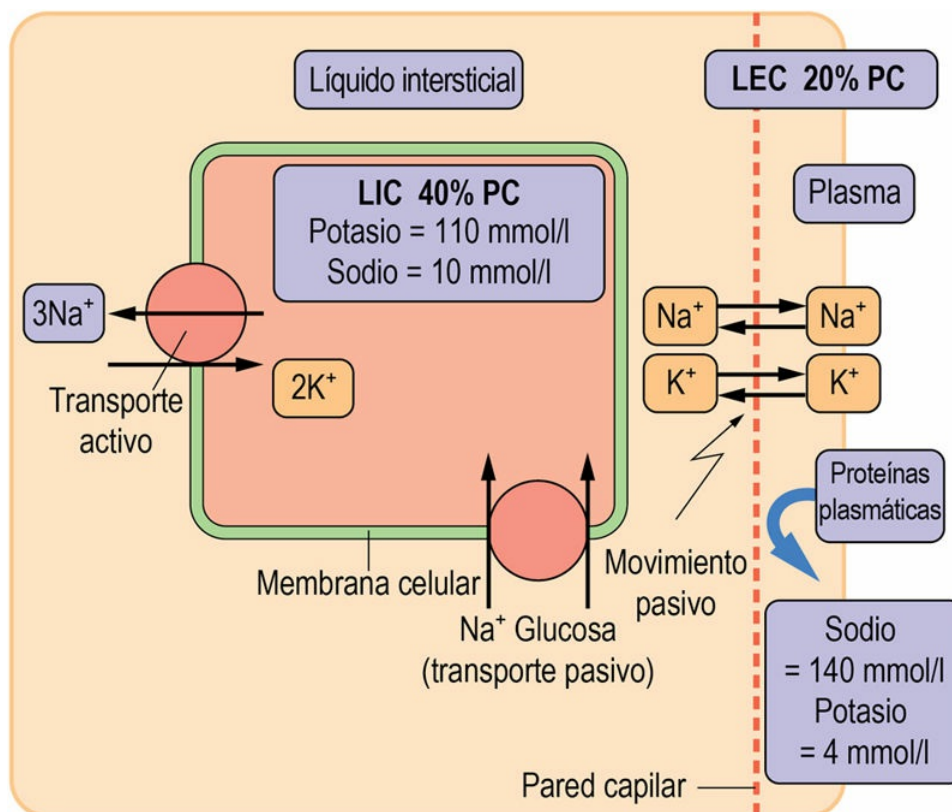


FIG. 35.1 Distribución corporal de agua, sodio y potasio.

Los principales compartimentos corporales de agua son el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). El LEC se compone del líquido intersticial y el plasma. El gradiente de concentración de sodio y potasio entre el LIC y el LEC se mantiene a través de las

membranas celulares por la Na^+/K^+ -ATPasa. El sodio es un contribuyente importante de la osmolalidad del LEC y un determinante de la distribución del agua entre el LEC y el LIC. La distribución de agua entre el plasma y el líquido intersticial está determinada por la presión oncótica ejercida por las proteínas plasmáticas. PC, peso corporal.

El cuerpo intercambia agua con el entorno

La fuente principal de agua es la ingesta oral mientras que la fuente principal de su eliminación es la excreción urinaria. También se pierde agua a través de los pulmones, el sudor y las heces: esto se conoce como «pérdidas insensibles» y, en circunstancias normales, supone aproximadamente 500 ml/día ([fig. 35.2](#)). En estado de equilibrio, la ingesta de agua se iguala con las pérdidas. Las pérdidas insensibles pueden aumentar sustancialmente con temperaturas altas, durante un ejercicio intenso y también como resultado de la fiebre. La verificación del equilibrio hídrico del paciente es una de las rutinas diarias esenciales en las plantas hospitalarias de medicina y cirugía.

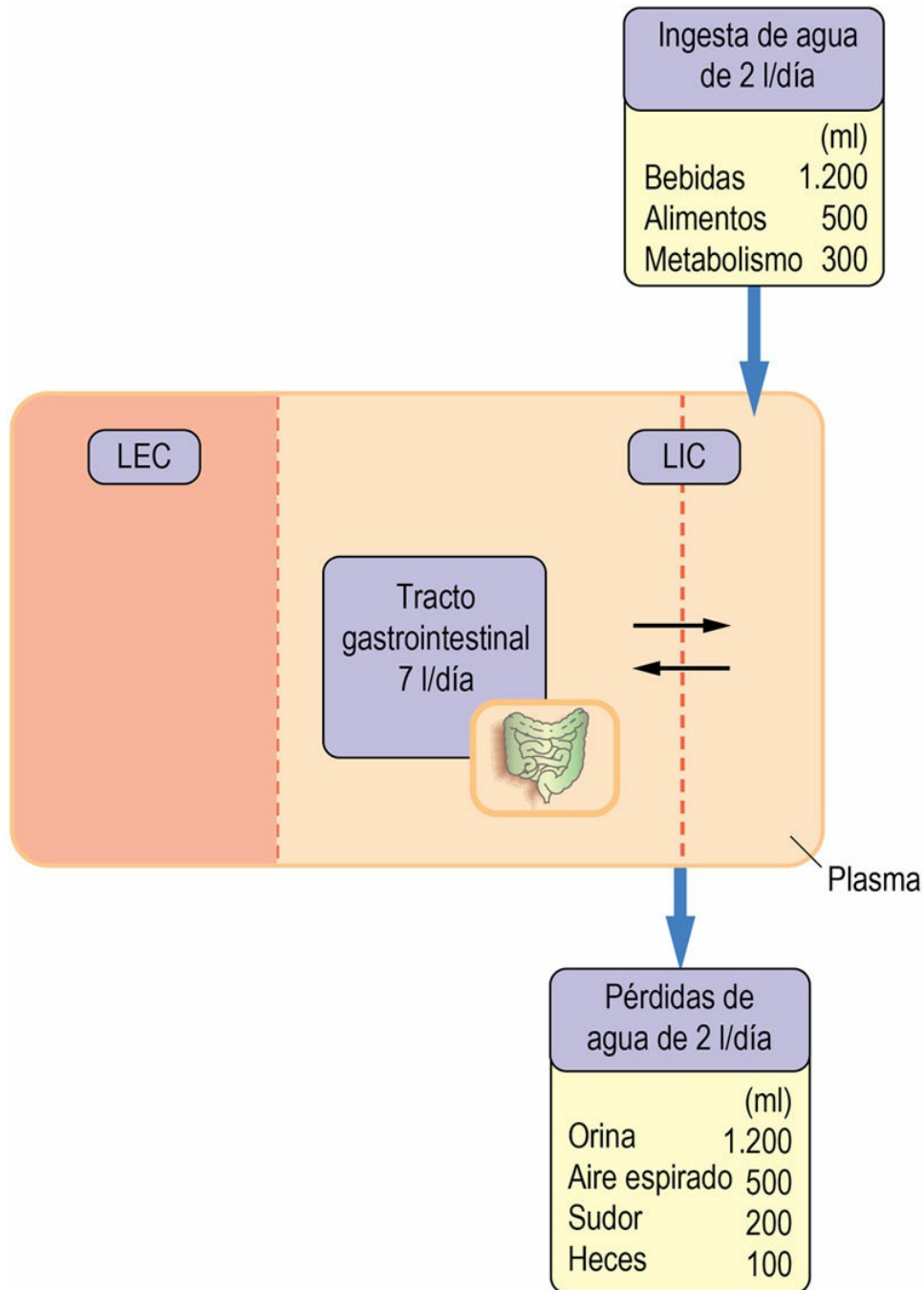


FIG. 35.2 Equilibrio hídrico diario en una persona adulta. El agua se obtiene de la alimentación y del metabolismo oxidativo, y se pierde por los riñones, la piel, los pulmones y el intestino. Obsérvese la cantidad de agua que entra y sale del tracto gastrointestinal diariamente, lo que explica por qué la diarrea intensa lleva rápidamente a deshidratación. Véase también el [capítulo 30](#).



Conceptos clínicos

Concentración de iones en plasma y suero

Todos los fenómenos fisiológicos tienen lugar en el plasma y, por tanto, la evaluación sobre los cuadros fisiológicos y patológicos guarda relación con las concentraciones plasmáticas de iones. Sin embargo, la concentración de la mayoría de los iones se mide después de permitir que coagule la muestra de sangre (es decir, usando suero). Por tanto, en la evaluación de los resultados de laboratorio solemos mencionar los valores séricos (v. cap. 40).

La pared del capilar separa el plasma del líquido intersticial

La pared capilar separa el plasma del líquido intersticial y es libremente permeable al agua y los electrolitos, pero no a las proteínas. Los iones y las moléculas de bajo peso molecular están presentes en concentraciones similares en el LEC y el plasma, pero la concentración de proteínas es de cuatro a cinco veces mayor en el plasma. La concentración total de cationes en el plasma es de ~ 150 mmol/l, de los cuales, el sodio constituye aproximadamente 140 mmol/l y el potasio 4 mmol/l. Los aniones más abundantes en plasma son el cloruro y el bicarbonato, que tienen unas concentraciones promedio de 100 mmol/l y 25 mmol/l, respectivamente (fig. 35.3). En la práctica clínica, y en lo relativo al equilibrio electrolítico, el resto de aniones se consideran en conjunto como constituyentes de la denominada diferencia aniónica (*anion gap*, AG), que se calcula del siguiente modo:

$$\text{Diferencia aniónica (AG)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

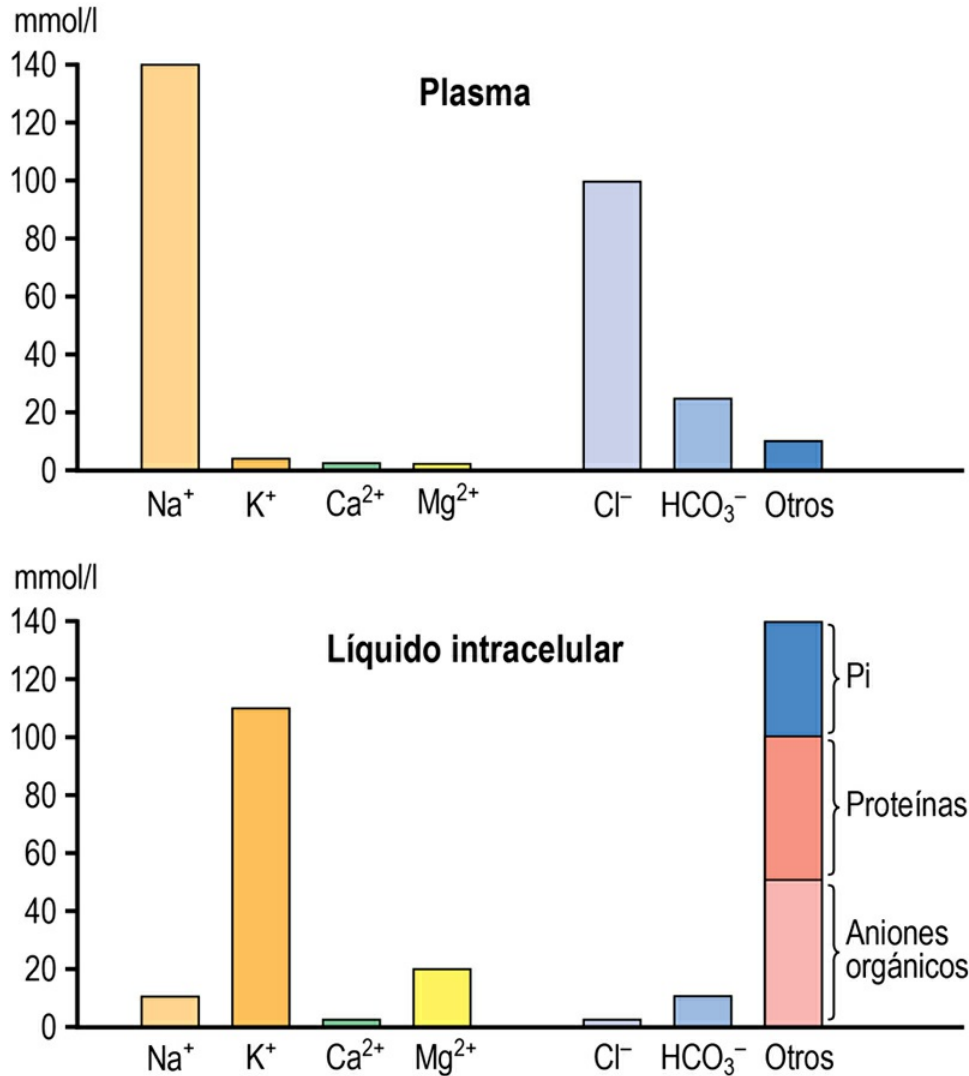


FIG. 35.3 Iones presentes en el plasma y en el líquido intracelular.

Los iones más importantes en el plasma son sodio, potasio, calcio, cloruro, fosfato y bicarbonato. El cloruro sódico, en una concentración próxima al 0,9% (por tanto, «suero salino fisiológico»), es el principal componente iónico del líquido extracelular. La glucosa y la urea también contribuyen a la osmolalidad plasmática. Normalmente, su contribución es pequeña, porque se encuentran en el plasma a concentraciones molares relativamente bajas (alrededor de 5 mmol/l cada una de ellas). Sin embargo, cuando la concentración de la glucosa aumenta en la diabetes, su contribución a la osmolalidad se vuelve importante. La urea en plasma aumenta en la insuficiencia renal, pero no contribuye al movimiento del agua entre el LEC y el LIC, porque atraviesa libremente las membranas celulares. El principal catión intracelular es el potasio y los principales aniones son los fosfatos y las proteínas. En las células también se encuentra una cantidad importante de magnesio.

La diferencia aniónica (en una persona sana, aproximadamente 10 mmol/l) incluye principalmente a la albúmina y al anión fosfato con carga negativa, pero también al sulfato y a aniones orgánicos como el lactato, el citrato, el piruvato, el acetoacetato y el β -hidroxibutirato. Puede aumentar varias veces cuando se acumulan sus aniones constituyentes, como en la insuficiencia renal, en la cetoacidosis diabética o en algunos casos de intoxicación (p. ej., con etilenglicol o con metanol). El cálculo de la diferencia aniónica focaliza las sospechas del médico sobre estas situaciones.

Para conseguir una mejor perspectiva del comportamiento de los constituyentes anormales, se ha sugerido un cálculo de la diferencia aniónica ajustado para la concentración de albúmina y de lactato.

La membrana plasmática separa el líquido intracelular y el líquido extracelular

En el LIC, el principal catión es el potasio, presente en una concentración de ~ 110 mmol/l. Esta concentración es casi 30 veces mayor que su concentración en el LEC y en el plasma (4 mmol/l). La concentración de sodio es solo de 10 mmol/l. Los principales aniones del LIC son las proteínas y el fosfato (v. [fig. 35.3](#)).

Movimientos y sistemas de transporte de los iones

El agua se difunde libremente a través de la mayoría de las membranas celulares, pero el movimiento de los iones y de las moléculas neutras está restringido; la Na^+/K^+ -ATPasa mantiene los gradientes de sodio y potasio a través de la membrana celular

Las moléculas pequeñas son transportadas a través de la membrana celular por proteínas transportadoras específicas, las bombas iónicas y los **canales iónicos**. La más importante es la sodio/potasio ATPasa (Na^+/K^+ -ATPasa), también denominada bomba de sodio-potasio

(fig. 35.4). Esta enzima utiliza ATP para transportar sodio y potasio en contra de sus gradientes de concentración. Hidroliza una molécula de ATP y la energía liberada impulsa la transferencia de tres iones de sodio desde la célula hasta el exterior y dos iones de potasio desde el exterior al interior de la célula (fig. 35.5). La Na^+/K^+ -ATPasa es el principal determinante de la concentración citoplasmática de sodio. Mantiene los gradientes de concentración y los potenciales eléctricos a través de las membranas (es electrogénica). Los gradientes creados por la Na^+/K^+ -ATPasa permiten otros procesos de transporte (pasivo) en la célula, donde el sodio se transporta en función del gradiente de concentración creado. También ejerce un papel importante en la regulación del volumen celular y de los valores de calcio a través de los intercambiadores de Na^+/H^+ y de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

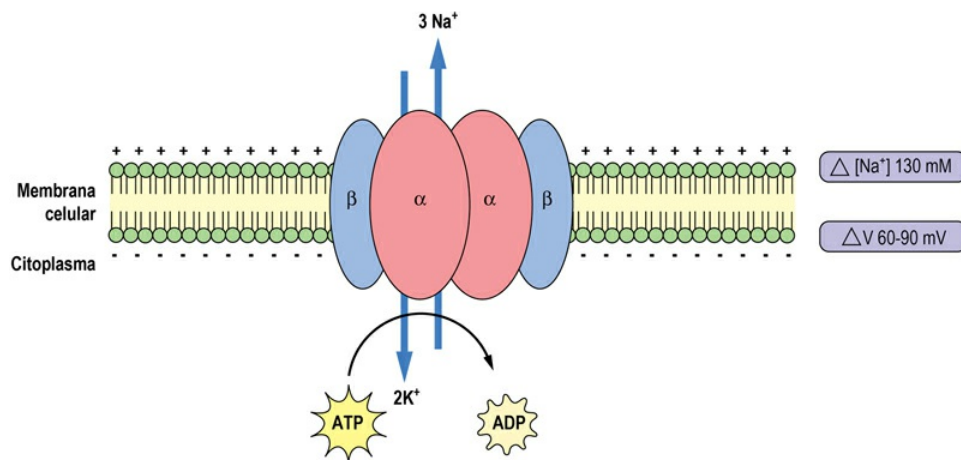


FIG. 35.4 La Na^+/K^+ -ATPasa (la bomba de sodio-potasio) genera un potencial transmembrana y gradientes de concentraciones iónicas a través de la membrana celular.

La diferencia de concentración de sodio transmembrana (ΔNa^+) y la diferencia de voltaje transmembrana (ΔV) se muestran a la derecha.

Por cada molécula de ATP hidrolizada, la Na^+/K^+ -ATPasa mueve 2 iones de potasio al interior de la célula y 3 iones de sodio al exterior de la célula. La Na^+/K^+ -ATPasa consta de 2 subunidades principales: la subunidad catalítica (α), que contiene las localizaciones para la fosforilación, y la subunidad estructural (β). La tercera subunidad (γ) desempeña un papel regulador menor en algunos tejidos.

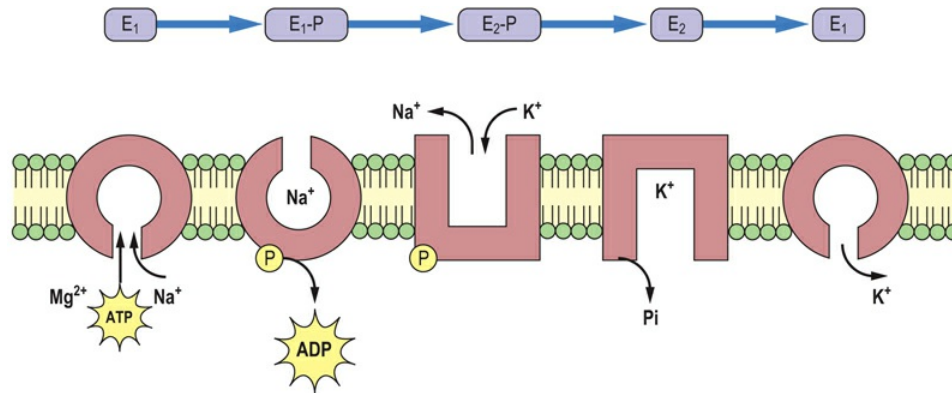


FIG. 35.5 Función catalítica de la Na^+/K^+ -ATPasa.

La subunidad catalítica de la Na^+/K^+ -ATPasa puede estar fosforilada ($\text{E}_1\text{-P}$ y $\text{E}_2\text{-P}$) o desfosforilada (E_1 y E_2) y el estado de fosforilación cambia su conformación y su afinidad por los sustratos. La forma E_1 muestra gran afinidad por el ATP, el magnesio y el sodio y una baja afinidad por el potasio, mientras que la forma E_2 muestra gran afinidad por el potasio y una baja afinidad por el sodio. Después de liberar ADP, hay un cambio conformacional de $\text{E}_1\text{-P}$ a $\text{E}_2\text{-P}$. Esto favorece la liberación extracelular de sodio y la unión del potasio extracelular. Este último proceso induce la desfosforilación de $\text{E}_2\text{-P}$ y la liberación de potasio dentro del compartimento intracelular.

La Na^+/K^+ -ATPasa está sometida a regulación por una serie de hormonas, como la aldosterona

La Na^+/K^+ -ATPasa tiene tres unidades. La estructura de la enzima consta de una subunidad catalítica α que posee los lugares de unión para el Na^+ , el K^+ y el ATP y también contiene varios lugares de fosforilación. La subunidad β estabiliza la conformación de la enzima, mientras que la subunidad γ desempeña un papel regulador menor en algunos tejidos. La Na^+/K^+ -ATPasa es activada por el sodio y el ATP. La mitad de la activación máxima de la enzima por el sodio intracelular tiene lugar a una concentración de sodio de 10 mM, que a menudo está por encima de la concentración del estado de equilibrio. Según esto, pequeños cambios en el sodio citoplasmático pueden tener efectos notorios sobre la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa. Otro requisito para la adaptación continua son los cambios en el sodio y el potasio de la dieta.

La regulación a corto plazo abarca tanto los efectos directos sobre las propiedades cinéticas de la enzima como su translocación entre la membrana plasmática y las localizaciones intracelulares. Parece que algunas hormonas alteran la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa modificando la afinidad de la enzima por el sodio, por ejemplo, la angiotensina II y la insulina aumentan la afinidad; hormonas peptídicas como la vasopresina y la PTH, que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G, y la adenilil ciclasa, que genera AMPc, que a su vez activa a la proteína cinasa A (PKA). La PTH, la angiotensina II, la noradrenalina y la dopamina también disparan la activación mediada por proteína G de la fosfolipasa C, la cual activa a su vez a la proteína cinasa C (PKC). Tanto la PKA como la PKC afectan a la Na^+/K^+ -ATPasa mediante la fosforilación de serinas de su subunidad α .

Es importante señalar que la **digoxina**, el glucósido cardíaco usado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, inhibe la Na^+/K^+ -ATPasa, de manera que ralentiza la conducción y aumenta el denominado período refractario. El incremento resultante en la concentración intracelular de Na^+ conduce a una disminución de la salida de calcio, lo que provoca a su vez el efecto inotrópico positivo asociado a este fármaco.

El movimiento pasivo de electrolitos a través de los canales iónicos está impulsado por el gradiente electroquímico

En la mayoría de las células, el potencial de membrana varía entre 50 y 90 mV y es negativo en el interior de la célula. El gradiente electroquímico es una fuente de energía para el transporte de numerosas sustancias. El sodio entra en la célula a favor de su gradiente de concentración, transportando simultáneamente a otras sustancias de forma pasiva. Por ejemplo, los transportadores SGLT cotransportan simultáneamente sodio y glucosa. Otros cotransportadores de sodio transportan aminoácidos y fosfato (v. [cap. 30](#)).

La despolarización de la membrana activa los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Esto provoca un aumento de la concentración intracelular de calcio (v. [cap. 4](#)). El papel de los gradientes de iones en la transmisión nerviosa se describe en el [capítulo 26](#). Como el agua sigue al movimiento del sodio, el gradiente iónico generado por la Na^+/K^+ -ATPasa es crucial para la absorción del agua en el intestino y su reabsorción en los riñones. El deterioro de esta función está ligado a la fisiopatología de la diarrea crónica y de la hipertensión, respectivamente.

Las células se protegen a sí mismas frente a los cambios de volumen

Un aumento de la concentración intracelular de sodio estimula la Na^+/K^+ -ATPasa, que saca el sodio de la célula. Esto va seguido de la salida de agua y protege a la célula de los cambios de volumen. Otro mecanismo protector es la **generación intracelular de sustancias osmóticamente activas** (osmolitos), como glutamato, taurina, mioinositol o sorbitol. Esto es particularmente importante en el cerebro, donde el potencial para la expansión de volumen se ve limitado por el cráneo, y en la médula renal, que puede verse expuesta a un entorno hiperosmótico.

Papel de la presión osmótica en los movimientos de líquido entre el LEC y el LIC

La osmolalidad depende de la concentración de moléculas en el agua

La presión osmótica es proporcional a la concentración molar de una disolución. Un milimol de una sustancia disuelta en 1 kg de H_2O a 38°C ejerce una presión osmótica de aproximadamente 19 mmHg. En condiciones fisiológicas, la concentración promedio de todas las sustancias osmóticamente activas en el LEC y el LIC es idéntica, de 290 mmol/kg H_2O .

Las diferencias en la osmolalidad impulsan el movimiento del agua entre el LIC y el LEC

Un cambio fundamental en la concentración de iones osmóticamente activos en el LEC o el LIC crea un gradiente de presión osmótica que da lugar al movimiento del agua. **El agua siempre se difunde desde el compartimento con la osmolalidad más baja (menor concentración de moléculas disueltas) hasta el compartimento con la osmolalidad mayor para igualar las presiones osmóticas (fig. 35.6).**

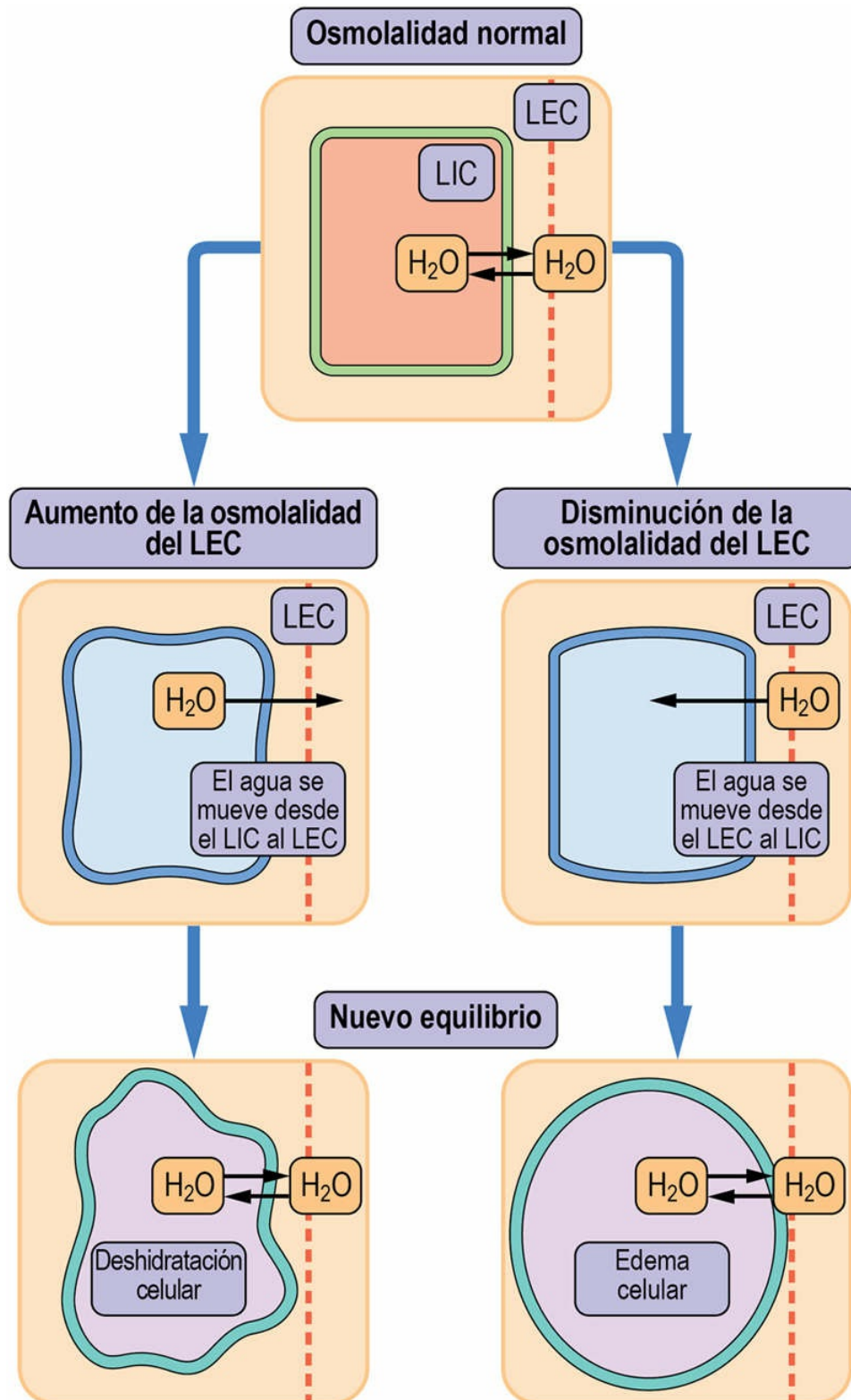


FIG. 35.6 Redistribución del agua causada por los cambios de osmolalidad.

La presión osmótica controla el movimiento de agua entre los compartimentos. Un aumento en la osmolalidad del LEC arrastra agua

desde las células y da lugar a la deshidratación celular. Por otro lado, cuando disminuye la osmolalidad del LEC, el agua se mueve al interior de las células, y esto puede causar edema celular. Las flechas indican la dirección del movimiento del agua. LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular.

El sodio es el determinante más importante de la osmolalidad del LEC. La otra molécula de importancia es la glucosa, aunque a su concentración plasmática normal (5 mmol/l; 90 mg/dl) no contribuye de forma significativa a la osmolalidad plasmática total. Sin embargo, cuando su concentración aumenta en la diabetes, puede contribuir de forma significativa, ocasionando desplazamientos de agua y condicionando la aparición de síntomas, como poliuria (v. [cap. 31](#)).

El equilibrio entre la presión oncótica y la presión hidrostática es fundamental para la circulación de sustratos y nutrientes

Las proteínas, especialmente la albúmina, ejercen una presión osmótica en el plasma ($\sim 3,32$ kPa; 25 mmHg). Esta se conoce como **presión oncótica** y retiene agua en el lecho vascular. Está en equilibrio con la **presión hidrostática**, que fuerza al líquido a salir de los capilares. En la parte arterial de los capilares, la presión hidrostática prevalece sobre la presión oncótica, empujando al agua y a los compuestos de bajo peso molecular, incluidos los nutrientes, hacia el espacio extravascular. Por el contrario, en la parte venosa de los capilares, la presión oncótica prevalece sobre la presión hidrostática y el líquido es arrastrado de vuelta a la luz vascular ([fig. 35.7](#)). Una disminución en la presión oncótica del plasma como consecuencia de una concentración plasmática de albúmina baja da lugar al movimiento de líquido al espacio extravascular; esto se aprecia clínicamente en forma de **edema**.

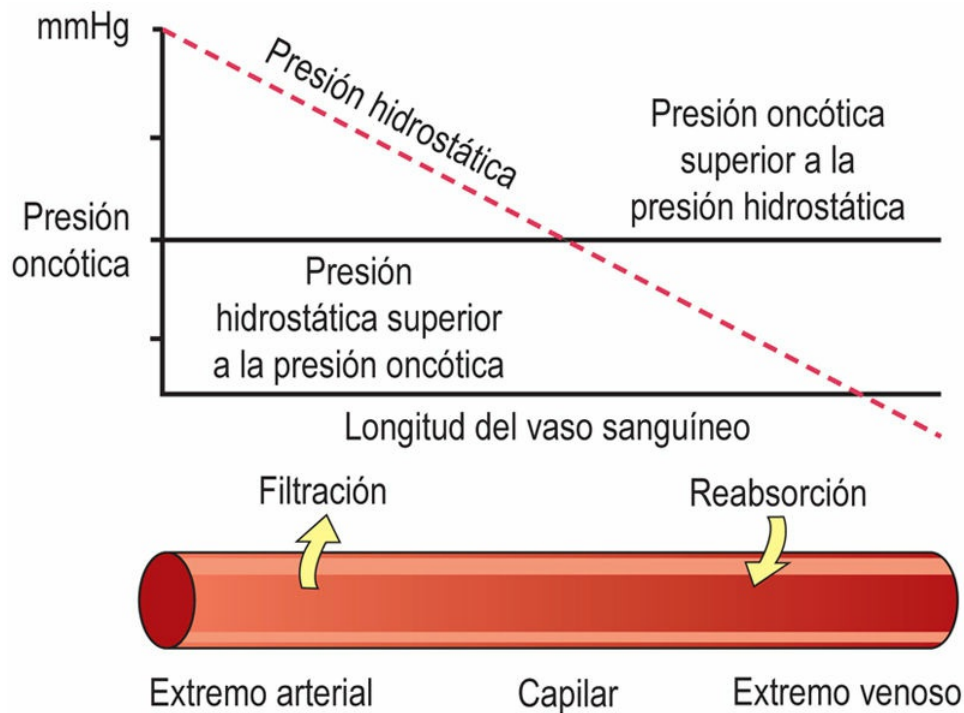


FIG. 35.7 Las presiones oncótica e hidrostática determinan el movimiento de líquido entre el plasma y el líquido intersticial.



Conceptos clínicos

El edema se debe a la pérdida de proteínas

Una niña de 8 años de edad fue remitida al nefrólogo después de haberse observado que tenía la cara hinchada y que los tobillos habían estado tumefactos durante un período de unas 2 semanas. Una prueba con tira reactiva para detección de proteinuria dio un resultado fuertemente positivo (++++) y la determinación en una muestra de orina de 24 horas mostró una excreción de proteínas de 7 g/día. El valor de referencia para la excreción de proteínas por orina es inferior a 0,15 g/día.

Comentario

La causa de la proteinuria era el daño de la barrera de filtración renal. La biopsia renal mostró la denominada enfermedad con cambios mínimos, con pérdida de proteínas por la orina, que, a su vez,

provoca hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica del plasma. Esto dio lugar a edema. La afección remitió después del tratamiento con un glucocorticoide.

Papel de los riñones en el equilibrio hidroelectrolítico

Los riñones desempeñan un papel crucial en la regulación del volumen y la composición del LEC gracias a su capacidad para regular la excreción de iones y agua. También son esenciales para mantener el equilibrio acidobásico (v. [cap. 36](#)). La mayor parte de los procesos metabólicos en los riñones son aeróbicos y, en consecuencia, su consumo de oxígeno es alto: aproximadamente iguala al del músculo cardíaco y es tres veces mayor que el del cerebro. Esta actividad metabólica alta es imprescindible para mantener la reabsorción tubular; cerca del 70% del oxígeno consumido por el riñón se usa para el transporte activo de sodio, lo que determina a su vez la reabsorción de glucosa y de aminoácidos.

Cada riñón consta de aproximadamente 1 millón de nefronas, que se componen de glomérulo y túbulo excretor ([fig. 35.8](#)). Los segmentos de cada túbulo (empezando desde el extremo glomerular) se conocen como **túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector**.

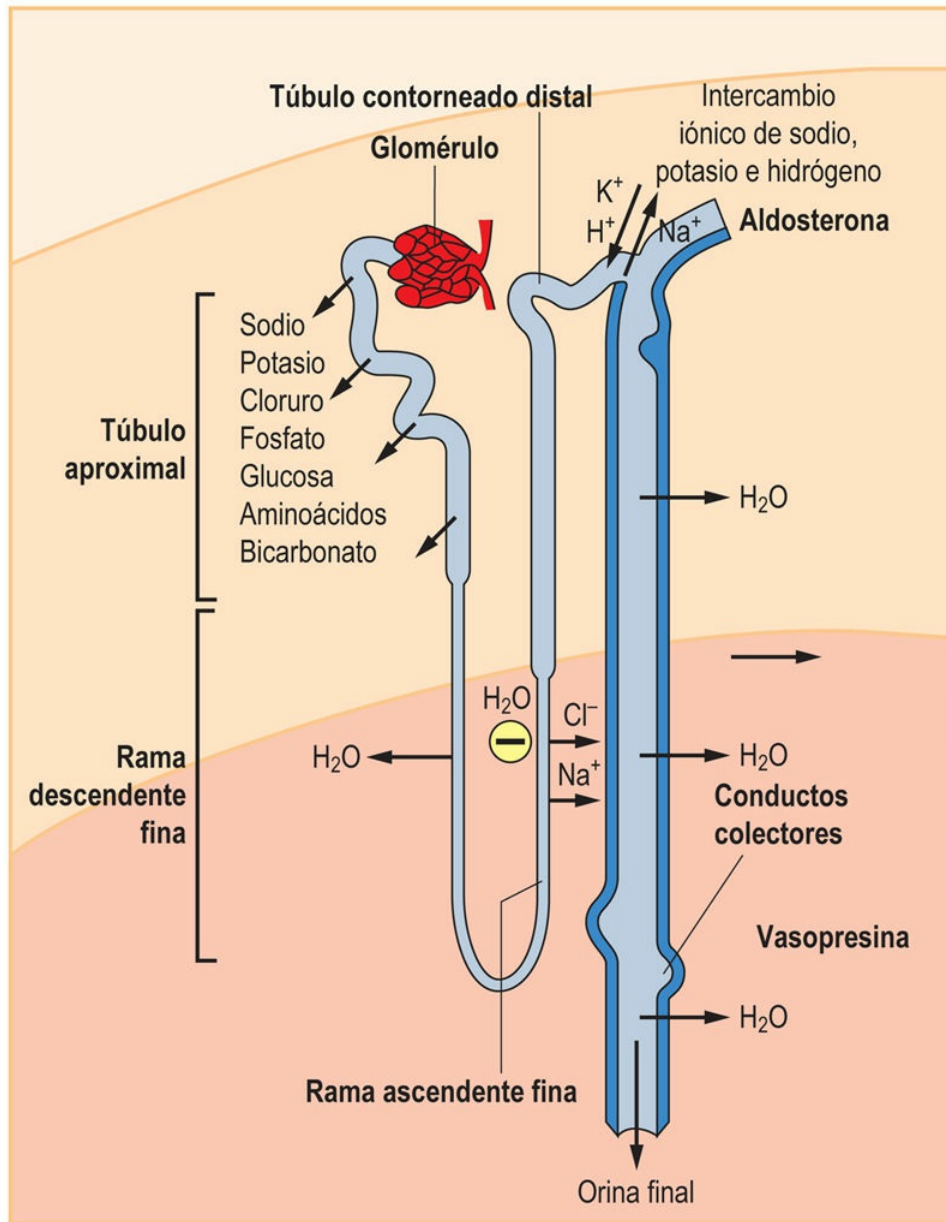


FIG. 35.8 La nefrona y sus localizaciones de transporte principales.

Aproximadamente el 80% del sodio filtrado se reabsorbe de forma activa en el túbulo proximal, donde también se reabsorben moléculas como aminoácidos y fosfato. Los iones de sodio y cloruro también se reabsorben en la rama ascendente del asa de Henle. En el túbulo distal opera un mecanismo diferente, ya que la reabsorción de sodio es estimulada por la **aldosterona** y se acopla a la secreción de hidrogeniones e iones potasio. La aldosterona provoca retención de sodio y un aumento de la excreción de potasio. El agua entra en las células de forma pasiva con el sodio reabsorbido. La reabsorción de agua regulada por la vasopresina tiene lugar en el conducto colector.

La estructura situada entre el glomérulo y el túbulo distal, conocida como **aparato yuxtaglomerular**, incluye las células de la mácula densa, que actúan como **sensores del sodio** y el lugar desde donde se segrega la **renina**.

Sistemas de transporte de sodio en los túbulos renales

La reabsorción del sodio ocurre a lo largo de la nefrona, con la excepción de la rama descendente del asa de Henle (v. [fig. 35.7](#)). **Aproximadamente el 80% del filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal**. La fuerza que impulsa la reabsorción de sodio y otros solutos es el gradiente electroquímico generado por la Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana basolateral de las células tubulares. El sodio se reabsorbe a través de canales iónicos localizados en la membrana luminal, intercambiándose por hidrogeniones, y cotransportándose con glucosa, aminoácidos, fosfato y otros aniones. **El movimiento del sodio conduce a la reabsorción de agua**. La entrada de sodio en el interior de las células tubulares es pasiva gracias a que la Na^+/K^+ -ATPasa mantiene una concentración de sodio baja en el citoplasma.

En la **rama ascendente fina del asa de Henle**, los iones de sodio se mueven hacia el interior de la célula gracias al cotransportador de sodio-potasio-cloruro (conocido como NKCC2), el cual puede inhibirse con **furosemida**. En este segmento, los iones de potasio se excretan hacia la luz gracias a un canal rectificador de potasio sensible al ATP. En el **túbulo distal**, la reabsorción del sodio implica al cotransportador de sodio-cloruro (NCC), sensible a **tiazidas**.

En el **conducto colector**, los iones de sodio se reabsorben gracias al canal de sodio epitelial (ENaC) sensible a **amilorida**. La aldosterona estimula la expresión del ENaC y la actividad de la Na^+/K^+ -ATPasa (v. [fig. 35.8](#)). El antagonista farmacológico de la aldosterona es el diurético **espironolactona**.

Los inhibidores de la reabsorción del sodio, como los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida), los diuréticos de asa (p. ej., furosemida), la amilorida y la espironolactona, se usan ampliamente en la práctica clínica.



Aplicaciones clínicas

Orina

En condiciones normales, los riñones producen 1-2 litros de orina al día. La composición de la orina se resume en la tabla 35.1. El volumen de orina puede variar desde 0,5 litros a más de 10 litros al día. El volumen mínimo necesario para eliminar los productos del metabolismo (fundamentalmente nitrógeno, excretado en forma de urea) es aproximadamente de 0,5 l/día. La osmolalidad del filtrado glomerular es aproximadamente de 300 mmol/l. La osmolalidad de la orina varía entre 50-1.200 mmol/l.

Tabla 35.1

Excreción diaria de compuestos de nitrógeno y principales iones en la orina (mmol/24 h)

Urea	Ácido úrico	Creatinina	Amoníaco
250-500	1-5	7-15	30-50
Sodio	Potasio	Cloruro	Fosfato
100-250	30-100	150-250	15-40

La **urea** es uno de los contribuyentes principales de la excreción urinaria de nitrógeno. Es el producto final del catabolismo proteico en los seres humanos. La excreción diaria de urea refleja también el estado nutricional y depende en gran medida de la ingesta de proteínas.

La excreción de **ácido úrico** depende fundamentalmente de la degradación de purinas endógenas, pero también podría elevarse en una dieta rica en purinas.

La **creatinina** procede de la fosfocreatina del músculo esquelético.

En un estado metabólico de equilibrio, la excreción urinaria de compuestos de **nitrógeno** depende estrictamente de la función renal.

En la **insuficiencia renal** disminuye la diuresis, lo que conduce a un aumento de la concentración de urea y la creatinina en plasma.

La excreción urinaria de sodio, potasio y cloruro refleja su ingesta. Una ingesta excesiva de sodio o un deterioro de su eliminación podría provocar hipertensión.

El amoníaco se genera en el riñón por desaminación de la glutamina, y el glutamato se excreta en forma de ion amonio. La excreción diaria de amoníaco y de fosfato depende de la excreción de hidrogeniones en la orina (v. cap. 36).

Se muestran los valores aproximados en una persona adulta promedio.

El análisis de orina proporciona información clínica importante

El análisis de orina en los laboratorios clínicos abarca la realización de pruebas para la presencia de proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina y urobilinógeno, y para trazas de sangre. Gracias a la osmolalidad de la orina puede evaluarse la capacidad de concentración del riñón. En la orina también se comprueba la presencia de leucocitos y de diferentes cristales y depósitos. Entre las determinaciones especiales están el análisis detallado de aminoácidos, hormonas y otros metabolitos en la orina.

El riñón adulto filtra alrededor de 180 g de glucosa/día. La práctica totalidad se reabsorbe en los túbulos renales; el 90% se reabsorbe en el túbulo proximal gracias al transportador SGLT-2 de baja afinidad y alta capacidad. Existe también otro transportador, el SGLT1 de alta afinidad y baja capacidad, que predomina en el borde en cepillo del intestino delgado, pero también en el túbulo proximal. La concentración de glucosa normal en la orina es igual o menor de 0,8 mmol/l (15 mg/dl).

En la orina normalmente solo se detectan trazas de proteínas, aunque pueden aumentar cuando se dañan los glomérulos: la presencia de una proteinuria significativa es un signo importante de **nefropatía**. Incluso una cantidad mínima de albúmina en la orina (microalbuminuria) predice el desarrollo de nefropatía diabética (v. cap. 31). Cuando el daño es más extenso aparecen en la orina proteínas de mayor tamaño, como las inmunoglobulinas: las cadenas ligeras de la inmunoglobulina (proteína de Bence Jones) están presentes en la orina en el **mieloma múltiple** (v. cap. 40). En la **anemia hemolítica**, la orina puede contener hemoglobina libre y urobilinógeno. La presencia de mioglobina es un marcador de daño muscular (**rabdomiólisis**). La medición de la glucosa y las cetonas en la orina es importante durante la valoración del control glucémico en los pacientes **diabéticos** (v. cap. 31). Las determinaciones de urobilinógeno y de bilirrubina facilitan la valoración de la **función hepática** (v. cap. 34).



Conceptos clínicos

Los diuréticos se usan para tratar el edema, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción de agua y sodio. Los **diuréticos tiazídicos** (p. ej., bendrofluazida) disminuyen la reabsorción de sodio en los túbulos distales al bloquear el cotransporte de sodio y cloruro. Los **diuréticos de asa**, como la furosemida, inhiben la reabsorción de sodio en el asa ascendente del asa de Henle. La **espironolactona**, un diurético ahorrador de potasio, es un inhibidor competitivo de la aldosterona: inhibe el intercambio de sodio y potasio en los túbulos distales y disminuye la excreción de potasio. La administración de **manitol**, un azúcar alcohol, puede producir diuresis osmótica.

El efecto neto del tratamiento con diuréticos es un aumento en el volumen de orina y una pérdida de sodio y agua. Los diuréticos son importantes en el tratamiento del edema asociado a problemas circulatorios como la insuficiencia cardíaca, en la que el deterioro de la función del corazón puede provocar la aparición de disnea grave secundaria al edema pulmonar. También son esenciales en el tratamiento de la hipertensión.



Conceptos clínicos

Trastornos hereditarios del transporte en la nefrona

El **síndrome de Gitelman** es el resultado de mutaciones inactivadoras en el gen que codifica al cotransportador de sodio y cloruro sensible a tiazidas (gen *SLC12A3*). Es un trastorno autosómico recesivo. Los individuos homocigotos generalmente son normotensos. Entre las anomalías bioquímicas destacan la alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasemia, hipocalciuria y a veces hipomagnesemia.

El **síndrome de Bartter** es un grupo de defectos hereditarios en el transporte de sodio a lo largo del asa ascendente gruesa del asa de

Henle. El síndrome de Bartter neonatal está unido a una mutación en el gen del cotransportador de sodio-potasio-cloruro sensible a la furosemida (*SLC12A2*) o el gen del canal de potasio del asa ascendente gruesa (*ROMK/KCNJ1*). El síndrome de Bartter clásico se debe a una mutación en el gen del canal del cloruro (*CLCNKB*). Los síntomas clínicos consisten en poliuria y polidipsia, y también hay hipopotasemia y alcalosis.



Aplicaciones clínicas

Valoración de la función renal

Las determinaciones de creatinina y urea en suero constituyen las pruebas de primera línea en el diagnóstico de la nefropatía

El aclaramiento renal es el volumen de plasma (en mililitros) de una sustancia concreta que es aclarada por el riñón cada minuto. La filtración glomerular (FG; ml/min) es la característica más importante que describe la función renal. Se puede calcular midiendo el aclaramiento de un polisacárido, la inulina, que no se secreta ni se reabsorbe en los túbulos renales. La tasa de excreción urinaria (V ; ml/min) se calcula dividiendo el volumen de orina por el tiempo de recolección. La cantidad de inulina filtrada desde el plasma (es decir, su concentración plasmática, P_{in} multiplicada por la FG) es igual a cantidad recuperada en la orina (es decir, su concentración urinaria, U_{in} multiplicada por la tasa de formación de orina, V):

$$P_{in} \times FG = U_{in} \times V \quad (1)$$

A partir de aquí puede calcularse la FG:

$$FG = U_{in} \times V / P_{in} \quad (2)$$

El valor promedio de la FG es de 120 ml/min en los varones y de 100 ml/min en las mujeres. El aclaramiento renal de la inulina es igual a la FG. Sin embargo, la administración intravenosa de inulina cada vez que se debe valorar la FG resulta imposible y en la práctica clínica se utiliza como alternativa el aclaramiento de creatinina.

La creatinina procede de la fosfocreatina del músculo esquelético (fig. 35.9)

Aunque parte de la creatinina se reabsorbe en los túbulos renales, esto se compensa por una secreción tubular equivalente y de este modo, el aclaramiento de la creatinina es similar al de la inulina (es decir, es una buena aproximación de la FG). Para calcular el aclaramiento de creatinina, se necesita una muestra de sangre y también de orina recogida a lo largo de 24 horas. Primero se miden las concentraciones de creatinina en el suero (P_{Cre}) y en la orina (U_{Cre}). A continuación se calcula el aclaramiento de creatinina según la fórmula:

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = U_{Cre} \times V / P_{Cre}$$

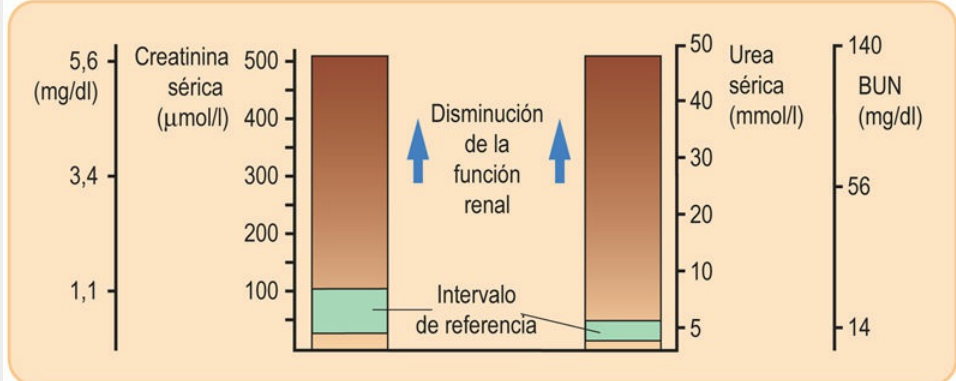
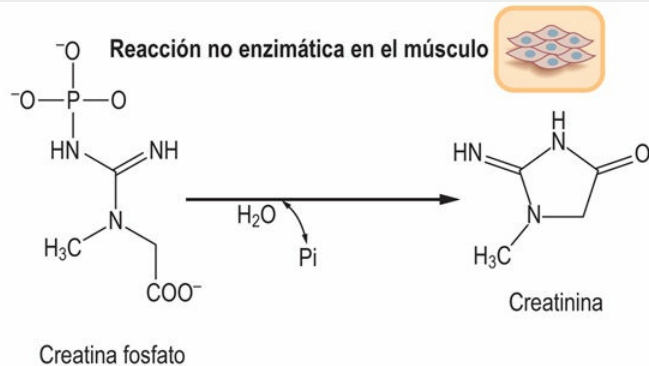


FIG. 35.9 Concentraciones séricas de urea y creatinina.

En el panel superior se muestra la conversión de la fosfocreatina muscular a creatinina. Una pérdida del 50% de las nefronas casi duplica la concentración sérica de creatinina. Obsérvese que en Estados Unidos se utiliza la medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en lugar de la urea en suero. Para convertir la urea (mmol/l) a BUN (mg/dl) se multiplica por 2,8. Para convertir la creatinina desde µmol/l a mg/dl se multiplica por 0,0113.

FG estimada

En la práctica actual, se calculan los valores de la FG estimada (eFG) a partir de la concentración sérica de creatinina mediante fórmulas que incluyen a factores como la edad, el sexo, el peso y la raza. La eFG se usa con fines de clasificación, cribado y monitorización de una nefropatía crónica.

En la práctica clínica, la determinación de creatinina y urea en suero constituye la prueba de primera línea en el diagnóstico de la insuficiencia renal (v. fig. 35.9)

Un aumento en la concentración sérica de creatinina refleja el

descenso de la FG. La concentración sérica de creatinina es de 20-80 mmol/l (0,28-0,90 mg/dl). Un aumento en esta concentración refleja el descenso de la FG: la concentración de creatinina sérica se duplica cuando la FG disminuye un 50%. Otra prueba usada para valorar la función renal es la medición de la concentración sérica de **urea**. Sin embargo, como la urea es el producto final del catabolismo de las proteínas, su valor en el plasma depende también de factores como la ingesta de proteínas de la dieta y del ritmo de degradación tisular.

La insuficiencia renal conduce a una disminución en el volumen de orina y del aclaramiento de creatinina y a un aumento de la concentración sérica de urea y de creatinina.

Obsérvese que algunos laboratorios expresan la concentración sanguínea de nitrógeno como urea (BUN, *blood urea nitrogen*).

Para convertir la urea (mg/dl) en BUN (mg/dl) hay que multiplicar por 0,467.

Para convertir la urea (mmol/l) en BUN (mmol/l) hay que multiplicar por 1.

Para convertir la urea (mmol/l) en BUN (mg/dl) hay que multiplicar por 2,8.

La concentración sérica de cistatina C es otro marcador de la FG

La cistatina C es una proteína de 122 aminoácidos y 13 kDa que pertenece a la familia de los inhibidores de la cisteína proteínasa. Se expresa en todas las células nucleadas y se produce a un ritmo constante. La cistatina C se filtra libremente a través del glomérulo. No se secreta por los túbulos, y aunque se reabsorbe, a continuación se cataboliza, por lo que no regresa al plasma. Su concentración sérica no se ve afectada significativamente por la edad, y por lo tanto constituye un marcador preferencial de la FG en los niños. Sin embargo, factores como los fenómenos inflamatorios, pueden afectar a la concentración sérica de cistatina C.



Varón de 25 años ingresado tras un accidente de motocicleta: insuficiencia renal aguda

Un varón de 25 años ingresó inconsciente en el hospital después de un accidente de motocicleta. Mostraba signos de shock con hipotensión y taquicardia, fractura de cráneo y múltiples lesiones en sus extremidades. A pesar de un tratamiento con coloides intravenosos y transfusiones sanguíneas, presentaba una oliguria persistente (diuresis de 5-10 ml/h; la oliguria es una diuresis <20 ml/h).

Al tercer día, su concentración sérica de creatinina había subido a 300 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 mg/dl) y su concentración de urea era de 21,9 mmol/l (132 mg/dl). El valor de BUN era de 21,9 mmol/l (61,3 mg/dl). La eFG era de 22 ml/min/1,73 m². Los valores de referencia eran los siguientes:

1. **Creatinina sérica:** 20-80 $\mu\text{mol/l}$ (0,23-0,90 mg/dl)
2. **Urea sérica:** 2,5-6,5 mmol/l (16,2-39 mg/dl)
3. **Nitrógeno ureico en sangre (BUN):** 2,5-6,5 mmol/l (7,5- 18,2 mg/dl)
4. **eFG:** véase el Apéndice 1

Comentario

Este varón joven desarrolló una insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis tubular aguda como consecuencia del shock hipovolémico. Posteriormente se sometió a una hemofiltración de urgencia. La función renal empezó a recuperarse al cabo de 2 semanas, con un incremento inicial en el volumen de orina, la denominada fase diurética.



Conceptos clínicos

La diabetes provoca a menudo deterioro de la función renal

Una mujer de 37 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 de

12 años de evolución acudió a una visita de rutina en la clínica de diabetes. Su control glucémico era deficiente y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era del 9% (75 mmol/mol). La presión arterial estaba ligeramente elevada, de 145/88 mmHg. Una determinación cuantitativa de albúmina en orina puso de relieve una concentración de proteínas de 5 mg/mmol de creatinina, apuntando hacia una microalbuminuria. Los valores de referencia eran los siguientes:

1. **HbA_{1c}**: valor deseable con tratamiento por debajo del 7% (53 mmol/mol).
2. **Microalbúmina en orina**: menos de 3,5 mg/mmol de creatinina

Comentario

Esta paciente presentaba un deterioro leve de la función renal y elevación de la presión arterial como consecuencia del daño glomerular secundario a la diabetes. La presencia de microalbuminuria predice una nefropatía diabética manifiesta en el futuro.

Regulación del equilibrio hidroelectrolítico

Renina, angiotensina y aldosterona

El sistema renina-angiotensina controla la presión arterial y el tono vascular

La renina es una proteasa producida principalmente en el aparato yuxtaglomerular del riñón; se libera en respuesta a una disminución de la presión de perfusión renal (disminución del aporte de Na^+ a un grupo de células en el túbulo renal conocido como mácula densa). La secreción de renina está regulada por vías que implican a receptores acoplados a proteínas G y a la vía de la adenilato ciclasa, la PKA y la proteína de unión sensible al AMPc (*CREB, cAMP-responsive binding protein*). La CREB es un factor de transcripción que recluta a sus coactivadores y se une al elemento de respuesta al AMPc en el promotor génico de la renina, iniciando la transcripción. La secreción de renina también está estimulada por la noradrenalina y la prostaglandina E_2 .

La **renina** escinde la angiotensina I, un péptido de 10 aminoácidos, a partir del angiotensinógeno, una glucoproteína circulante. La angiotensina I se convierte entonces en un sustrato para la peptidil-dipeptidasa A (**enzima convertidora de la angiotensina, ECA**) que elimina dos aminoácidos de la angiotensina I, produciendo **angiotensina II**. Otra forma de la angiotensina, la angiotensina 1-9, está formada por una isoforma de la ECA (ECA2) y posteriormente es degradada a angiotensina 1-7. Esta última también se puede formar a partir de la angiotensina II por endopeptidasas. En la [figura 35.10](#) se ilustra el sistema renina-angiotensina.

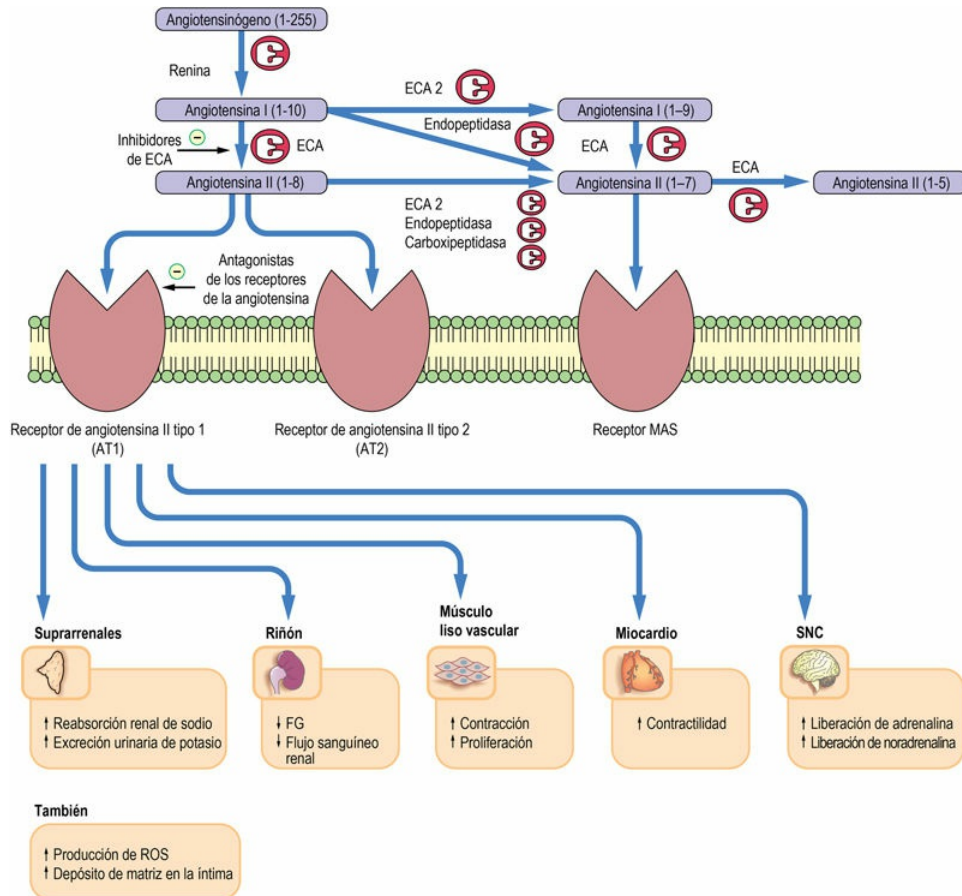


FIG. 35.10 Sistema renina-angiotensina.

La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. La angiotensina I se convierte después en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). También da lugar a otros péptidos de la angiotensina. Las acciones celulares de las angiotensinas están mediadas por los receptores de la angiotensina de tipo 1 (AT1), de tipo 2 (AT2) y MAS, que se unen con la angiotensina (1-7). El sistema renina-angiotensina es una diana para dos clases principales de fármacos hipotensores: inhibidores de la ECA (p. ej., ramipril, enalapril) y antagonistas del receptor AT1 (p. ej., losartán). Los inhibidores de la ECA se emplean además de forma general en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. CMLV, células musculares lisas vasculares; ROS, especies reactivas del oxígeno. El receptor AT1 es bloqueado, por ejemplo, por losartán, y el receptor AT2 por saralasin.

Los receptores de angiotensina son importantes en la patogenia de la enfermedad cardiovascular

La angiotensina II se une a receptores en las células vasculares tubulares y renales. Contrae el músculo liso vascular, aumentando de

esta forma la presión arterial y reduciendo el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. También favorece la liberación de aldosterona y la proliferación del músculo liso vascular a través de la **activación de los receptores AT1**, que señalizan mediante proteínas G y fosfolipasa C. Generalmente, la activación del receptor AT1 tiene efectos que promueven la enfermedad cardiovascular: estimulación de fenómenos inflamatorios, depósito de matriz extracelular, generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y efectos protrombóticos. Estas acciones son contrarrestadas por la estimulación de los receptores AT2, lo cual da lugar a vasodilatación mediante la estimulación de la producción de NO, favorece la pérdida de sodio e inhibe la proliferación de células musculares lisas vasculares. Las acciones de la angiotensina (1-7), que actúa a través del denominado receptor MAS (puede unirse además a AT1 y AT2), también parecen ser cardioprotectoras. Los fármacos que inhiben la ECA se emplean con frecuencia actualmente para el tratamiento de la **hipertensión** y la **insuficiencia cardíaca**.



Conceptos clínicos

Sistema renina-angiotensina- aldosterona e insuficiencia cardíaca

Un varón de 65 años de edad con infarto de miocardio anterior previo acude a consulta con fatiga creciente, dificultad para respirar y edema en los tobillos. La exploración física mostró taquicardia leve y elevación de la presión venosa yugular. Un ecocardiograma reveló una deficiencia de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Las determinaciones en suero del paciente revelaron lo siguiente: sodio, 140 mmol/l; potasio, 3,5 mmol/l; proteínas, 34 (intervalo de referencia, 35-45 g/dl); creatinina, 80 μ mol/l (0,90 mg/dl); urea, 7,5 mmol/l (45 mg/dl), y BUN, 7,5 mmol/l (21 mg/dl).

Comentario

Este varón presenta síntomas y signos de insuficiencia cardíaca. El deterioro de la función del ventrículo izquierdo da lugar a una disminución del flujo sanguíneo a través del riñón, activación del

sistema renina-angiotensina y estimulación de la secreción de aldosterona. La aldosterona causa un incremento de la reabsorción renal de sodio y retención de agua, aumentando de esta forma el volumen del líquido extracelular y el edema.

Los valores de referencia son los siguientes:

Sodio: 135-145 mmol/l

Potasio: 3,5-5 mmol/l

Bicarbonato: 20-25 mmol/l

Urea: 2,5-6,5 mmol/l (16,2-39 mg/dl)

Urea nitrogenada en sangre (BUN): 2,5-6,5 mmol/l (7,5-18,2 mg/dl)



Conceptos clínicos

La hipertensión arterial es una enfermedad frecuente

La hipertensión es un aumento inadecuado de la presión arterial. El nivel deseable de la presión sistólica es inferior a 140 mmHg y el de la presión diastólica, de 90 mmHg (los valores óptimos son todavía más bajos, inferiores a 120/80 mmHg). Según la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con hipertensión en todo el mundo aumentó desde los 600 millones en 1980 hasta 1.000 millones en 2008. La hipertensión arterial se ha clasificado como hipertensión arterial «esencial» (primaria) o «secundaria». Aún no se ha identificado una causa de la hipertensión esencial, aunque se sabe que está relacionada con múltiples factores genéticos y ambientales, como componentes nerviosos, endocrinos y metabólicos. Una dieta rica en sodio es un factor conocido para la aparición de hipertensión.

La hipertensión se asocia con aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio. En el tratamiento actual de la hipertensión se emplean una serie de fármacos, entre los que figuran diuréticos, fármacos bloqueantes de los adrenorreceptores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina AT1.

La aldosterona regula la homeostasis del sodio y el potasio

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que se produce en la corteza suprarrenal (v. [cap. 14](#)). Regula el volumen extracelular y el tono vascular y controla el transporte renal de sodio y de potasio. Se une al receptor mineralocorticoide del citosol en las células epiteliales, principalmente en el conducto colector renal. La aldosterona regula la Na^+/K^+ -ATPasa tanto a corto como a largo plazo. También regula transportadores como el intercambiador de Na^+/H^+ de tipo 3 en el túbulo proximal, el cotransportador de Na^+/Cl^- en el túbulo distal y el canal de sodio epitelial en el conducto colector renal. El resultado global es un **incremento de la reabsorción de sodio** y un **aumento de la excreción de potasio y de iones hidrógeno**.



Conceptos clínicos

El hiperaldosteronismo es un hallazgo frecuente en la hipertensión

El hiperaldosteronismo primario es resultado de una actividad suprarrenal anormal y es infrecuente. Puede ser consecuencia de un tumor suprarrenal único, un adenoma (**síndrome de Conn**). El hiperaldosteronismo secundario es más frecuente y se debe a un aumento de la secreción de renina. Los **feocromocitomas** son tumores secretores de catecolaminas que causan hipertensión en $\sim 0,1\%$ de los pacientes hipertensos. Es importante diagnosticar correctamente el feocromocitoma porque se puede extirpar quirúrgicamente (v. también [cap. 26](#)).

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos favorecen la excreción de sodio y disminuyen la presión arterial. Son marcadores importantes de insuficiencia cardíaca

Una familia de péptidos, conocidos como péptidos natriuréticos, interviene en la regulación del volumen de líquido. Los dos péptidos principales son el **péptido natriurético atrial (ANP)** y el **péptido natriurético cerebral (BNP)**. El ANP se sintetiza principalmente en la aurícula cardíaca como un propéptido de 126 aminoácidos (pro-ANP). Después se escinde en un péptido más pequeño de 98 aminoácidos que contiene el *N*-terminal y el ANP de 28 aminoácidos biológicamente activo. El BNP se sintetiza en los ventrículos cardíacos como un propéptido de 108 aminoácidos y se escinde en un péptido de 76 aminoácidos que contiene el *N*-terminal y el BNP de 32 aminoácidos biológicamente activo. El BNP 32 se aisló a partir de cerebro porcino, de ahí su nombre. Todos los péptidos natriuréticos poseen una estructura de tipo anillo debido a la presencia de un puente disulfuro.

Los péptidos natriuréticos aumentan la excreción de sodio y disminuyen la presión arterial. El ANP y el BNP se segregan en respuesta al estiramiento auricular y a la sobrecarga de volumen ventricular. Se unen a receptores acoplados a proteínas G: los receptores de tipo A están localizados principalmente en las células endoteliales y los receptores de tipo B, en el cerebro. La vía de señalización comprende a dos guanil ciclasas, una de ellas estimulada por el NO. El GMPc generado actúa sobre la proteína cinasa C y sobre las fosfodiesterasas, regulando de este modo la síntesis de AMPc.



Aplicaciones clínicas

Uso diagnóstico de los propéptidos del péptido natriurético cerebral (BNP)

Los propéptidos BNP están presentes en el plasma en cantidades equimolares con las especies activas. De esta forma, el proBNP (1-76) alcanza valores más elevados en la insuficiencia cardíaca que el BNP 32. De forma similar, el proANP (1-98) tiene una vida media más prolongada en el plasma que el ANP 1-28 biológicamente activo y, por tanto, está presente en la circulación a concentraciones más altas.

Son los péptidos que se miden en los laboratorios clínicos.

Las concentraciones de ANP y de BNP aumentan en la insuficiencia cardíaca. Este dato es especialmente útil para descartar la insuficiencia cardíaca en pacientes que presentan síntomas inespecíficos, como dificultad para respirar.

Vasopresina y acuaporinas

La vasopresina regula la reabsorción de agua por los riñones

La hormona de la hipófisis posterior vasopresina (conocida también como **hormona antidiurética** [ADH]) controla la reabsorción de agua en los conductos colectores del riñón mediante la regulación de los canales de agua de la membrana, las **acuaporinas**.

La vasopresina controla la reabsorción de agua en los conductos colectores del riñón. Se sintetiza en el hipotálamo y se transporta a lo largo de los axones hasta la hipófisis posterior, donde se almacena antes de ser procesada y liberada posteriormente. Se une a un receptor localizado en las membranas de las células tubulares en los conductos colectores ([fig. 35.11](#)). El receptor se acopla a proteínas G y activa la proteína cinasa A (PKA). La PKA fosforila a su vez a la acuaporina 2 (AQP2), estimulando su translocación a la membrana celular, aumentando de este modo la reabsorción de agua en el conducto colector. La supresión de la secreción de vasopresina da lugar a una orina diluida. La incapacidad para suprimir adecuadamente a la vasopresina ocasiona la incapacidad para diluir la orina por debajo de la osmolalidad del plasma.

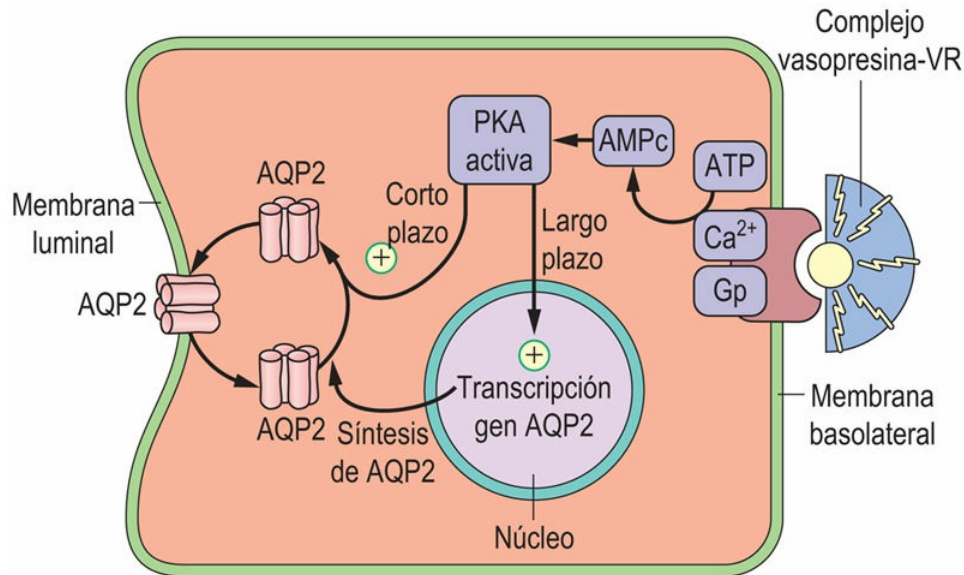


FIG. 35.11 La vasopresina regula la reabsorción de agua en el conducto colector.

La vasopresina controla el canal de agua acuaporina 2 (AQP2). La vasopresina se fija a su receptor (VR) y, a través de las proteínas G, estimula la producción de AMP cíclico (AMPc), que a su vez activa la proteína cinasa A (PKA). La PKA fosforila la AQP2 citoplasmática e induce su translocación a la membrana celular, aumentando su capacidad para transportar agua. La vasopresina también regula la expresión del gen AQP2.

Las acuaporinas son proteínas de canal de membrana que transportan agua

En la [figura 35.12](#) se ilustra el canal de agua de la acuaporina. La AQP2 y la AQP3 están presentes en los conductos colectores renales y son reguladas por la vasopresina. La AQP1 se expresa en los túbulos proximales y en el asa de Henle descendente y no está bajo el control de la vasopresina.

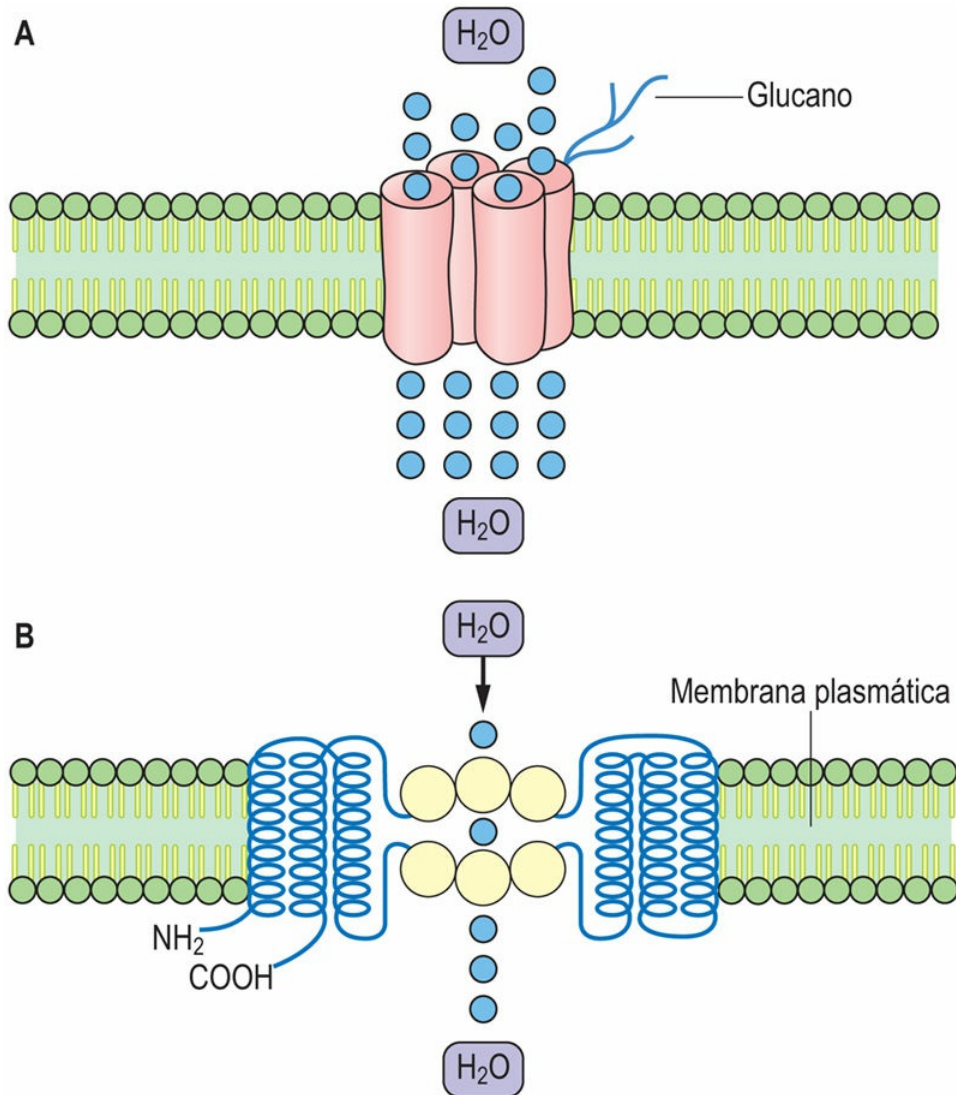


FIG. 35.12 Canal de agua de la acuaporina.
 (A) La acuaporina 1 es un canal de agua constituido por múltiples subunidades. (B) Cada uno de los dos monómeros tiene dos estructuras repetidas en tándem; cada una de ellas consta de tres regiones que atraviesan la membrana y asas conectoras incrustadas en la membrana.

Los defectos en la secreción de vasopresina y las acuaporinas defectuosas ocasionan diabetes insípida

La deficiencia de vasopresina provoca una afección conocida como **diabetes insípida**. Las mutaciones en el receptor de la vasopresina y en el gen *AQP2* conducen a diferentes tipos de **diabetes insípida nefrogénica**. En ambas situaciones se excretan grandes cantidades de

orina diluida, condicionando la aparición de deshidratación.

Un análogo sintético de la vasopresina, la **desmopresina**, se utiliza para el tratamiento de la diabetes insípida.

La excreción excesiva de vasopresina podría deberse a una patología intracraneal y también ocurre después de un traumatismo importante, una infección o una cirugía y en las enfermedades malignas. La supresión defectuosa de la vasopresina se conoce como **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)** y conduce a la retención de agua.

Los antagonistas de la vasopresina, como el tolvaptán, pueden utilizarse como complementos en el tratamiento de la hiponatremia grave.

Integración de la homeostasis del agua y el sodio

La gestión del sodio y el agua está sujeta al control integrado por parte de la aldosterona y la vasopresina

Normalmente, a pesar de las variaciones en la ingesta de agua, la osmolalidad plasmática se mantiene dentro de unos límites estrictos (280-295 mmol/kg H₂O). La vasopresina regula la osmolalidad ajustando el volumen de agua, respondiendo a señales osmóticas y del volumen. Los osmorreceptores hipotalámicos responden a incrementos muy pequeños (aproximadamente del 1%) de la osmolalidad del plasma, estimulando la secreción de vasopresina y la sed. La liberación de vasopresina también es estimulada por una disminución del volumen circulante mayor del 10%.

La deficiencia de agua (deshidratación) disminuye el volumen plasmático, el flujo sanguíneo renal y el FG

Cuando existe déficit de agua (**deshidratación**), la disminución del flujo sanguíneo renal estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto provoca la supresión de la excreción urinaria de

sodio con retención de agua. En paralelo, un incremento de la osmolalidad plasmática causada por un déficit de agua estimula la secreción de vasopresina, con la consiguiente disminución del volumen de orina. De esta forma, **la respuesta global a la deficiencia de agua es la retención de sodio y agua** (fig. 35.13).

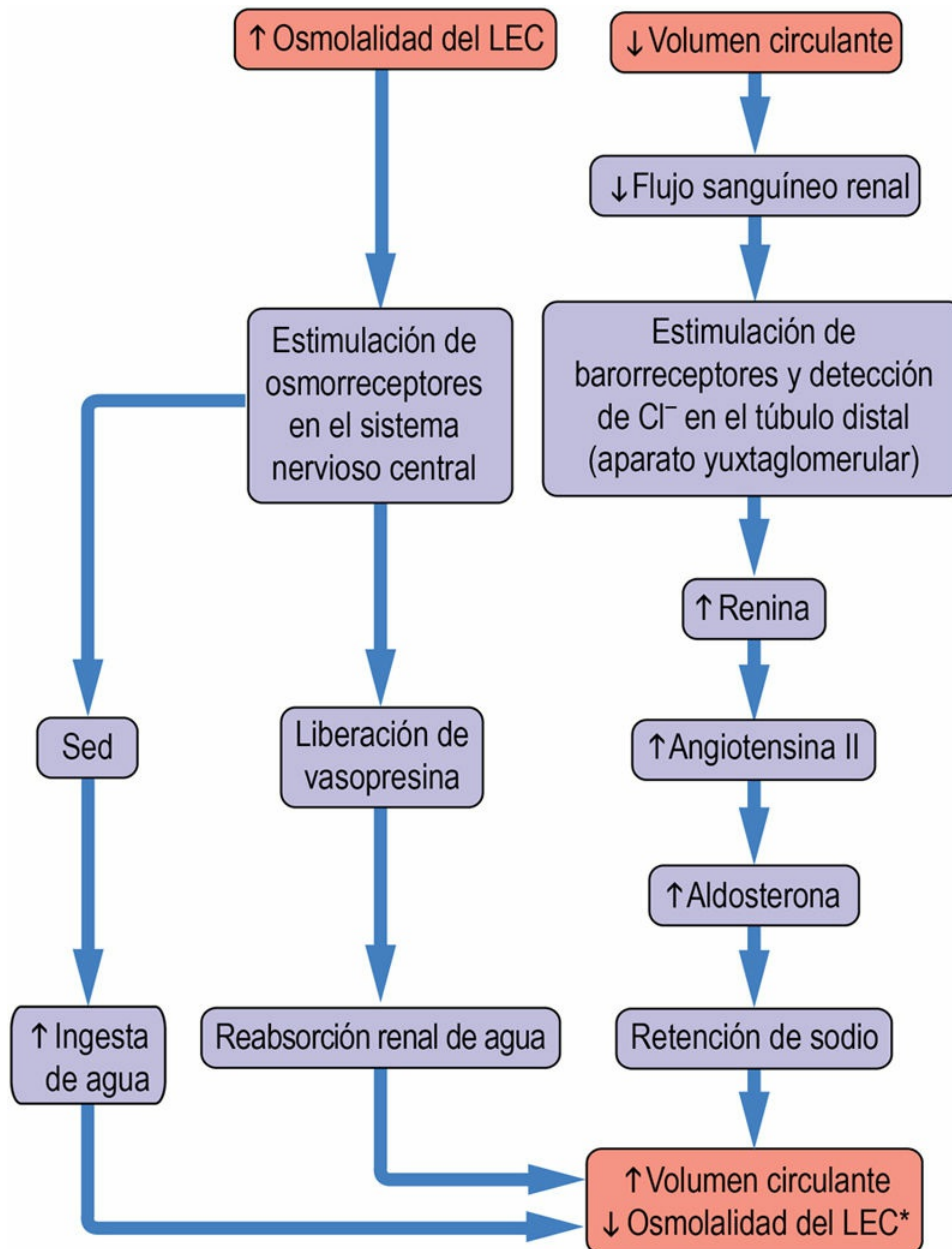


FIG. 35.13 El metabolismo del agua y el del sodio están íntimamente relacionados.

Un aumento en la osmolalidad del LEC estimula la secreción de

vasopresina y da lugar a un incremento de la reabsorción renal de agua. Esto «diluye» el LEC y conduce a una disminución de la osmolalidad. Esta respuesta se ve reforzada por la estimulación de la sed. Una **disminución del volumen plasmático** también estimula la retención de agua por la estimulación de los receptores sensibles a la presión (barorreceptores) en el aparato yuxtaglomerular. Esto activa al sistema renina-angiotensina y la secreción de aldosterona. El resultado es un aumento de la reabsorción de sodio. *La osmolalidad disminuirá si el grado de retención de agua es relativamente mayor que el de retención de sodio.

El exceso de agua aumenta el volumen del plasma, el flujo sanguíneo renal y el FG

Cuando hay un exceso de agua, la producción de renina se inhibe. La concentración baja de aldosterona permite la pérdida urinaria de sodio. La osmolalidad plasmática disminuye. Este descenso es detectado por los osmorreceptores, los cuales suprimen la vasopresina. La supresión de la secreción de vasopresina da lugar a la pérdida urinaria de agua. También se suprime la sed, disminuyendo la ingesta de agua. **De esta forma, la respuesta global al exceso de agua es el aumento de la excreción de sodio y agua en la orina.**

Concentración plasmática de sodio

Los trastornos de la concentración plasmática de sodio están íntimamente relacionados con la deshidratación y la sobrehidratación

La concentración plasmática de sodio es de 135-145 mmol/l (mEq/l). Los trastornos de la concentración del sodio tienen relevancia clínica y están íntimamente asociados al equilibrio hídrico, a veces de una forma que no resulta sencilla de desenmarañar. Las pérdidas de agua y sodio con frecuencia son simultáneas, y el que desencadenen hiponatremia o hipernatremia dependerá del grado relativo de las pérdidas de agua y sodio.

Las anomalías clínicas que se desarrollan tras una

pérdida excesiva de líquidos dependen de la composición iónica de los líquidos perdidos

Por ejemplo, el **sudor** contiene menos sodio que el líquido extracelular; por lo tanto, una sudoración excesiva provoca una pérdida predominante de agua y «concentra» el sodio en el líquido intracelular, causando hipernatremia. Por el contrario, el contenido de sodio del **líquido intestinal** es similar al del plasma, pero contiene cantidades considerables de potasio. De este modo, su pérdida, como la que sucede en la diarrea intensa, daría lugar a la aparición de deshidratación e hipopotasemia, pero la concentración plasmática de sodio permanecería cercana a la normal (tabla 35.2).

Tabla 35.2

Contenido de electrolitos de los líquidos corporales

	Sodio (mmol/l)	Potasio (mmol/l)	Bicarbonato (mmol/l)	Cloruro (mmol/l)
Plasma	140	4	25	100
Jugo gástrico				
Líquido del intestino delgado	140	10	Variable	70
Heces en caso de diarrea	50-140	30-70	20-80	Variable
Bilis, líquidos pleural y peritoneal	140	5	40	100
Sudor	12	10	–	12

La pérdida de un líquido que tiene un contenido electrolítico similar al del plasma da lugar a deshidratación, con concentraciones plasmáticas de electrolitos normales. Sin embargo, cuando el contenido de sodio del líquido perdido es inferior al del plasma (p. ej., sudor), la deshidratación se puede acompañar por hipernatremia. La hiperhidratación suele acompañarse de hiponatremia. (Adaptado con autorización de Dominiczak MH, editor: *Seminars in Clinical biochemistry*, 2.^a ed. Glasgow: Glasgow University, 1997.)

Una disminución de la concentración de sodio (**hiponatremia**) suele indicar que el LEC está «diluyéndose» (debido a un exceso de agua). La hiponatremia puede deberse a una ingesta excesiva de agua, como en la ingesta compulsiva de agua o, más frecuentemente, por una retención de agua, como sucede en el SIADH. También puede estar causada por una pérdida importante de sodio en la diarrea y los

vómitos crónicos, o (rara vez) por un déficit de aldosterona en la enfermedad de Addison.

La hiponatremia observada en los deportistas durante un ejercicio intenso se debe a los suplementos de agua durante un ejercicio que provoca deshidratación en forma de bebidas hipotónicas, «diluyendo» de este modo el LEC.



Conceptos clínicos

Una ingesta de líquidos escasa lleva a deshidratación

Un varón de 80 años de edad había sido ingresado en el hospital después de ser encontrado tumbado en el suelo tras haber sufrido un accidente cerebrovascular agudo. Presentaba escasa turgencia hística, boca seca, taquicardia e hipotensión. Las determinaciones séricas revelaron lo siguiente: sodio, 150 mmol/l; potasio, 5,2 mmol/l; bicarbonato, 35 mmol/l; creatinina, 110 mmol/l (1,13 mg/dl); urea, 19 mmol/l (90,3 mg/dl), y BUN, 19 mmol/l.

Los valores de referencia son:

Sodio: 135-145 mmol/l.

Potasio: 3,5-5,0 mmol/l.

Bicarbonato: 20-25 mmol/l.

Creatinina: 20-80 $\mu\text{mol/l}$ (0,28-0,90 mg/dl).

Urea: 2,5-6,5 mmol/l (16,2-39 mg/dl).

Urea nitrogenada en sangre (BUN): 2,5-6,5 mmol/l (7,5-18,2 mg/dl).

Comentario

El paciente presenta deshidratación, indicada por los valores elevados de sodio y urea, y elevación leve de la creatinina. Se le trató con líquidos intravenosos, fundamentalmente con glucosado al 5%, para recuperar la pérdida de agua.

La hipernatremia se asocia sobre todo a deshidratación

Un aumento de la concentración de sodio (**hipernatremia**) significa que el LEC está «concentrándose» (debido a la pérdida de agua). La hipernatremia se asocia sobre todo a deshidratación secundaria a una disminución de la ingesta de agua (como sucede en los ancianos enfermos incapaces de beber lo suficiente) o por una pérdida excesiva de agua, como ocurre en la diarrea, los vómitos o la diabetes (la diuresis osmótica es la causa en la diabetes). También puede deberse a la administración excesiva de sales de sodio (p. ej., infusión de bicarbonato sódico durante la reanimación).

Tanto la hipernatremia como la hiponatremia provocan síntomas neurológicos

En la hiponatremia, los síntomas están relacionados predominantemente con la hipoosmolalidad y con el consiguiente edema cerebral. El sodio no cruza la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, la hiponatremia y la hipoosmolalidad desencadenan el ingreso de líquido hacia el cerebro. La hipernatremia crónica puede dar lugar también a encefalopatía. Merece la pena resaltar que una corrección rápida de la hiponatremia o de la hipernatremia pueden agravar los síntomas neurológicos; por dicho motivo, es crucial que la terapia siga un ritmo adecuado (v. Lecturas recomendadas).

Concentración plasmática de potasio

Los trastornos en la concentración del potasio conllevan un riesgo de arritmias cardíacas

La concentración plasmática normal de potasio es de 3,5-5 mmol/l (mEq/l) (fig. 35.14). Como su concentración intracelular es mucho mayor, un desplazamiento relativamente menor de potasio entre el LEC y el LIC da lugar a cambios importantes en su concentración sérica. Tanto las concentraciones de potasio altas como las bajas (**hiperpotasemia** e **hipopotasemia**, respectivamente) afectan al músculo cardíaco, causando arritmias, que en ocasiones ponen en riesgo la vida.

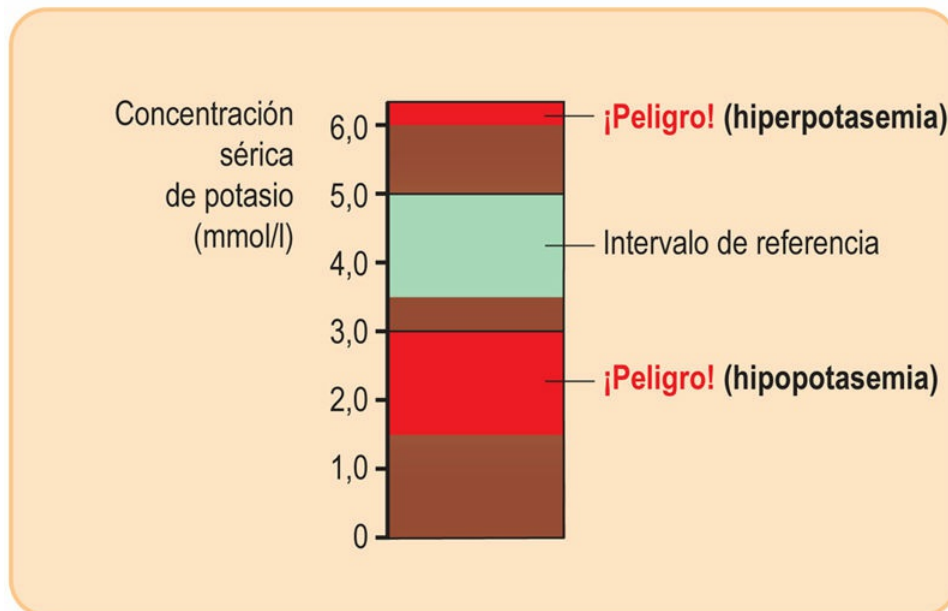
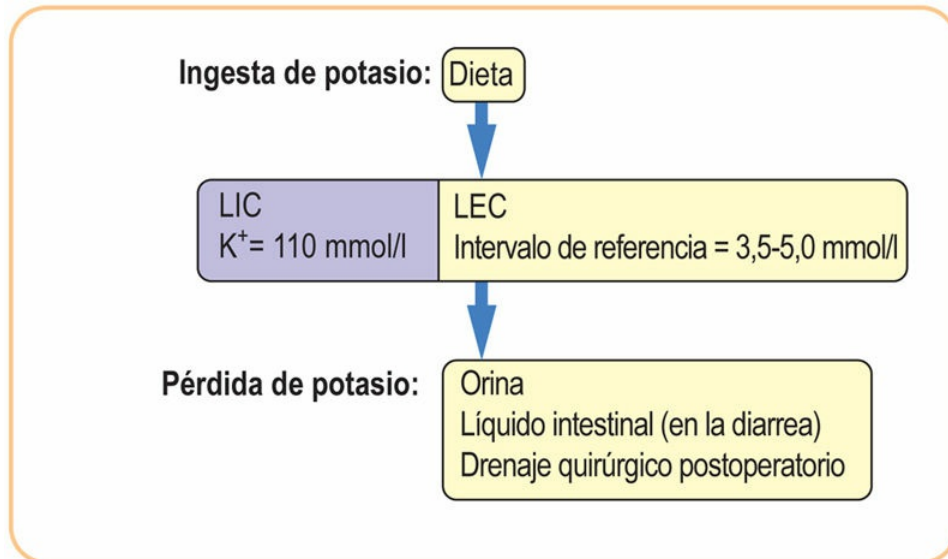


FIG. 35.14 Equilibrio de potasio.

La concentración plasmática de potasio se mantiene en límites estrechos. Tanto las concentraciones bajas de potasio (hipopotasemia) como las altas (hiperpotasemia) pueden ser peligrosas, ya que el potasio afecta a la contractilidad del músculo cardíaco. Generalmente, las concentraciones séricas de potasio por encima de 6 mmol/l y por debajo de 2,5 mmol/l se consideran urgencias clínicas. El panel superior muestra las principales fuentes de pérdida de potasio.

En el ECG, la hiperpotasemia provoca la pérdida de ondas P, ondas T picudas características y complejos QRS ensanchados. La hipopotasemia, por otra parte, puede prolongar los intervalos PR, dar lugar a ondas P picudas, ondas T aplanadas y ondas U prominentes.

La monitorización de la concentración sérica de potasio es sumamente importante

La concentración sérica de potasio por debajo de 2,5 mmol/l o por encima de 6,0 mmol/l es peligrosa (v. [fig. 35.14](#)). La causa más frecuente de hiperpotasemia grave es la insuficiencia renal: en este cuadro, el riñón no funcionante no puede excretar la suficiente cantidad de potasio en la orina. Por otro lado, el potasio sérico bajo suele deberse a pérdidas excesivas, ya sea en la orina o a través del tracto gastrointestinal. La diarrea es una causa importante. El hiperaldosteronismo también conduce a hipopotasemia.

Normalmente, los riñones son responsables de más del 90% de la pérdida corporal de potasio; de este modo, el tratamiento con diuréticos es una causa importante, tanto de hipopotasemia como de hiperpotasemia (esto dependerá del tipo de diurético utilizado). Del mismo modo, una diabetes mal controlada puede manifestarse por hipopotasemia o, más raramente, hiperpotasemia (v. [cap. 31](#)).

Obsérvese que los cambios en la concentración plasmática de potasio también se asocian a trastornos acidobásicos: la alcalosis conduce a hipopotasemia y la acidosis a hiperpotasemia (v. [cap. 36](#)).

Valoración del estado hidroelectrolítico en la práctica clínica

Para evaluar el equilibrio hidroelectrolítico en un paciente es preciso realizar las mediciones siguientes junto con la exploración física y la anamnesis:

- **Concentraciones séricas de electrolitos:** concentraciones de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato.
- **Urea (nitrógeno ureico en sangre) y creatinina en el suero.**
- **Volumen de la orina, osmolalidad y concentración de sodio.**
- **Osmolalidad del suero.**
- **Gráfica del equilibrio hídrico:** registro diario de la ingesta y de las pérdidas de líquidos.

Aprendizaje activo

1. Comentar el papel de la Na^+/K^+ -ATPasa en el mantenimiento de los gradientes iónicos a través de las membranas celulares.
2. Explicar el papel del sistema renina-angiotensina en el mantenimiento del equilibrio de sodio y agua.
3. Describir los movimientos de agua entre el LEC y el LIC que tienen lugar cuando hay privación de agua.
4. ¿Por qué aparece edema cuando hay una baja concentración de albúmina en plasma?
5. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de hiperpotasemia?
6. ¿Qué trastornos del agua y los electrolitos cabría esperar en la diarrea crónica?

Resumen

- Tanto la deficiencia de agua corporal (deshidratación) como su exceso (hidratación excesiva) causan problemas clínicos potencialmente graves. Por tanto, la valoración del equilibrio hidroelectrolítico es una parte importante de la exploración clínica.
- El equilibrio hídrico corporal está estrechamente ligado al equilibrio de los iones disueltos (electrolitos), de los que los más importantes son el sodio y el potasio.
- La Na^+/K^+ -ATPasa es esencial para mantener los gradientes iónicos entre la célula y su entorno, el potencial eléctrico y para que funcione el sistema de transporte iónico celular. También controla la hidratación de la célula y su volumen.
- El movimiento de agua entre el LEC y el LIC está controlado por gradientes osmóticos.
- El movimiento de agua entre la luz de un vaso sanguíneo y el líquido intersticial está controlado por las presiones osmótica e hidrostática.
- Los principales reguladores del equilibrio hidroelectrolítico son la vasopresina (agua) y la aldosterona (sodio y potasio).
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona es el principal regulador de la presión arterial y del tono vascular.
- Las determinaciones de los péptidos natriuréticos ayudan a diagnosticar la insuficiencia cardíaca.

Lecturas recomendadas

- Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342:1581–1589.
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356:2064–2072.
- Frost P. Intravenous fluid therapy in adult inpatients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2015;350:g7620.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2014;311:507–520.
- Richards AM, Troughton RW. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clinical Chemistry*. 2012;58:62–71.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208–1219.
- Schrier RW. Body water homeostasis: Clinical disorders of urinary dilution and concentration. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17:1820–1832.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:55–65.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American Journal of Medicine*. 2013;126:S5–S41.
- Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annual Review of Medicine*. 2012;63:303–316.

Páginas web de interés

Medline Plus - Water and Electrolyte Balance:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/fluidandelectrolytebalance.htm>

British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients 2011:

http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes de este capítulo.

Abreviaturas

ADH Hormona antidiurética, vasopresina

AG Diferencia aniónica (*anion gap*)

ANP Péptido natriurético atrial

AQP Acuaporina

AT1, AT2 Receptores de angiotensina

BNP Péptido natriurético cerebral

BUN Nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen*)

CMLV Células del músculo liso vascular

CREB Proteína de unión sensible a AMPc, factor de transcripción

ECA Enzima convertidora de la angiotensina

eFG Filtración glomerular estimada

ENaC Canal de sodio epitelial

FG Filtración glomerular

LEC Líquido extracelular

LIC Líquido intracelular

MAS Receptor de angiotensina 1-7

NCC Cotransportador de sodio y cloruro

NKCC2 Cotransportador de sodio-potasio-cloruro

PC Peso corporal

PKA Proteína cinasa A

PKC Proteína cinasa C

PTH Hormona paratiroidea

ROS Especies reactivas del oxígeno

SIADH Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

SNC Sistema nervioso central

CAPÍTULO 36

El pulmón y la regulación de la concentración de iones hidrógeno (equilibrio ácido-base)

Marek H. Dominiczak

Mirosława Szczepańska-Konkel

Resumen

En este capítulo se describen los mecanismos que controlan la concentración de iones hidrógeno (pH) de los líquidos corporales, o el equilibrio ácido-base. Este punto es importante para el médico, ya que los trastornos del equilibrio ácido-base son frecuentes, tanto en especialidades médicas como quirúrgicas. Comentamos el papel del tampón bicarbonato para el mantenimiento del pH sanguíneo, el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones y la producción y la retención de bicarbonato en los riñones. Describimos los trastornos del equilibrio ácido-base: la alcalosis metabólica y respiratoria, y la acidosis metabólica y respiratoria. Este capítulo se ilustra con ejemplos clínicos relevantes.

Palabras clave

Acidosis metabólica

Acidosis respiratoria

Alcalosis metabólica

Alcalosis respiratoria

Anhidrasa carbónica

Equilibrio ácido-base

Excreción de hidrogeniones

Intercambio gaseoso

Transporte de dióxido de carbono

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Explicar la naturaleza del tampón bicarbonato.
- Describir el intercambio gaseoso que tiene lugar en los pulmones.
- Describir los componentes respiratorio y metabólico del equilibrio ácido-base.
- Definir y clasificar la acidosis y la alcalosis.

- Comentar las diferentes afecciones clínicas asociadas con los trastornos del equilibrio ácido-base.
-

Introducción

El metabolismo genera ácidos

El metabolismo celular genera dióxido de carbono (CO_2). El CO_2 se disuelve en H_2O formando ácido carbónico, que a su vez se disocia liberando iones hidrógeno (se denomina ácido volátil). Hay otros ácidos procedentes de fuentes diferentes al CO_2 que se conocen como ácidos no volátiles; por definición, no pueden eliminarse por los pulmones y deben excretarse por vía renal. La producción neta de ácidos no volátiles está en torno a 50 mmol/día.

El ácido láctico se genera durante la glucólisis anaerobia y su concentración en plasma es el sello que distingue a la hipoxia. Los cetoácidos (ácido acetoacético y β -hidroxibutírico) son importantes en la diabetes (v. [cap. 31](#)). El metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre y de los compuestos que contienen fósforo también genera ácidos inorgánicos.

A pesar de la cantidad de hidrogeniones producida, su concentración en sangre (expresada a menudo como un logaritmo negativo de la concentración, el pH) es sorprendentemente constante: permanece entre 35 y 45 nmol/l (pH, 7,35-7,45). El mantenimiento de la estabilidad del pH resulta esencial, ya que afecta a la ionización de las proteínas (v. [cap. 2](#)) y, en consecuencia, a la conformación de las proteínas, lo que afecta a su vez a la actividad de numerosas enzimas y otras moléculas biológicamente activas, como los canales iónicos. Una disminución del pH aumenta el tono simpático y puede dar lugar a la aparición de arritmias cardíacas. Además, el pH y la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2), alteran la forma de la curva de saturación de la hemoglobina y, por tanto, la oxigenación de los tejidos (v. [cap. 5](#)).

Los pulmones, los eritrocitos y los riñones contribuyen a mantener el equilibrio ácido-base

Para mantener el equilibrio ácido-base son necesarios los pulmones, los eritrocitos y los riñones (fig. 36.1). Los pulmones controlan el intercambio de dióxido de carbono y de oxígeno entre la sangre y la atmósfera; los eritrocitos transportan estos gases entre los pulmones y los tejidos, y los riñones controlan la síntesis de bicarbonato en el plasma y la excreción del ion hidrógeno.

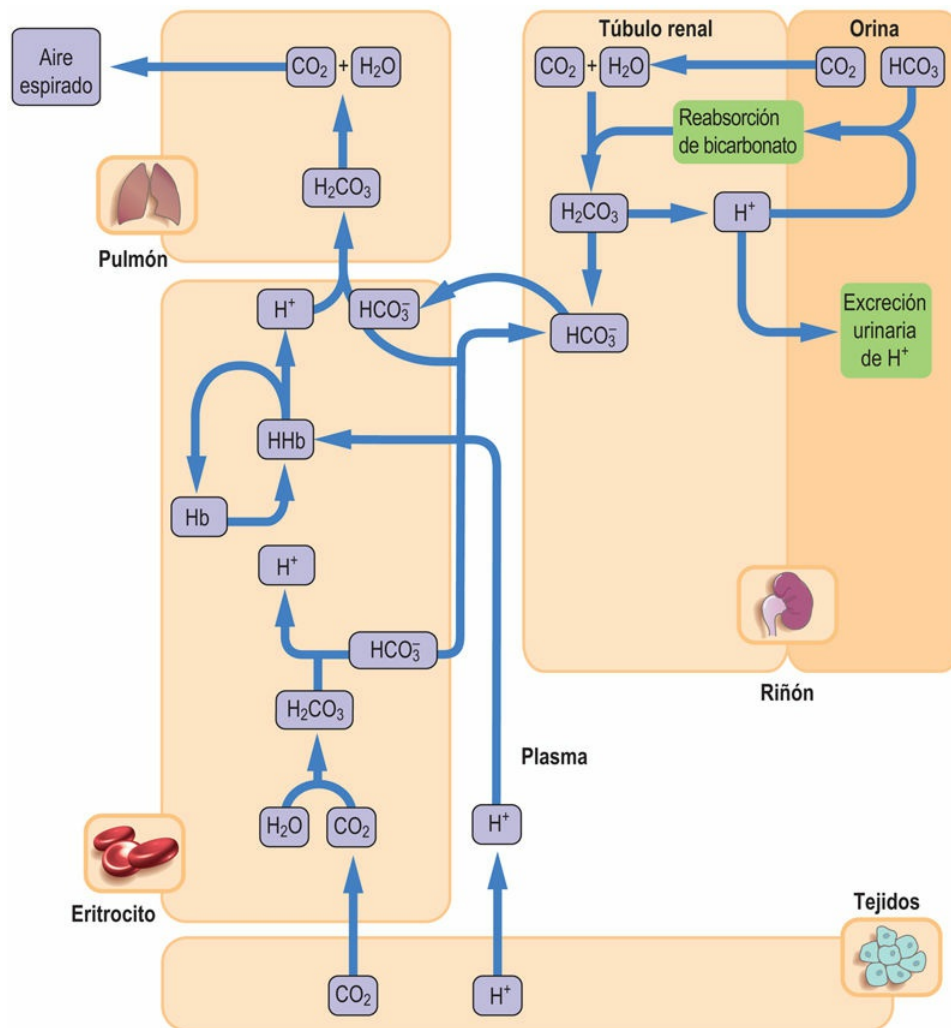


FIG. 36.1 Equilibrio ácido-base.

Los pulmones, los riñones y los eritrocitos contribuyen a mantener el equilibrio ácido-base. Los pulmones controlan el intercambio gaseoso con el aire atmosférico. El dióxido de carbono (CO_2) que se genera en los tejidos se transporta en el plasma como bicarbonato; la hemoglobina del eritrocito contribuye también al transporte del CO_2 . La hemoglobina amortigua el ion hidrógeno derivado del ácido carbónico.

Los riñones reabsorben el bicarbonato filtrado en los túbulos proximales y generan nuevo bicarbonato en los túbulos distales, donde hay una secreción neta del ion hidrógeno. Hb, hemoglobina.

Relevancia clínica

El conocimiento del equilibrio ácido-base tiene una relevancia general en la práctica médica, ya que sus anomalías subyacen a numerosos trastornos de diversas especialidades.

Sistemas tampón del organismo: componentes respiratorio y metabólico del equilibrio ácido-base

La sangre y los tejidos contienen sistemas tampón que minimizan los cambios en la concentración de iones hidrógeno

El principal sistema amortiguador que neutraliza los iones hidrógeno liberados de las células es el **tampón bicarbonato**. Otro tampón importante es la **hemoglobina**. En el interior de la célula, el ion hidrógeno es neutralizado por tampones intracelulares, principalmente **proteínas** y **fosfatos** (tabla 36.1 y cap. 2).

Tabla 36.1

Principales tampones en el cuerpo humano

Tampón	Ácido	Base conjugada	Lugar de acción tampón principal
Hemoglobina	HHb	Hb ⁻	Eritrocitos
Proteínas	HProt	Prot ⁻	Líquido intracelular
Tampón fosfato	H_2PO_4^-	HPO_4^{2-}	Líquido intracelular
Bicarbonato	$\text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$	HCO_3^-	Líquido extracelular

Véanse en el [capítulo 2](#) los principios de la acción tampón. Según la definición de Brønsted-Lowry, un ácido es «una especie molecular que tiene tendencia a perder un ion hidrógeno, formando una base conjugada».

El tampón bicarbonato permanece en equilibrio con el aire atmosférico

El concepto clave es que el tampón bicarbonato es un sistema abierto. Esto significa que tiene un potencial amortiguador mayor que el de los

tampones de «sistema cerrado». El dióxido de carbono producido en el transcurso del metabolismo se difunde a través de las membranas celulares y se disuelve en el plasma. El coeficiente de solubilidad del CO₂ en el plasma es de 0,23 si la pCO₂ se mide en kPa (o de 0,03 si la pCO₂ se mide en mmHg; 1 kPa = 7,5 mmHg o 1 mmHg = 0,133 kPa). Así, a una pCO₂ normal de 5,3 kPa (40 mmHg), la concentración de CO₂ disuelto (dCO₂) es:

$$dCO_2 \text{ (mmol / l)} = 5,3 \text{ kPa} \times 0,23 = 1,2 \text{ mmol / l}$$

El CO₂ se equilibra con el ácido carbónico (H₂CO₃) en el plasma en el transcurso de una reacción lenta no enzimática. Normalmente, la concentración plasmática de H₂CO₃ es muy baja, de alrededor de 0,0017 mmol/l. El punto clave es que, dado el equilibrio entre el H₂CO₃ y el CO₂ disuelto (teóricamente todo el CO₂ disuelto finalmente acabaría convirtiéndose en H₂CO₃), este componente del tampón bicarbonato es igual a la suma del H₂CO₃ y del CO₂ disuelto. La ecuación fundamental que describe el comportamiento del tampón bicarbonato es la **ecuación de Henderson- Hasselbalch** (v. también [cap. 2](#)). Dicha ecuación expresa la relación entre el pH y los componentes del tampón bicarbonato:

$$pH = pK + \log\left(\frac{[\text{bicarbonato}]}{pCO_2 \times 0,23}\right)$$

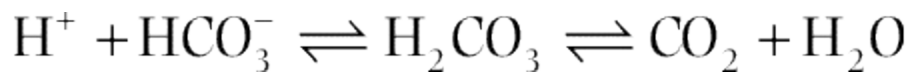
Esta ecuación demuestra que el pH sanguíneo está determinado por el cociente entre las concentraciones de bicarbonato en plasma (el **componente «básico»** del tampón) y el CO₂ disuelto (el **componente «ácido»**, ya que lo convierte en ácido carbónico). Normalmente, a una pCO₂ de 5,3 kPa y una concentración de dCO₂ de 1,2 mmol/l, la concentración de bicarbonato plasmático es de ~24 mmol/l. El pK del tampón bicarbonato es de 6,1. Si introducimos las concentraciones de

los componentes del tampón en la ecuación anterior:

$$\text{pH} = 6,1 + \log(24 / 1,2) = 7,40$$

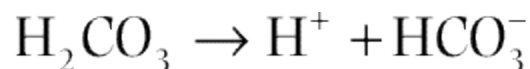
Así pues, la concentración normal de bicarbonato y la presión parcial normal de CO_2 se corresponden con el pH 7,40 (concentración del ion hidrógeno, 40 nmol/l). El tampón bicarbonato minimiza los cambios en la concentración del ion hidrógeno cuando se añade ácido a la sangre.

Cuando aumenta la concentración de H^+ en el sistema, el bicarbonato acepta hidrogeniones, formando ácido carbónico, el cual se transforma posteriormente en CO_2 y H_2O en una reacción catalizada por la **anhidrasa carbónica:**

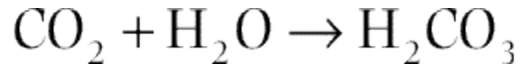


En esta primera etapa, la concentración de bicarbonato disminuye y la pCO_2 aumenta, Sin embargo, como el CO_2 se elimina a través de los pulmones, el cociente [bicarbonato]/ pCO_2 vuelve posteriormente a la normalidad.

Por el contrario, cuando disminuye la concentración de H^+ , el ácido carbónico del tampón se disociará para proporcionar H^+ :



Posteriormente disminuirá la frecuencia respiratoria, reteniendo CO_2 para aumentar la pCO_2 , normalizando de este modo el cociente [bicarbonato]/ pCO_2 :



En la ecuación de Henderson-Hasselbalch vemos que su denominador (pCO_2) está controlado por los pulmones. Por este motivo, se denomina **componente respiratorio del equilibrio ácido-base**. Por el contrario, la concentración plasmática de bicarbonato está controlada por los riñones y los eritrocitos, y se denomina **componente metabólico del equilibrio ácido-base** (fig. 36.2).

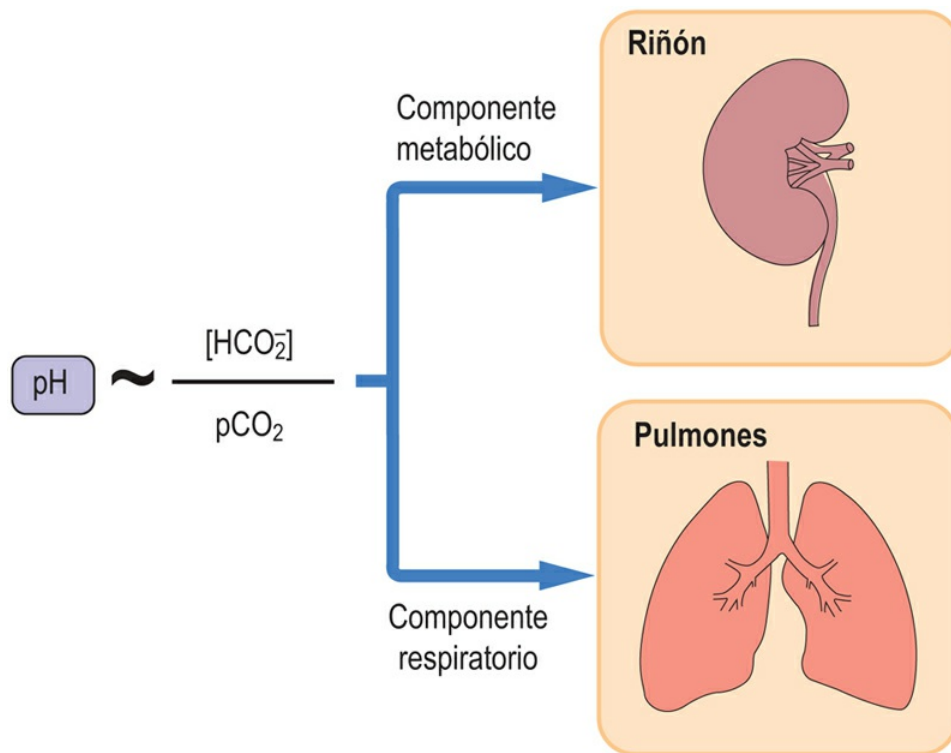


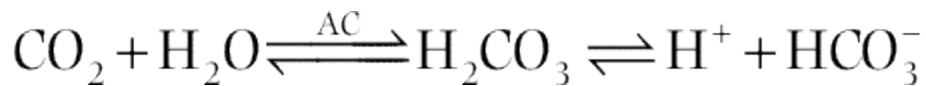
FIG. 36.2 El tampón bicarbonato.

El pH de la sangre depende del cociente entre el bicarbonato en plasma y la presión parcial del dióxido de carbono (pCO_2). La pCO_2 es el componente respiratorio del equilibrio ácido-base y la concentración de bicarbonato el componente metabólico.

El bicarbonato es generado en los eritrocitos y en los túbulos renales

Los eritrocitos y las células tubulares renales tienen una enzima que

contiene zinc, la anhidrasa carbónica (AC), que convierte el CO_2 disuelto en ácido carbónico. El ácido carbónico se disocia generando iones hidrógeno y bicarbonato:



Los **riñones** regulan la reabsorción y la síntesis de bicarbonato, y los **eritrocitos** ajustan la concentración de bicarbonato como respuesta a los cambios en la pCO_2 .

Los componentes respiratorio y metabólico del equilibrio ácido-base están interrelacionados

Los componentes respiratorio y metabólico del equilibrio ácido-base son sumamente interdependientes: uno de ellos tiende a compensar los cambios en el otro. Cuando el trastorno primario es respiratorio, por ejemplo, en una **enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]** grave y provoca acumulación de CO_2 , se produce un incremento compensador en la reabsorción renal de bicarbonato. Por el contrario, la disminución de la pCO_2 , como sucede durante la **hiperventilación en una crisis asmática**, provocaría un aumento de la excreción renal de bicarbonato.

Cuando el problema primario es metabólico (p. ej., **cetoacidosis diabética**), la disminución en la concentración de bicarbonato estimulará al centro respiratorio para aumentar la frecuencia respiratoria. El CO_2 se elimina y la pCO_2 plasmática disminuye. Esto puede observarse en la clínica por la aparición de hiperventilación. Por el contrario, un aumento en la concentración plasmática de bicarbonato producirá una disminución de la frecuencia respiratoria, con la consiguiente retención de CO_2 . Así pues, el cambio compensador siempre tiende a normalizar el cociente $[\text{bicarbonato}]/\text{pCO}_2$, ayudando a llevar el pH hacia valores normales (fig. 36.3).

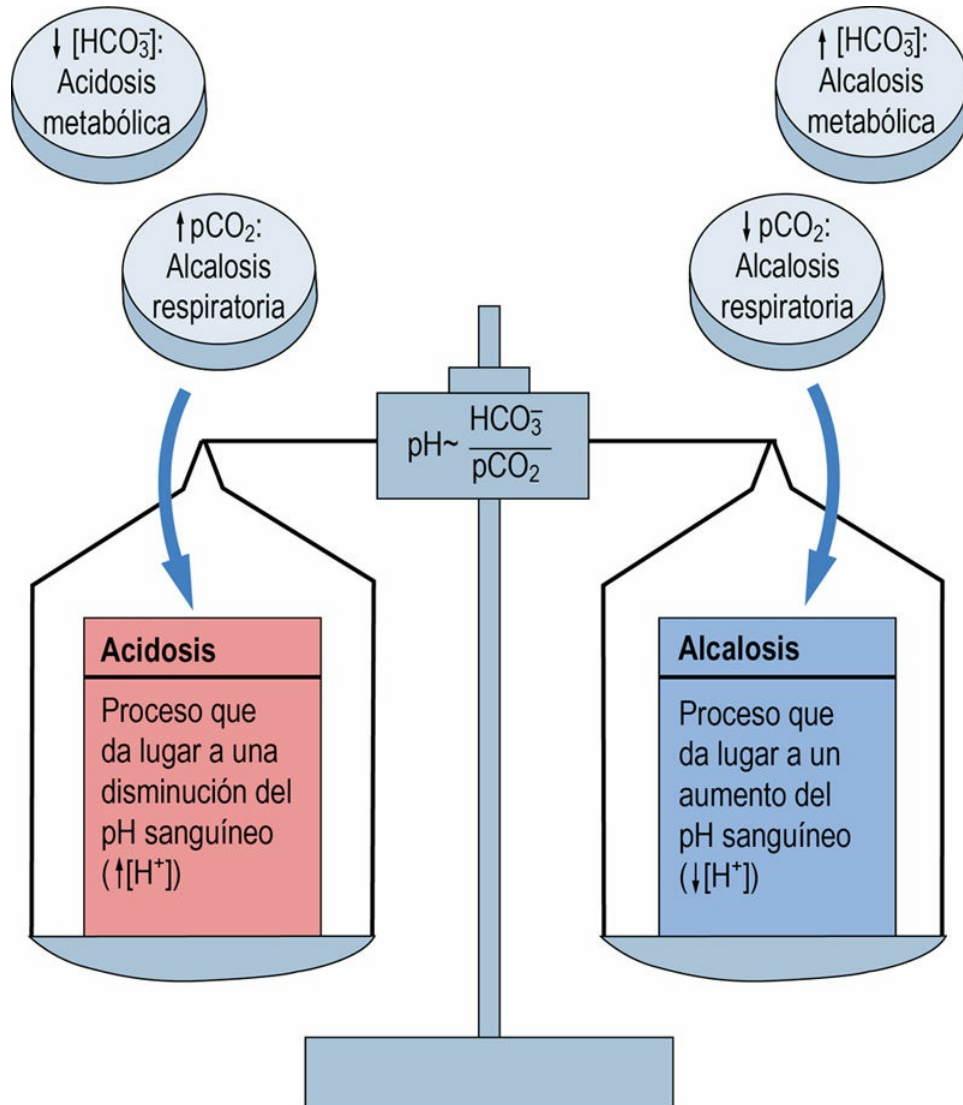


FIG. 36.3 Trastornos del equilibrio ácido-base.

Un aumento primario en la $p\text{CO}_2$ o una disminución en la concentración plasmática de bicarbonato puede conducir a acidosis. Una disminución en la $p\text{CO}_2$ o un aumento en el bicarbonato en plasma pueden provocar alcalosis. Si el cambio primario es en la $p\text{CO}_2$, el trastorno recibe la denominación de respiratorio, y si el cambio primario es en el bicarbonato en plasma, recibe la denominación de metabólico.

Tamponamiento intracelular

Dentro de las células, los iones hidrógeno son

tamponados por proteínas y fosfatos

Los dos tampones intracelulares más importantes son las proteínas y los fosfatos, y la amortiguación está gobernada por los cocientes $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ y [proteína]/proteína-H. La hemoglobina es una proteína de amortiguación extracelular importante.

Desde el punto de vista práctico es importante que, cuando hay un exceso de hidrogeniones en el plasma, estos iones entran en la célula intercambiándose por potasio. Esto aumenta la concentración de potasio en plasma. Por el contrario, cuando disminuyen los iones hidrógeno plasmáticos y, por tanto, hay un exceso de bicarbonato, los iones hidrógeno se proporcionarán desde las células. Los iones hidrógeno entrarán en el plasma intercambiándose por potasio, lo que reduce la concentración plasmática de potasio. Así, un pH plasmático bajo (acidemia) generalmente se asocia a hiperpotasemia y un pH plasmático elevado (alcalemia) se asocia con hipopotasemia ([fig. 36.4](#)).

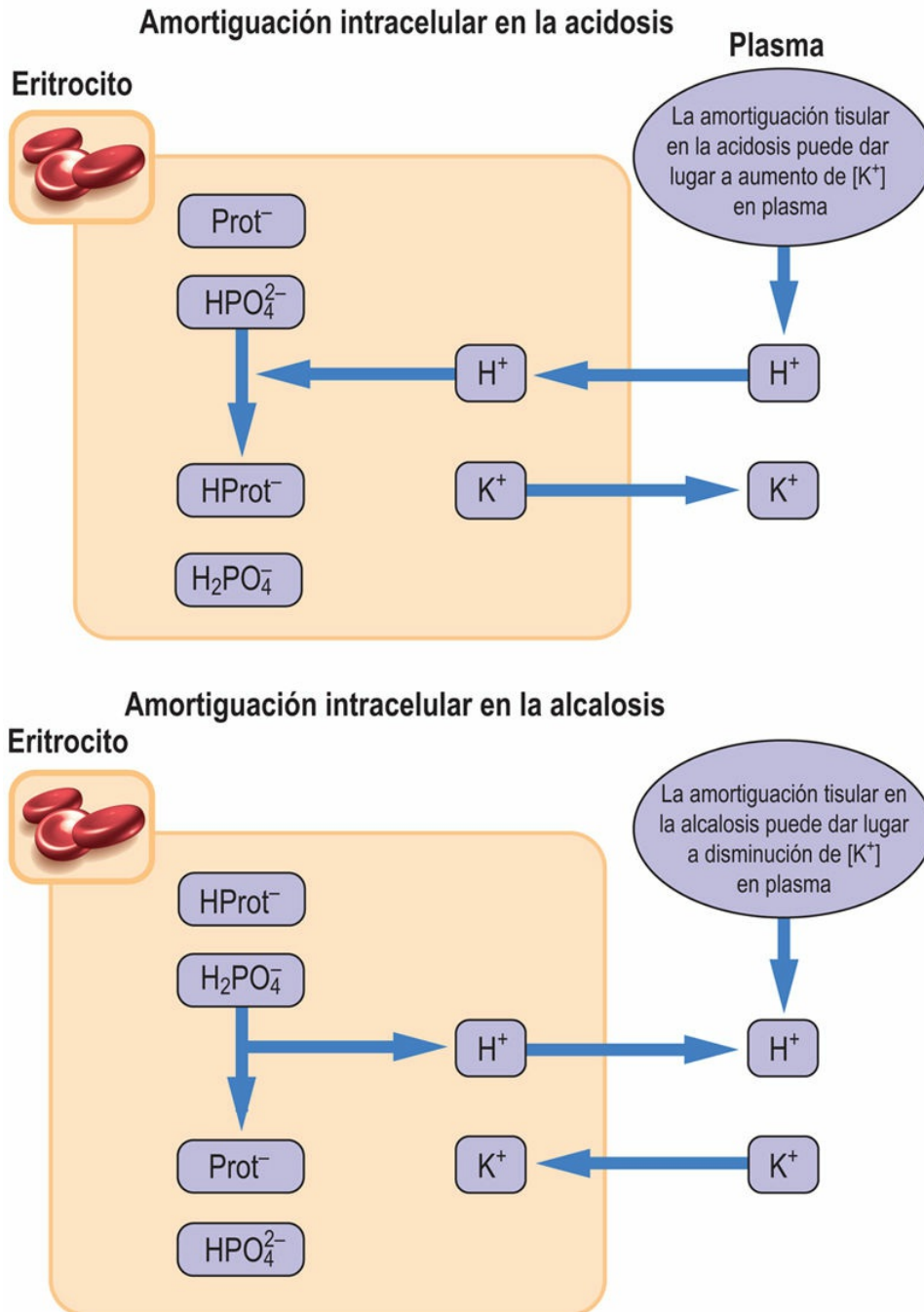


FIG. 36.4 Tampones intracelulares: proteínas y fosfatos. Intercambio de potasio por hidrógeno.

Los tampones intracelulares son principalmente proteínas y fosfatos. Sin embargo, el ion hidrógeno del plasma penetra en las células intercambiándose por potasio. Así, una acumulación del ion hidrógeno en el plasma (acidemia) y la posterior entrada de grandes cantidades de ion hidrógeno en las células incrementan la concentración de potasio en el plasma. Por el contrario, una deficiencia del ion hidrógeno en el plasma (alcalemia) puede llevar a una baja concentración de potasio en plasma. Prot, proteína.



Conceptos clínicos

Los trastornos ácido-básicos afectan a la concentración plasmática de potasio

Importante: un pH en sangre bajo (acidemia) generalmente se asocia con hiperpotasemia, y un pH en sangre alto (alcalemia) se asocia con hipopotasemia.



Aplicaciones clínicas

Valoración de laboratorio del equilibrio ácido-base

La «gasometría» es una prueba analítica de primera línea de especial importancia. En los pacientes con insuficiencia respiratoria también es una guía esencial para la oxigenoterapia y la respiración asistida.

Las determinaciones se efectúan en una muestra de sangre arterial, tomada por lo general de la arteria radial. El término técnico «gasometría» hace referencia a las determinaciones de la pO_2 , la pCO_2 y el pH (o concentración del ion hidrógeno), a partir de las cuales se calcula la concentración del **bicarbonato** empleando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. También se computan otros índices: la cantidad total de amortiguadores en la sangre (denominada **base de amortiguación**) y la diferencia entre la cantidad deseada (normal) de amortiguadores en la sangre y la cantidad real (**exceso de base**). En la tabla 36.2 se muestran los valores de referencia del pH, la pCO_2 y el O_2 .

Tabla 36.2

Intervalos de referencia para los resultados de la gasometría

A. Intervalos de referencia*		
	Arterial	Venoso
[H ⁺]	35-45 mmol/l	

pH	7,35-7,45	
pCO ₂	4,6-6,0 kPa (35-45 mmHg)	4,8-6,7 kPa (36-50 mmHg)
pO ₂	10,5-13,5 kPa (79-101 mmHg)	4,0-6,7 kPa (30-50 mmHg)
Bicarbonato	23-30 mmol/l	22-29 mmol/l

B. Comparación entre unidades convencionales y del SI para la concentración de iones hidrógeno	
Unidades convencionales: pH	Unidades del SI: [H⁺] nmol/l
6,8	160
7,1	80
7,4	40
7,7	20

* Los valores medidos en la «gasometría» son el pH, la pCO₂ y la pO₂; la concentración de bicarbonato se calcula a partir de los valores del pH y la pCO₂; un pH por debajo de 7,0 o por encima de 7,7 es potencialmente mortal. (Adaptado con autorización de Hutchinson AS. En Dominiczak MH, editor. *Seminars in clinical biochemistry*, Glasgow, 1997, Glasgow University Press.)

Pulmones: el intercambio gaseoso

Los pulmones proporcionan el oxígeno necesario para el metabolismo tisular y eliminan el CO₂ generado

Cada día pasan aproximadamente 10.000 litros de aire a través de los pulmones de una persona normal.

Las vías respiratorias son «tubos» de un tamaño progresivamente decreciente. Están formadas por la tráquea, los bronquios principales y secundarios, y los bronquiolos, de menor tamaño todavía (fig. 36.5). Al final de los bronquiolos están los alvéolos pulmonares, que son unas estructuras tapizadas por endotelio y recubiertas por una película de surfactante (sustancia tensoactiva), cuyo principal componente es la dipalmitoilfosfatidilcolina. El surfactante reduce la tensión superficial de los alvéolos. El intercambio gaseoso tiene lugar en los alvéolos.

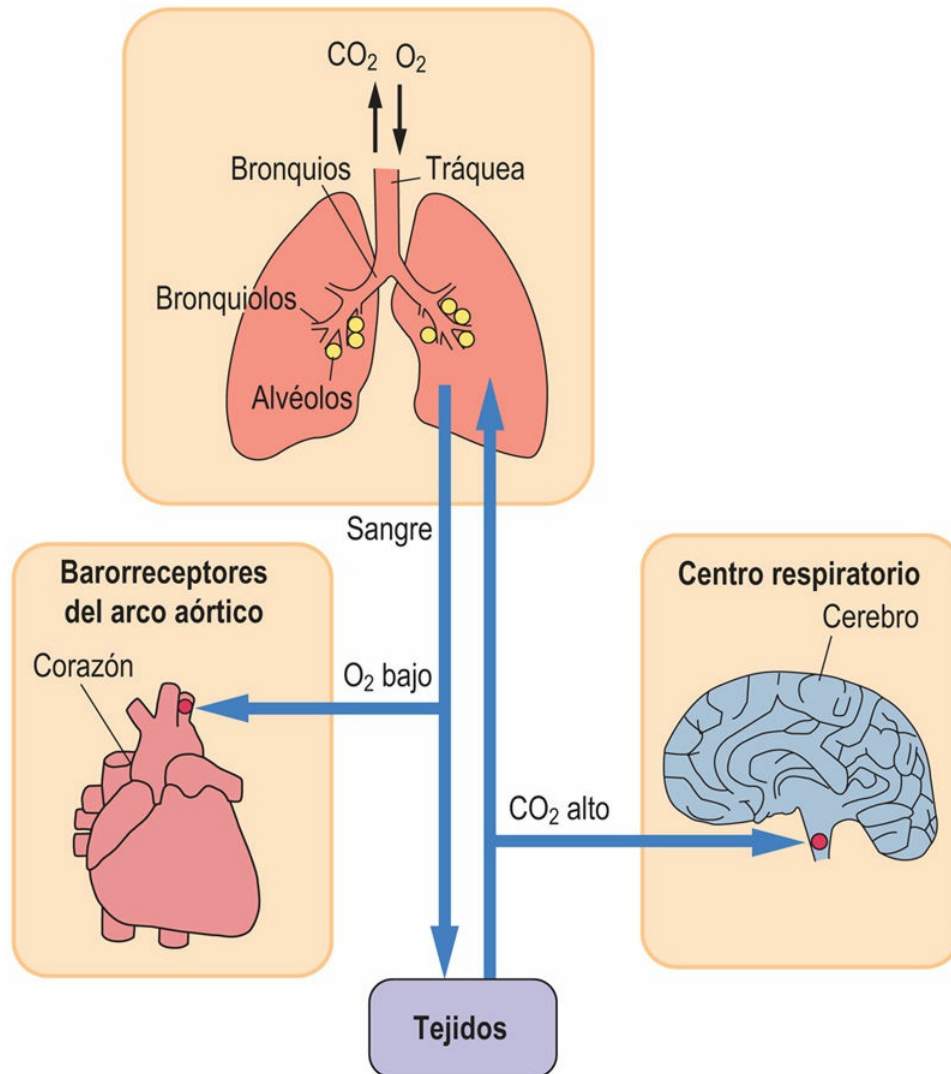


FIG. 36.5 Control de la frecuencia respiratoria por la $p\text{CO}_2$ y la $p\text{O}_2$.

La ventilación y la perfusión pulmonares son los principales factores que controlan el intercambio gaseoso. La $p\text{CO}_2$ regula la frecuencia respiratoria por medio de los quimiorreceptores centrales en el tronco encefálico. Sin embargo, a una $p\text{O}_2$ baja, la frecuencia respiratoria queda bajo el control de receptores periféricos sensibles a la $p\text{O}_2$ situados en los cuerpos carotídeos y en el arco aórtico.

La frecuencia respiratoria está controlada por el centro respiratorio localizado en el tronco encefálico

La frecuencia respiratoria está influenciada por las presiones parciales de oxígeno ($p\text{O}_2$) y de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$). El centro

respiratorio en el tronco encefálico tiene quimiorreceptores sensibles a la $p\text{CO}_2$ y al pH. En circunstancias normales, el estímulo para la ventilación es un incremento de la $p\text{CO}_2$ o una disminución del pH, y no la $p\text{O}_2$. Sin embargo, cuando la $p\text{O}_2$ disminuye y se desarrolla hipoxia, la $p\text{O}_2$ empieza a controlar la frecuencia respiratoria a través de una serie de receptores localizados en los cuerpos carotídeos en el arco aórtico. Se convierte en el mecanismo dominante a una $p\text{O}_2$ menor de 8 kPa (60 mmHg). Esto se conoce como **estímulo hipóxico** (v. fig. 36.5).



Conceptos clínicos

Mujer que acude con disnea: acidosis respiratoria

Una mujer de 56 años ingresó en un hospital con disnea progresiva. Había sido fumadora de 20 cigarrillos diarios durante los últimos 25 años y refería crisis frecuentes de «bronquitis invernal». Las determinaciones de la gasometría revelaron una $p\text{O}_2$ de 6 kPa (45 mmHg), una $p\text{CO}_2$ de 8,4 kPa (53 mmHg) y un pH de 7,35 (concentración de iones hidrógeno, 51 nmol/l); la concentración de bicarbonato era de 35 mmol/l.

Comentario

Esta paciente padecía una exacerbación de una **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) y acidosis respiratoria. Su $p\text{CO}_2$ era alta y su ventilación probablemente dependía del estímulo hipóxico. También se observó un aumento del bicarbonato como consecuencia de la compensación metabólica de la acidosis respiratoria. Se debe ser cuidadoso al tratar a estos pacientes con concentraciones de oxígeno altas, porque una $p\text{O}_2$ alta puede eliminar el estímulo hipóxico y causar depresión respiratoria. Es obligatorio monitorizar la $p\text{O}_2$ y la $p\text{CO}_2$ arteriales durante la oxigenoterapia. Esta paciente fue tratada satisfactoriamente con oxígeno a una concentración del 28% (v. valores de referencia en la tabla 36.2)

La ventilación y la perfusión pulmonar determinan conjuntamente el intercambio gaseoso

Las arterias pulmonares llevan sangre desoxigenada desde la periferia a los alvéolos pulmonares a través del ventrículo derecho. Después de la oxigenación en los pulmones, la sangre fluye a través de las venas pulmonares hasta la aurícula izquierda. En los capilares alveolares de los pulmones, la sangre acepta oxígeno, que se difunde a través de la pared alveolar procedente del aire inspirado; al mismo tiempo, el CO_2 se difunde desde la sangre a los alvéolos y es eliminado con el aire espirado.

La tasa de difusión de los gases está determinada por la diferencia en las presiones parciales entre el aire alveolar y la sangre. La [tabla 36.3](#) muestra las presiones parciales de oxígeno (pO_2) y de dióxido de carbono (pCO_2) en los pulmones. En comparación con el aire atmosférico, la pCO_2 en el aire alveolar es ligeramente mayor y la pO_2 , ligeramente menor (esto se debe a la presión del vapor de agua). El dióxido de carbono es mucho más soluble en el agua que el oxígeno y se equilibra con la sangre mucho más rápidamente. Por tanto, cuando hay problemas, lo primero que se observa es una disminución en la pO_2 de la sangre (hipoxia). Después aumenta la pCO_2 (hipercapnia), lo que generalmente indica un problema más grave. El otro factor principal determinante del intercambio de gases es la tasa del flujo de sangre a través de los pulmones (la tasa de perfusión). Normalmente, la tasa de ventilación alveolar es de ~ 4 l/min y la perfusión, de 5 l/min (el cociente ventilación/perfusión [V_a/Q] es de 0,8).

Tabla 36.3

Presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en el aire atmosférico, los alvéolos pulmonares y la sangre (kPa [mmHg])

	Aire seco	Alvéolos	Arterias sistémicas	Tejido
pO ₂	21,2 (39)	13,7 (98)	12,0 (90)	5,3 (40)
pCO ₂	<0,13 (0,1)	5,3 (40)	5,3 (40)	6,0 (45)
Vapor de agua		6,3 (47)		

Los gradientes de presión parcial determinan la difusión de gases a través de la barrera hematoalveolar (1 kPa = 7,5 mmHg).

Pueden producirse diferentes combinaciones de alteraciones de ventilación y perfusión

Cuando se colapsan algunos alvéolos pulmonares y se vuelven incapaces de intercambiar gases, algunas partes del pulmón pueden estar bien perfundidas, pero mal ventiladas. Como consecuencia, la pO₂ en la sangre disminuye porque no hay difusión de oxígeno desde el aire alveolar. La presencia de sangre pobre en oxígeno en la circulación arterial se conoce como «**cortocircuito**». Por el contrario, cuando la ventilación es adecuada pero la perfusión es deficiente, no puede haber intercambio de gases; en estos casos, una parte de los pulmones se comporta como si no tuviera alvéolos en absoluto y forma lo que se llama el «**espacio muerto fisiológico**». El cuadro de conceptos clínicos que se muestra a continuación muestra ejemplos de enfermedades relacionadas con una ventilación deficiente, una perfusión deficiente o una combinación de ambas.



Conceptos clínicos

Trastornos de la ventilación y la perfusión pulmonar

- Las **deformidades de la caja torácica** alteran la ventilación al limitar el movimiento de los pulmones.
- Un **traumatismo torácico** puede reducir la ventilación como consecuencia de colapso pulmonar.
- Los alvéolos pueden encontrarse destruidos en el **enfisema pulmonar**.
- Una **síntesis inadecuada de surfactante** lleva al colapso de los

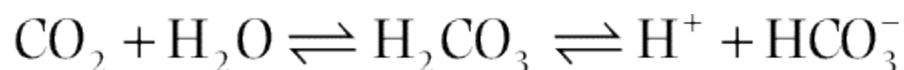
alvéolos y al deterioro de la ventilación (esto se conoce como síndrome de dificultad respiratoria).

- La **obstrucción de los bronquios** por objetos inhalados o el estrechamiento por un tumor en crecimiento altera la ventilación.
- La **constricción de los bronquios** en el asma altera la ventilación.
- **Una alteración de la elasticidad del pulmón** o por una disfunción del diafragma y los músculos intercostales de la pared torácica reduce la ventilación.
- La difusión de los gases se ve alterada cuando hay **líquido en los alvéolos** (edema pulmonar), lo que deteriora la ventilación.
- El movimiento pulmonar puede resultar afectado por **defectos en el control neural**, lo que deteriora la ventilación.
- La perfusión pulmonar se ve comprometida por **problemas circulatorios** como el shock y la insuficiencia cardíaca.

Control del dióxido de carbono por los eritrocitos

Los eritrocitos transportan CO₂ hasta los pulmones en una forma «fija», como bicarbonato

El metabolismo humano produce CO₂ a un ritmo de 200-800 ml/min. El CO₂ se disuelve en agua y genera ácido carbónico, que a su vez se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato. Así, el CO₂ genera grandes cantidades de iones hidrógeno:

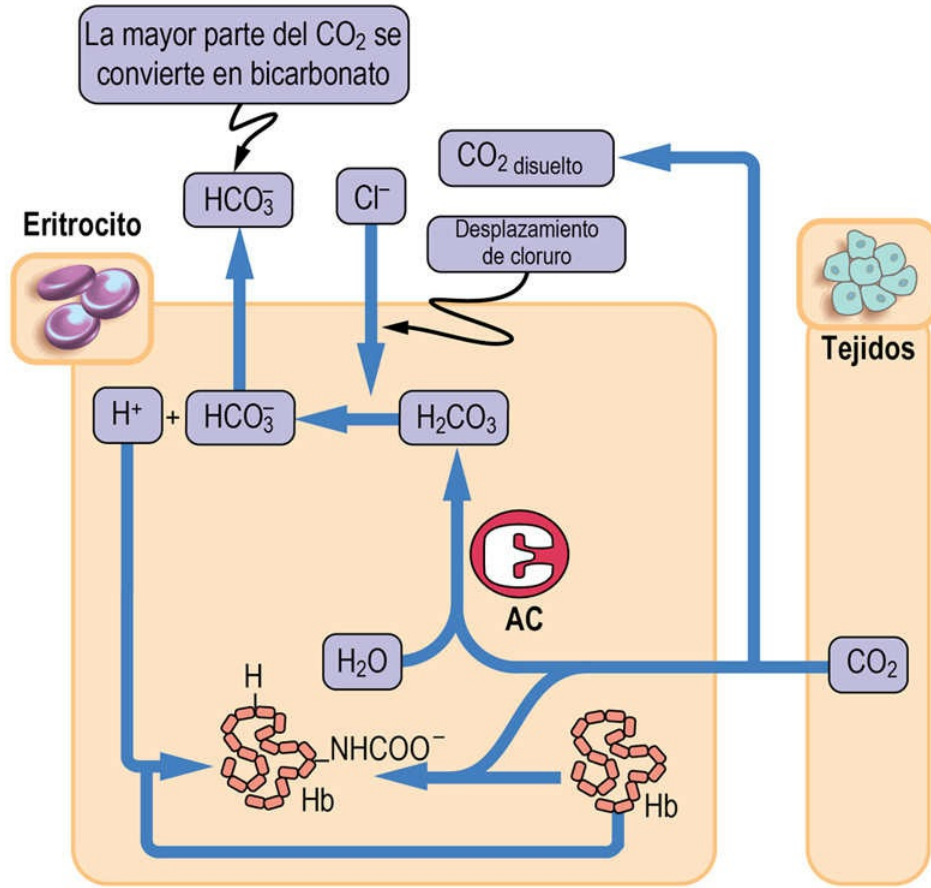


En el plasma, la reacción anterior no es enzimática y tiene lugar lentamente, generando solo mínimas cantidades de ácido carbónico, que permanecen en equilibrio con una gran cantidad de CO₂ disuelto. Sin embargo, la misma reacción en los eritrocitos está catalizada por la

anhidrasa carbónica, que «fija» CO_2 como bicarbonato. El ion hidrógeno generado es amortiguado por la hemoglobina.

El ion bicarbonato se mueve entonces hacia el plasma intercambiándose con el ion cloruro («desplazamiento del cloruro»; v. [fig. 36.6](#)). Hasta un 70% de todo el CO_2 producido en los tejidos se convierte en bicarbonato; aproximadamente el 20% se transporta «fijado» a la hemoglobina como grupos carbamino, mientras que sólo el 10% permanece disuelto en el plasma.

Eliminación de CO₂ desde los tejidos



Excreción de CO₂ con el aire espirado

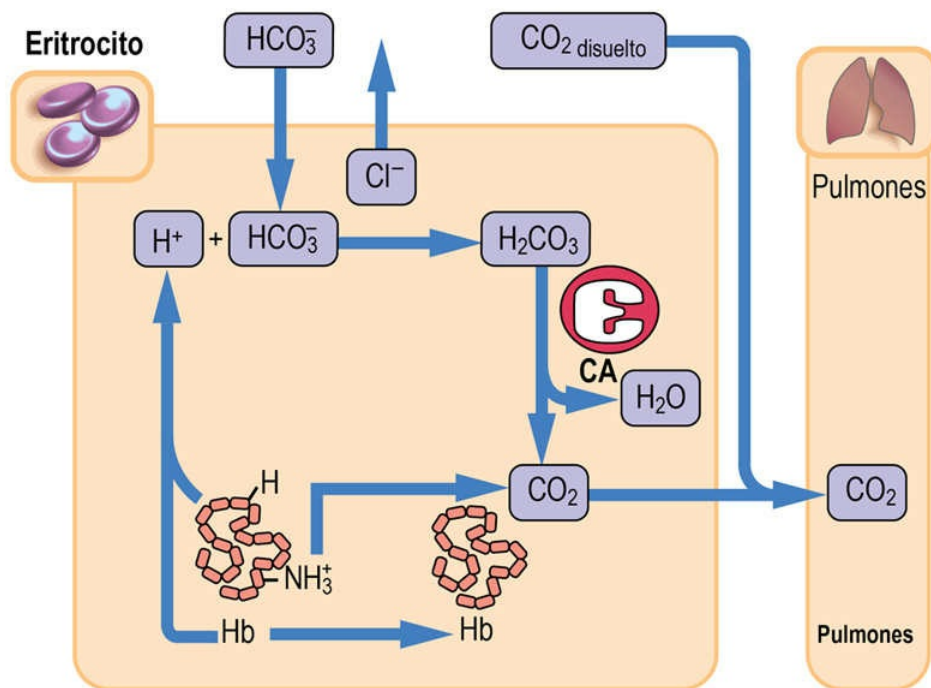


FIG. 36.6 Transporte de CO₂ por los eritrocitos.

La anhidrasa carbónica eritrocitaria convierte aproximadamente el 70% del CO₂ producido en los tejidos en bicarbonato para su transporte a los pulmones; aproximadamente el 20% de la cantidad total se transporta unida a la hemoglobina como grupos carbamino (-NHCOO⁻) y el resto, como gas disuelto en plasma. AC, anhidrasa carbónica.

En los pulmones, la pO₂ más alta facilita la disociación del CO₂ de la hemoglobina. Este efecto se conoce como **efecto Haldane**. La hemoglobina libera su ion hidrógeno, que reacciona con el bicarbonato formando ácido carbónico, que, a su vez, libera CO₂ y H₂O.

Control renal del bicarbonato

Al igual que los eritrocitos, las células de los túbulos renales proximal y distal contienen anhidrasa carbónica. Normalmente, el bicarbonato filtrado a través del glomérulo se reabsorbe en el túbulo proximal, de modo que se encuentra prácticamente ausente en la orina. Las superficies de las células tubulares renales que miran a la luz tubular son impermeables al bicarbonato. El bicarbonato filtrado se combina en la luz con el ion hidrógeno segregado por las células. El ácido carbónico formado se convierte a CO_2 y H_2O por la anhidrasa carbónica localizada en la membrana luminal. El CO_2 se difunde al interior de las células, donde la anhidrasa carbónica intracelular lo convierte de nuevo en ácido carbónico, que se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato. El bicarbonato es devuelto al plasma y el ion hidrógeno es segregado a la luz del túbulo para atrapar una mayor cantidad de bicarbonato filtrado. Obsérvese que en este proceso se emplea el ion hidrógeno exclusivamente para ayudar a la **reabsorción del bicarbonato** y **no tiene lugar una excreción neta del ion hidrógeno** (fig. 36.7).

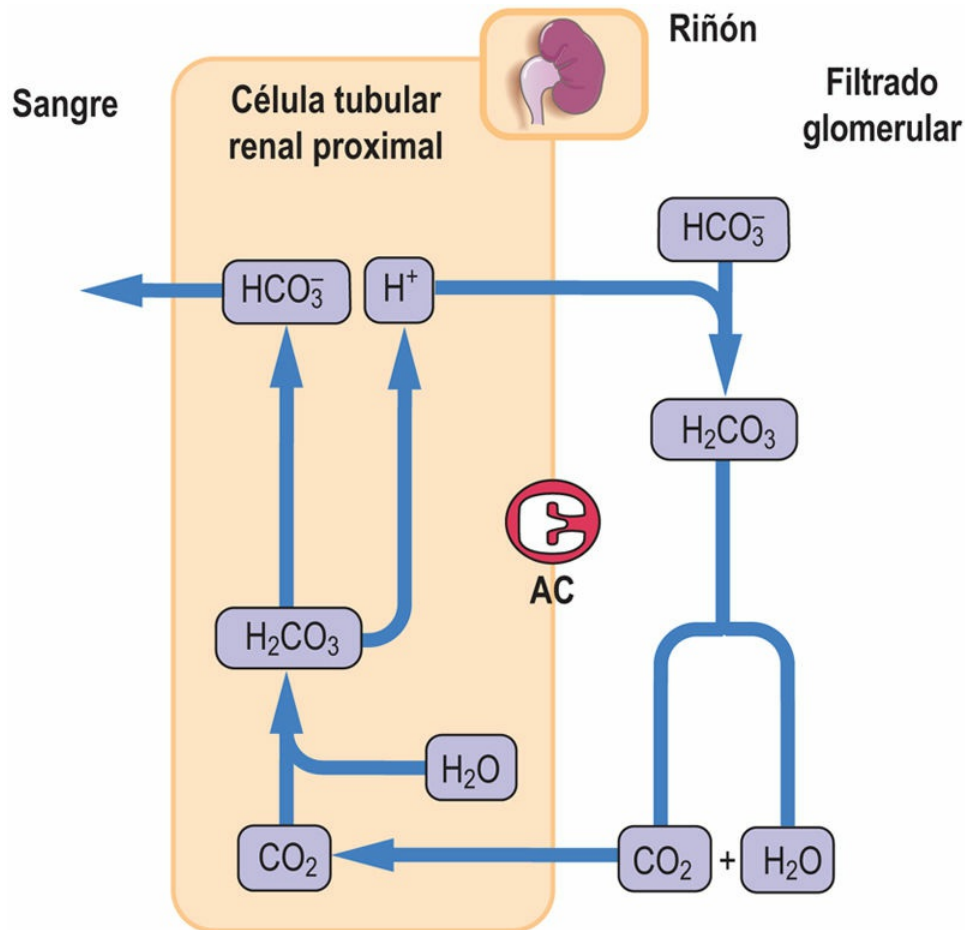


FIG. 36.7 Reabsorción de bicarbonato en el riñón.
 La reabsorción de bicarbonato tiene lugar en el túbulo proximal. No existe excreción neta del ion hidrógeno. AC, anhidrasa carbónica.

Los túbulos distales generan nuevo bicarbonato y excretan hidrógeno

A medida que el bicarbonato va generándose en el túbulo distal, hay tanto una pérdida neta de iones hidrógeno del organismo como una ganancia neta de bicarbonato. El proceso es el siguiente: el CO_2 se difunde desde la luz al interior de las células, donde la anhidrasa carbónica lo convierte en ácido carbónico, que se disocia en ion hidrógeno y bicarbonato. El bicarbonato es transportado entonces al plasma y el **ion hidrógeno es segregado a la luz tubular**. Dado que no hay bicarbonato en la luz del túbulo distal (todo ha sido reabsorbido en el túbulo proximal), el **ion hidrógeno es atrapado (amortiguado)**

por los iones fosfato presentes en el filtrado y por el amoníaco sintetizado por los túbulos renales. Después se excreta en la orina (fig. 36.8).

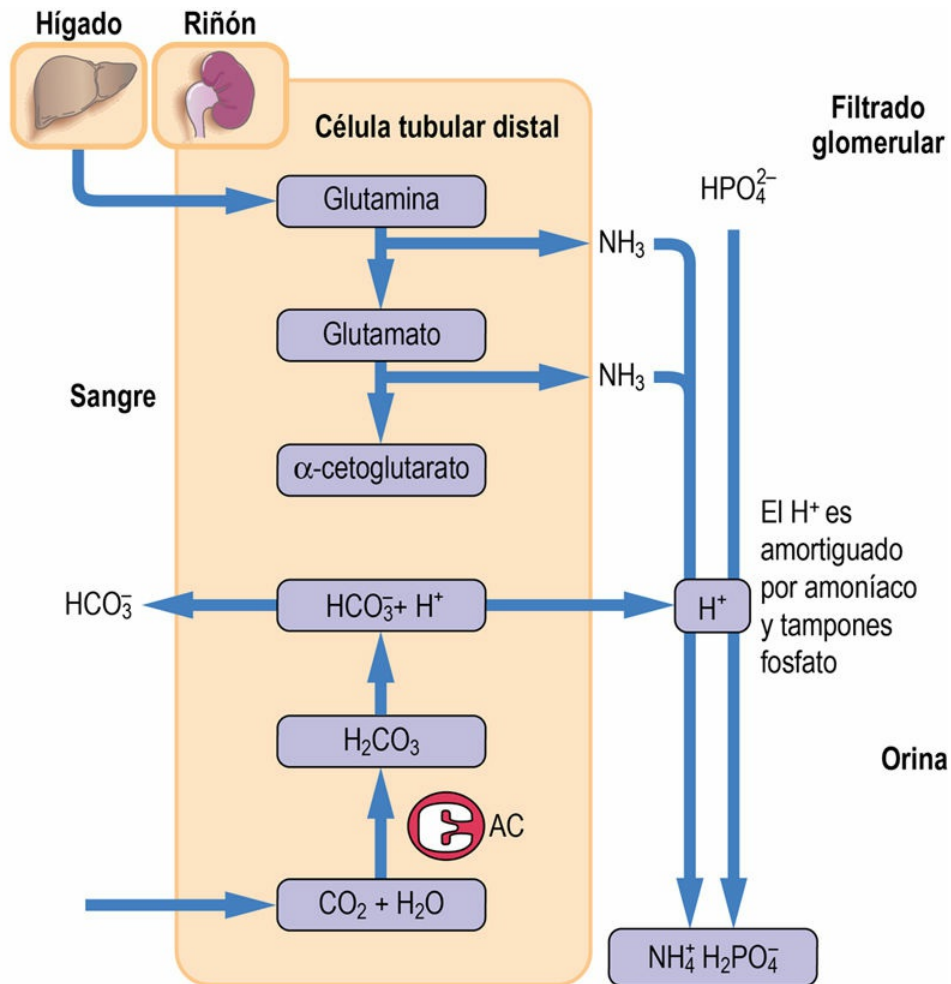


FIG. 36.8 Excreción del ion hidrógeno por el riñón.

La excreción del ion hidrógeno tiene lugar en los túbulos distales del riñón. El ion hidrógeno reacciona con amoníaco formando ion amonio.

El ion hidrógeno es amortiguado también por el fosfato en la luz tubular. La excreción diaria de ion hidrógeno es de aproximadamente 50 mmol. AC, anhidrasa carbónica.

El amoníaco generado por una reacción catalizada por la glutaminasa participa en la excreción de iones hidrógeno

El amoníaco se genera en una reacción catalizada por la glutaminasa, que transforma la glutamina en ácido glutámico. El amoníaco se difunde a través de la membrana luminal permitiendo que el ion hidrógeno quede atrapado en el interior del túbulo como ion amonio (NH_4^+), para el que la membrana es impermeable.

Trastornos del equilibrio ácido-base

Clasificación de los trastornos ácido-básicos

Los dos trastornos principales del equilibrio ácido-base son la acidosis y la alcalosis. Cada uno se divide en dos tipos: respiratorio y metabólico. La acidosis es un proceso que lleva a la acumulación de iones hidrógeno. La alcalosis ocasiona una disminución de iones hidrógeno. La acidosis y la alcalosis dan lugar a acidemia y alcalemia, respectivamente.

Hay cuatro trastornos fundamentales del equilibrio ácido-base

La clasificación adicional tiene en cuenta los componentes respiratorio y metabólico. Si la causa primaria es el cambio en la $p\text{CO}_2$, la acidosis y la alcalosis son **respiratorias**, y si es un cambio en la concentración de bicarbonato, la acidosis y la alcalosis son **metabólicas**. Así pues, hay cuatro trastornos principales del equilibrio ácido-base: **acidosis respiratoria, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica** (v. [fig. 36.3](#)). Sin embargo, también pueden desarrollarse trastornos mixtos (se tratan más adelante en este capítulo).



Conceptos clínicos

Definiciones esenciales

Un **ácido**, según la definición de Brønsted-Lowry, es «una especie molecular que tiene tendencia a perder un ion hidrógeno, formando una base conjugada».

La **acidemia** es un aumento de la concentración de iones hidrógeno en la sangre.

La **alcalemia** es una disminución de la concentración de iones

hidrógeno en la sangre.

La **acidosis** es un proceso que conduce a la acumulación de iones hidrógeno.

La **alcalosis** es un proceso que disminuye la cantidad de iones hidrógeno.

El pulmón y el riñón funcionan de manera coordinada para minimizar los cambios en el pH plasmático

La acidosis se caracteriza por una disminución del cociente entre el bicarbonato plasmático y la $p\text{CO}_2$, mientras que la alcalosis se caracteriza por un aumento de dicho cociente. Remitiéndonos a la ecuación de Henderson-Hasselbalch, siempre que ocurre un problema se disparan una serie de mecanismos compensadores para intentar normalizar de nuevo la concentración de hidrogeniones a través de la normalización del cociente $[\text{bicarbonato}]/p\text{CO}_2$.

Consecuentemente, cuando la acidosis respiratoria provoca un aumento de la $p\text{CO}_2$, el riñón incrementará la producción de bicarbonato, aumentando su concentración plasmática. Por el contrario, cuando la cetoacidosis diabética agota las reservas de bicarbonato plasmático, aumenta la ventilación y disminuye la $p\text{CO}_2$. Obsérvese que la compensación respiratoria puede ocurrir en minutos, mientras que la compensación metabólica puede tardar horas o días en desarrollarse por completo ([tabla 36.4](#)).

Tabla 36.4

Compensación respiratoria y metabólica en los trastornos ácido-básicos

Trastorno ácido-básico	Cambio primario	Cambio compensador	Rango de tiempo de los cambios compensadores
Acidosis metabólica	↓ concentración plasmática de bicarbonato	↓ pCO ₂ (hiperventilación)	Minutos/horas
Alcalosis metabólica	↑ concentración plasmática de bicarbonato	↑ pCO ₂ (hipoventilación)	Minutos/horas
Acidosis respiratoria	↑ pCO ₂	↑ generación renal de bicarbonato ↑ concentración plasmática de bicarbonato	Días
Alcalosis respiratoria	↓ pCO ₂	↓ reabsorción renal de bicarbonato ↓ concentración plasmática de bicarbonato	Días

La compensación respiratoria y metabólica en los trastornos ácido-básicos minimiza los cambios en el pH sanguíneo. Un cambio en el componente respiratorio ocasiona una compensación metabólica y un cambio en el componente metabólico estimula una compensación respiratoria.

Acidosis

La acidosis respiratoria se presenta sobre todo en la enfermedad pulmonar y es consecuencia de una reducción de la ventilación

La causa más habitual es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Una crisis asmática grave puede ocasionar acidosis respiratoria por broncoconstricción. La acidosis respiratoria puede acompañar a la hipoxia (insuficiencia respiratoria); en tal caso, a la reducción de pO₂ le sigue paralelamente un incremento en la pCO₂ (tabla 36.5).

Tabla 36.5

Causas de los trastornos ácido-básicos

Acidosis metabólica	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica	Alcalosis respiratoria
Diabetes mellitus (cetoacidosis)	Enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias	Vómitos (pérdida de iones hidrógeno)	Hiperventilación (ansiedad, fiebre)
Acidosis láctica (ácido láctico)	Asma grave	Aspiración nasogástrica (pérdida de iones hidrógeno)	Enfermedades pulmonares asociadas con hiperventilación
Insuficiencia renal (ácidos inorgánicos)	Parada cardíaca	Hipopotasemia	Anemia
Diarrea grave (pérdida de bicarbonato)	Depresión del centro respiratorio (fármacos [p. ej., opiáceos])	Administración intravenosa de bicarbonato (p. ej., después de parada cardíaca)	Intoxicación por salicilato
Drenaje quirúrgico del intestino (pérdida de bicarbonato)	Insuficiencia de los músculos respiratorios (p. ej., poliomielitis, esclerosis múltiple)		
Pérdida renal de bicarbonato (acidosis tubular renal de tipo 2: rara)	Deformidades torácicas		
Excreción inadecuada de iones hidrógeno (acidosis tubular renal de tipo 1: rara)	Obstrucción de las vías respiratorias		

La **acidosis respiratoria** es frecuente y está causada principalmente por enfermedades del pulmón que afectan al intercambio gaseoso. La **alcalosis respiratoria** es más rara y está ocasionada por hiperventilación, que disminuye la $p\text{CO}_2$. La **acidosis metabólica** es frecuente y es resultado o de una superproducción o de una retención de ácidos no volátiles en la circulación. La **alcalosis metabólica** es más rara: sus causas más comunes son los vómitos y la aspiración gástrica, y ambas causan la pérdida de iones hidrógeno desde el estómago.

La acidosis metabólica es el resultado de una producción excesiva, o de un metabolismo o una excreción ineficientes, de ácidos no volátiles

Un ejemplo clásico de acidosis metabólica es la cetoacidosis diabética, cuando los cetoácidos acetoacético y β -hidroxibutírico (cetoácidos) se acumulan en el plasma (v. [cap. 31](#)). También puede haber acidosis durante el ejercicio físico extremo debido a la acumulación de ácido

láctico; en circunstancias normales, el lactato se metabolizaría rápidamente al cesar el ejercicio. Sin embargo, cuando se generan grandes cantidades de lactato durante la hipoxia, como ocurre por ejemplo en el shock circulatorio, la acidosis láctica puede ser mortal.



Conceptos clínicos

La alcalosis respiratoria ES causada por hiperventilación

Un joven de 25 años ingresó en el hospital con una crisis asmática. El flujo espiratorio máximo era el 75% del valor óptimo. Los valores de la gasometría eran una pO_2 de 9,3 kPa (70 mmHg) y una pCO_2 de 4,0 kPa (30 mmHg), con un pH de 7,50 (concentración de iones hidrógeno, 42 nmol/l). Se le trató con salbutamol nebulizado, un estimulante β_2 -adrenérgico que es un broncodilatador, y se logró una recuperación satisfactoria. En la tabla 36.2 pueden consultarse los valores de referencia.

Comentario

Los valores de gasometría de este paciente muestran un grado leve de alcalosis respiratoria causada por hiperventilación y «expulsión» del CO_2 . La alcalosis respiratoria provoca una reducción de las concentraciones séricas de calcio ionizado, que da lugar a irritabilidad neuromuscular. Los cuadros de asma grave, por otra parte, pueden manifestarse con un deterioro de la ventilación que provocaría retención de CO_2 y acidosis respiratoria.

La acidosis metabólica puede desarrollarse también en la insuficiencia renal, donde se deteriora la excreción de ácidos no volátiles. La insuficiencia renal se desarrolla cuando la perfusión renal es insuficiente (p. ej., en el traumatismo, el shock o la deshidratación) o como resultado de una nefropatía intrínseca, como glomerulonefritis.

En el diagnóstico y el tratamiento de las acidosis metabólicas causadas por la acumulación de ácidos, es importante la

interpretación de las concentraciones plasmáticas de electrolitos, y en particular de la diferencia aniónica (*anion gap*, AG) (v. [cap. 35](#)).

Por convención, la AG se calcula

$$AG = [Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^{2-}]$$

Sin embargo, los componentes fundamentales de la diferencia aniónica son la albúmina cargada negativamente y el anión fosfato.

Como la concentración de albúmina puede variar sustancialmente en las personas en estado crítico, se ha sugerido una corrección de la diferencia aniónica calculada para la albúmina, el fosfato y posiblemente para el lactato (v. Kellum en *Lecturas recomendadas*).

Una pérdida primaria de bicarbonato también puede causar acidosis metabólica. Esto sucede cuando se pierde el bicarbonato presente en el líquido intestinal como consecuencia de una diarrea intensa o por drenaje quirúrgico postoperatorio.

Las acidosis tubulares renales se caracterizan por un deterioro en la reabsorción de bicarbonato y en la secreción de iones hidrógeno

Los defectos en el control del bicarbonato y los iones hidrógeno dan lugar a un grupo de trastornos conocido como acidosis tubular renal (ATR). La ATR proximal (de tipo 2) se debe a una alteración de la reabsorción de bicarbonato y la ATR distal (de tipo 1) al deterioro en la excreción de iones hidrógeno. La ATR proximal suele acompañarse de otros defectos en los mecanismos de transporte proximal; esto se conoce como **síndrome de Fanconi**.

Alcalosis

La alcalosis es menos frecuente que la acidosis

Una alcalosis respiratoria leve puede ser consecuencia de

hiperventilación provocada por ejercicio, crisis de ansiedad o fiebre. También aparece en el embarazo. La alcalosis metabólica se asocia con frecuencia con una concentración de potasio baja en plasma como consecuencia de la amortiguación celular (v. lo comentado antes). Así, **la alcalosis puede causar hipopotasemia y, por el contrario, la hipopotasemia (v. cap. 35) puede causar alcalosis.** Puede ocurrir una alcalosis metabólica grave como consecuencia de una pérdida masiva del ion hidrógeno desde el estómago durante los vómitos o como consecuencia de aspiración nasogástrica después de una intervención quirúrgica. Finalmente, puede aparecer cuando se administra por vía intravenosa una gran cantidad de bicarbonato: por ejemplo, durante la reanimación por una parada cardíaca (tabla 36.5).



Conceptos clínicos

Varón con vómitos crónicos: alcalosis metabólica

Un hombre de 47 años llegó a la clínica ambulatoria con historia de vómitos profusos intermitentes y pérdida de peso. Estaba taquicárdico, con disminución de la turgencia hística e hipotensión. El pH en sangre era de 7,55 (concentración de iones hidrógeno, 28 nmol/l) y la $p\text{CO}_2$, de 6,4 kPa (48 mmHg). La concentración de bicarbonato era de 35 mmol/l; también presentaba hiponatremia e hipopotasemia.

Comentario

Este paciente acude con alcalosis metabólica causada por la pérdida de iones hidrógeno como consecuencia de los vómitos. Las pruebas complementarias demostraron una obstrucción del orificio de salida del estómago debido a la cicatrización por una úlcera péptica crónica. Se le sometió a cirugía por estenosis pilórica con un resultado satisfactorio. Obsérvese la $p\text{CO}_2$ aumentada como consecuencia de la compensación respiratoria de la alcalosis metabólica. Los intervalos de referencia se muestran en la tabla 36.2.

Trastornos ácido-básicos mixtos

En un mismo paciente puede coexistir más de un trastorno ácido-básico. El resultado es un trastorno ácido-básico mixto, en ocasiones bastante difícil de diagnosticar (tabla 36.6).

Tabla 36.6

Comparación de los trastornos del equilibrio ácido-base simples y mixtos

A. Acidosis metabólica y respiratoria mixta			
Cuadro	pH	pCO ₂	Bicarbonato
Acidosis metabólica	↓	↓ (compensación respiratoria)	↓ (cambio primario)
Acidosis respiratoria	↓	↑ (cambio primario)	↑ (compensación metabólica)
Acidosis mixta, respiratoria y metabólica	↓↓	↑ (acidosis respiratoria)	↓ (acidosis metabólica)
B. Alcalosis metabólica y respiratoria mixta (rara)			
Cuadro	pH	pCO ₂	Bicarbonato
Alcalosis metabólica	↑	↑ (compensación respiratoria)	↑ (cambio primario)
Alcalosis respiratoria	↑	↓ (cambio primario)	↓ (compensación metabólica)
Alcalosis mixta, respiratoria y metabólica	↑↑	↓ (alcalosis respiratoria)	↑ (acidosis metabólica)

Los trastornos ácido-básicos mixtos ocasionan un cambio en el pH sanguíneo mayor que los simples; pueden plantear grandes dificultades diagnósticas.



Conceptos clínicos

Las alteraciones respiratorias y metabólicas del equilibrio ácido-base pueden ocurrir simultáneamente: parada cardíaca

Durante la reanimación de un varón de 60 años por parada cardiorrespiratoria, el análisis de la gasometría mostraba un pH de 7,0 (concentración de iones hidrógeno, 100 nmol/l) y una pCO₂ de

7,5 kPa (52 mmHg). La concentración de bicarbonato era de 11 mmol/l. La pO_2 era de 12,1 kPa (91 mmHg) durante el tratamiento con oxígeno al 48%.

Comentario

Este paciente tiene un trastorno mixto: acidosis respiratoria causada por falta de ventilación y acidosis metabólica causada por la hipoxia. La acidosis se debía probablemente a la acumulación de ácido láctico: la concentración de lactato era de 7 mmol/l (intervalo de referencia, 0,7-1,8 mmol/l [6-16 mg/dl]). En un mismo paciente pueden aparecer dos trastornos ácido-básicos. Otro ejemplo sería un paciente con enfisema que le provoca una acidosis respiratoria y que es ingresado con una cetoacidosis diabética en desarrollo. El resultado final suele ser un cambio más intenso en el pH de lo que habría resultado de un trastorno simple.

Aprendizaje activo

1. Describir cómo funciona el tampón bicarbonato cuando se añade ácido al sistema.
2. Comparar el control del bicarbonato en los túbulos renales proximal y distal.
3. Explicar cuál es la función de la respiración en los trastornos ácido-básicos.
4. ¿Qué trastornos del equilibrio ácido-base pueden asociarse con cirugía gastrointestinal?
5. Comentar la asociación entre los trastornos ácido-básicos y la concentración plasmática de potasio.

Resumen

- El mantenimiento de la concentración del ion hidrógeno es vital para la supervivencia.
- El equilibrio ácido-base está regulado por la acción concertada de los pulmones y los riñones. Los eritrocitos desempeñan un papel fundamental en el transporte de dióxido de carbono en la sangre.
- Los principales amortiguadores en la sangre son la hemoglobina y el bicarbonato. El tampón bicarbonato comunica con el aire atmosférico.
- Los principales amortiguadores intracelulares son las proteínas y el fosfato.
- Los trastornos en el equilibrio ácido-base son la acidosis y la alcalosis; cada uno de ellos puede ser metabólico o respiratorio.
- La determinación del pH, la $p\text{CO}_2$ y el bicarbonato, y de la $p\text{O}_2$, conocida como «gasometría», es una prueba necesaria en urgencias con suma frecuencia.

Lecturas recomendadas

Corey HE. Bench-to-bedside review: Fundamental principles of acid–base balance. *Critical Care: The Official Journal of the Critical Care Forum*. 2005;9:184–192.

Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2008;24:28–40.

Kamel KS, Halperin ML. Acid–base problems in diabetic ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:546–554.

Kellum JA. Disorders of acid–base balance. *Critical Care Medicine*. 2007;35:2630–2636.

Páginas web de interés

Trastornos de equilibrio ácido-base: <http://www.els.net>.

Abreviaturas

AC Anhidrasa carbónica

ATR Acidosis tubular renal

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hb Hemoglobina

pCO₂ Presión parcial de dióxido de carbono

pO₂ Presión parcial de oxígeno

Prot Proteína

Va/Q Cociente ventilación/perfusión

CAPÍTULO 37

Músculo: metabolismo energético, contracción y ejercicio

John W. Baynes

Matthew C. Kostek

Resumen

El tejido muscular del cuerpo humano se clasifica en tres tipos distintos: esquelético, cardíaco y liso. Las características bioquímicas definen la especialización de todo el tejido muscular y la exclusividad de los tres tipos. El principal aspecto que comparten es el aparato contráctil bioquímico de las proteínas actina y miosina, que interactúan para generar fuerza y contraer las células musculares. Las subunidades de actina y miosina son ubicuas, pero las isoformas son exclusivas del tipo muscular y contribuyen a las diferencias en la velocidad y la cantidad absoluta de la fuerza producida. Para que se produzca una contracción se necesita energía en forma de ATP.

Determinadas vías bioquímicas especializadas productoras de energía son específicas del músculo y definen a cada tipo muscular. El tejido muscular también es sumamente adaptable al estrés, tanto desde el punto de vista estructural como bioquímico. Esta naturaleza fisiológica y bioquímica maleable y la capacidad de regeneración convierten al músculo en una diana científica para estudios de ingeniería tisular y de regeneración para tratar patologías humanas.

Palabras clave

Actina

Banda A

Banda I

Caquexia

Células satélite

Complejo de actina-miosina

Creatina fosfato

Creatina fosfoquinasa

Distrofina

Fascículo

Filamento fino

Filamento grueso

Línea M

Línea Z

3-Metilhistidina

Miofibra

Miofibrilla

Miofilamento

Miosina

Modelo de deslizamiento de filamentos

Músculo estriado

Músculo liso

Puentes cruzados

Retículo sarcoplásmico

Rigidez cadavérica (*rigor mortis*)

Sarcómero

Sarcopenia

Titina
Tropomiosina
Troponina
Túbulo transverso
Unidad motora

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector deberá ser capaz de:

- Describir la estructura muscular y su función en la producción de la fuerza mecánica, incluidas las diferencias entre los distintos tipos de músculo, esquelético, cardíaco y liso, que están relacionadas con sus funciones fisiológicas.
- Describir la estructura y la composición de proteínas del sarcómero, el modelo de deslizamiento de filamentos de la contracción muscular y el origen del patrón de bandas en el músculo estriado.
- Describir la secuencia de acontecimientos en el

acoplamiento excitación-contracción, incluidos los papeles de la despolarización de la membrana, el retículo sarcoplásmico y el detonante del calcio.

- Identificar los sitios clave de utilización de la energía durante la contracción muscular, el papel de la creatina fosfato en el músculo esquelético y el impacto del tipo de fibras musculares esqueléticas en la utilización de sustratos y la función muscular.
 - Describir los cambios en la masa y el metabolismo del músculo esquelético con la edad, en respuesta a un ejercicio agudo y prolongado, y en enfermedades como la sarcopenia, el síndrome metabólico y enfermedades debilitantes.
-

Introducción

Hay tres tipos de músculo (esquelético, cardíaco y liso), cada uno con un papel fisiológico singular

La función común de los músculos es convertir la energía química en energía mecánica, pero cada tipo de músculo se distingue por el mecanismo de inicio de la contracción, la velocidad del desarrollo de la fuerza, la duración de la contracción, la capacidad para adaptarse al entorno y la utilización de los sustratos. El músculo representa alrededor del 40% de la masa corporal total y el metabolismo muscular es uno de los principales determinantes del metabolismo global, tanto en estado basal como en estado activo. La actividad física provoca cambios en el metabolismo del músculo esquelético que están directamente relacionados con la fuerza requerida y la duración de la actividad. Dichos factores también afectan a la utilización que el músculo hace de glucosa y ácidos grasos como combustible. Además de la locomoción, el músculo esquelético también es una fuente de calor corporal, aporta aminoácidos para la gluconeogénesis hepática durante el ayuno y es un lugar importante para la captación de glucosa y triglicéridos después de una comida. Por su papel fundamental en la regulación del flujo del combustible sistémico y el metabolismo, la pérdida de masa muscular tiene un efecto importante sobre el metabolismo global. La vejez, la sepsis y enfermedades debilitantes, como el VIH/SIDA y el cáncer, son procesos asociados a pérdida de masa muscular, que a su vez se asocia a una mayor morbimortalidad.

El principal tema de este capítulo es el músculo esquelético, junto con una explicación de las similitudes y diferencias de la estructura, la función y el metabolismo de los músculos esquelético, cardíaco y liso. El capítulo se inicia con una descripción del mecanismo de la contracción muscular, continúa con la señalización que inicia el proceso contráctil, examina el metabolismo energético básico para la contracción y finalmente se centra en los avances recientes en el

conocimiento del músculo en la medicina regenerativa y en la prescripción terapéutica de ejercicio.

Estructura muscular

El sarcómero: la unidad funcional contráctil del músculo

Una característica común de los miocitos cardíacos, las células del músculo liso y las miofibras esqueléticas es que su citoplasma está lleno de proteína contráctil. Esta proteína se dispone en series lineales de unidades de sarcómero en las miofibras esqueléticas y los miocitos cardíacos, dando a estos músculos un aspecto estriado; de ahí el término **músculo estriado**. La proteína contráctil en las células de **músculo liso** no se organiza en una estructura sarcomérica y este tejido se describe como músculo no estriado. La estructura jerárquica del músculo esquelético ([fig. 37.1](#)) consiste en haces (**fascículos**) de células fibrosas multinucleadas alargadas (**miofibras**). Las células de las miofibras contienen haces de **miofibrillas** que, a su vez, están compuestas de proteínas miofilamentosas, principalmente actina y miosina, que forman el sarcómero ([tabla 37.1](#)). El análisis del músculo mediante microscopía electrónica muestra un patrón repetitivo de regiones claras y oscuras en las miofibrillas ([fig. 37.2](#)). Estas regiones se conocen como bandas I (isotrópicas) y A (anisotrópicas), respectivamente. En el centro de la banda I se observa una línea Z más oscura, mientras que en el centro de la banda A existe una zona H de tinción más clara con una línea M central. La unidad contráctil, el **sarcómero**, está centrada en la línea M, que se extiende de una línea Z a la siguiente. El músculo liso, por el contrario, carece de una línea Z definida. Esta diferencia estructural molecular entre el músculo estriado y el liso ayuda a explicar las diferencias funcionales en relación con la contracción muscular. El músculo estriado generalmente se contrae (acorta su longitud celular) en línea recta, mientras que la contracción del músculo liso genera una contracción celular circunferencial. Esta última contracción es especialmente idónea para la función del músculo liso, para rodear estructuras huecas en el cuerpo (p. ej., arterias, venas, intestino, estómago) y para

contraerse o relajarse a fin de modificar su diámetro.

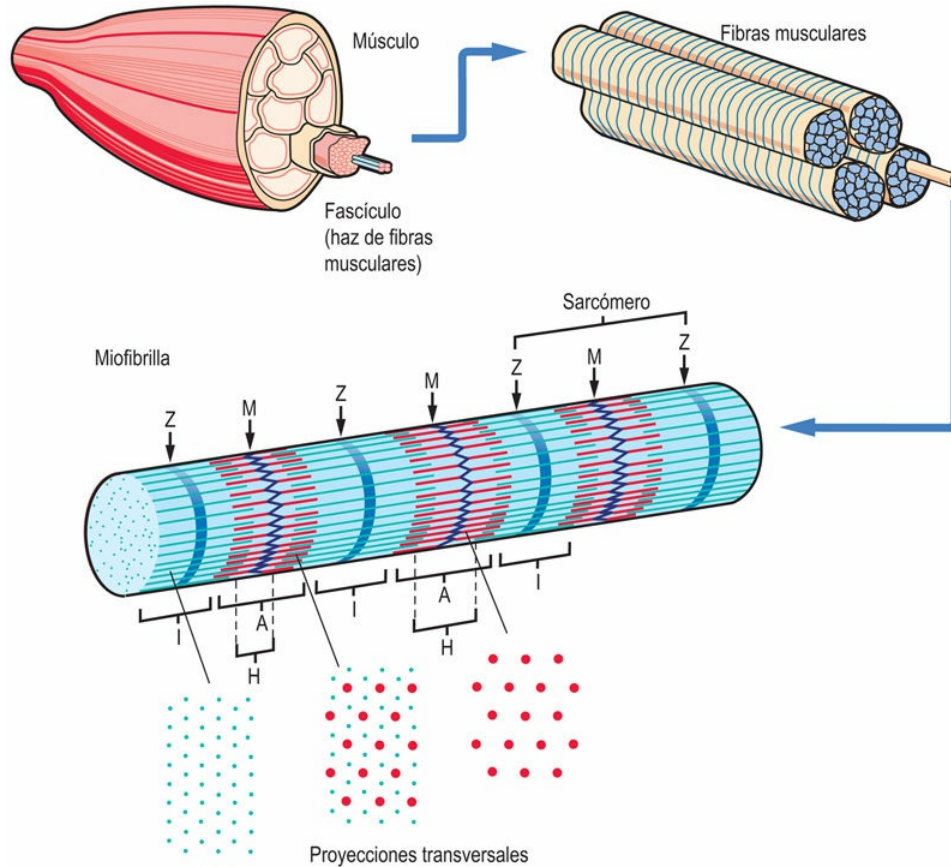


FIG. 37.1 Estructura jerárquica del músculo esquelético.

Se observa una vista desplegada de los fascículos, fibras musculares y miofibrillas, así como de las proteínas miofilamentosas y la localización de la banda I (filamentos de actina finos que se extienden desde la línea Z) y la banda A (filamentos de miosina gruesos que se extienden desde la línea M), con tinción más oscura de las regiones de la banda A que corresponde a la región de solapamiento de los filamentos de actina y miosina.

Tabla 37.1

Los elementos estructurales del músculo esquelético se ordenan en orden decreciente de tamaño

Unidad microscópica	Fascículo: haz de células musculares
Unidad celular	Miofibrilla: célula multinucleada larga
Unidad subcelular	Miofibrilla: compuesta por proteínas miofilamentosas

Unidad funcional	Sarcómero: unidad contráctil, unidad repetida de la unidad de la miofibrilla
Componentes del miofilamento	Proteínas: principalmente actina y miosina

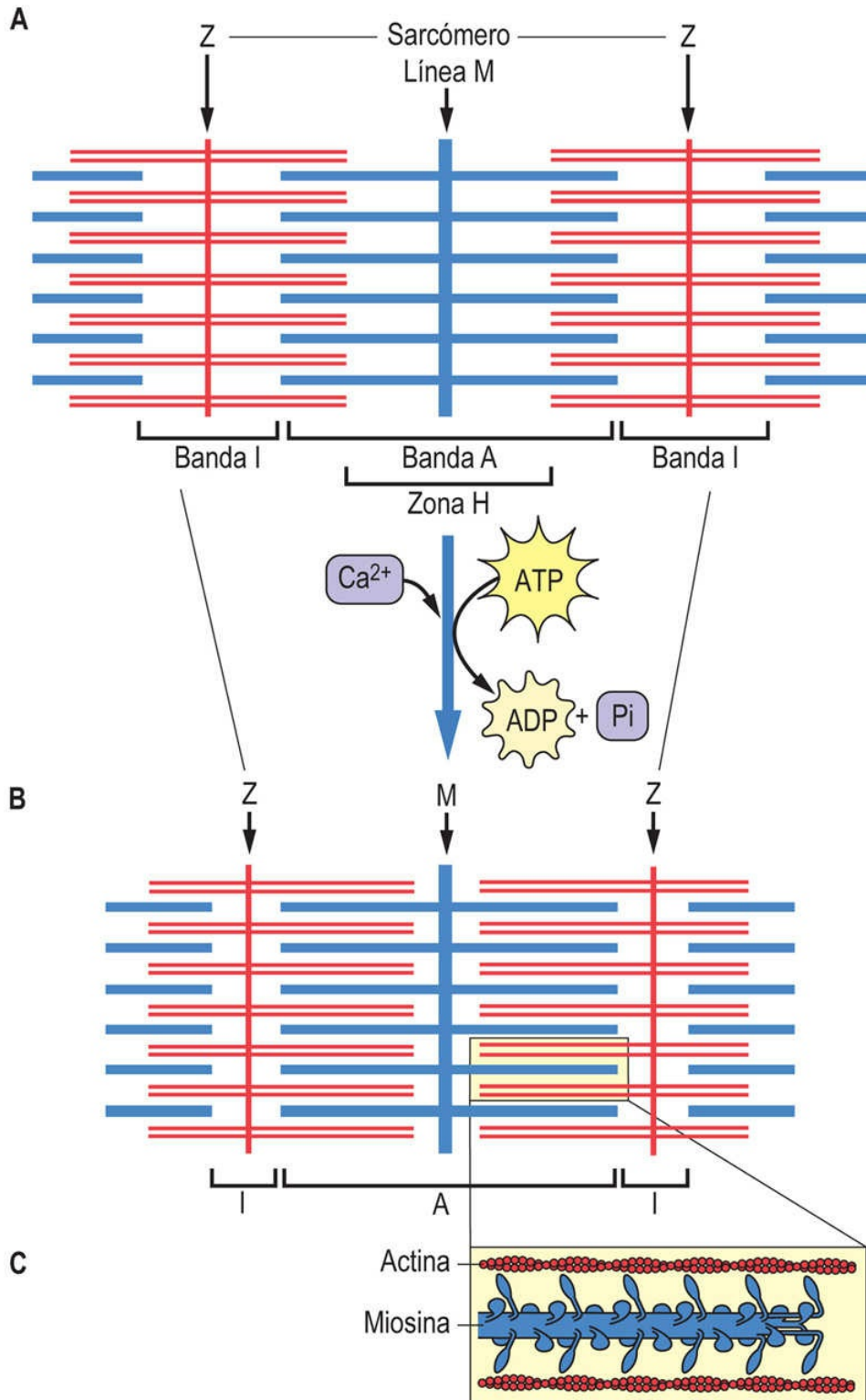


FIG. 37.2 Estructura esquemática del sarcómero, que indica la distribución de la actina y la miosina en las bandas A e I.

(A) Sarcómero relajado. (B) Sarcómero contraído. (C) Ampliación del sarcómero contraído, que ilustra la polaridad en la disposición de las

moléculas de miosina. El incremento del solapamiento de los filamentos de actina y miosina durante la contracción, junto con una disminución en la longitud de las zonas H y bandas I, ilustra el modelo de desplazamiento de filamentos de la contracción muscular.



Conceptos clínicos

Distrofias musculares

La madre de un joven le lleva al hospital porque ha observado que camina como un pato. La exploración física confirmó la existencia de debilidad muscular, especialmente en las piernas, aunque los músculos de las pantorrillas eran anchos y firmes. Se observó una elevación de 20 veces en la actividad sérica de la creatina fosfoquinasa (CK), identificada como la isoenzima MM (músculo). Las pruebas histológicas revelaron pérdida muscular, cierto grado de necrosis y aumento en el volumen de tejido conectivo y en el de grasa muscular. El diagnóstico preliminar de distrofia muscular de Duchenne (DMD) se confirmó mediante análisis inmunoelectroforético (Western blot), que demostraba que el músculo carecía de la proteína del citoesqueleto distrofina.

Comentario

Aunque hay numerosas variantes de distrofias musculares, algunas genéticas y otras adquiridas, la DMD es la distrofia genética más frecuente y es mortal. La **distrofina** es una proteína del citoesqueleto de peso molecular elevado que refuerza la membrana plasmática de la célula muscular y actúa en la interacción con la matriz extracelular. En su ausencia, la membrana plasmática de las células musculares se altera durante el proceso contráctil, provocando la muerte de la célula muscular.

El gen de la distrofina se localiza en el cromosoma X y consta de cerca de $2,5 \times 10^6$ pares de bases de longitud. Las mutaciones espontáneas en este gen son relativamente frecuentes, siendo la frecuencia de la DMD de alrededor de 1 de cada 3.500 varones nacidos vivos. La DMD es una enfermedad miodegenerativa

progresiva, que en general provoca el confinamiento en una silla de ruedas hacia la pubertad, hasta que hacia los 30 años la insuficiencia respiratoria o cardíaca causan la muerte. En los pacientes con DMD, la distrofina es completamente inexistente, si bien existe una variante de esta enfermedad, conocida como distrofia muscular de Becker, que se manifiesta con síntomas más leves y se caracteriza por la expresión de una proteína de distrofina alterada y una supervivencia más larga, que alcanza hasta la quinta década de la vida. Aunque actualmente no existe tratamiento para la DMD, la terapia génica aún mantiene cierta esperanza y las tecnologías más novedosas que utilizan «saltos de exones» (*exon skipping*) están permitiendo a las células saltarse los exones mutados y, por lo tanto, traducir un producto proteico ligeramente menor, pero todavía funcional. La distrofina de menor tamaño produce síntomas parecidos a los de la distrofia de Becker en animales de experimentación, y esto podría traducirse en el doble de supervivencia de los seres humanos si los resultados pudieran reproducirse en ellos.

Filamentos gruesos y finos

La actina y la miosina constituyen más del 75% de la proteína muscular

El sarcómero puede acortarse alrededor del 70% en longitud durante la contracción muscular (v. [fig. 37.2](#)). Los componentes con efecto en la contracción son los filamentos gruesos y finos. **El filamento grueso se compone de miosina y la proteína titina; el filamento fino se compone principalmente de actina, con proteínas asociadas, tropomiosina y troponinas.** Los filamentos finos también tienen cierta interacción con la titina. Los filamentos gruesos y finos se extienden en direcciones opuestas desde ambos lados de las líneas M y Z, respectivamente, y se solapan y se deslizan unos sobre otros durante el proceso contráctil (v. [fig. 37.2](#)). Las líneas M y Z son, en efecto, placas base para el anclaje de los filamentos de actina y miosina. En el músculo estriado, los filamentos gruesos y finos se intercalan durante

la contracción, lo que provoca un encogimiento de la zona H (solo miosina) y de las bandas I (solo actina). En el músculo liso, los filamentos gruesos y finos están anclados en estructuras llamadas cuerpos densos que, a su vez, están anclados por filamentos intermedios. Aunque los tres tipos musculares contienen las mismas proteínas (tabla 37.2), cada uno de ellos expresa isoformas tisulares específicas; la actina y troponina cardíacas, por ejemplo, se diferencian ligeramente de las del músculo esquelético.

Tabla 37.2

Proteínas musculares y sus funciones

Proteína	Función
Miosina	Actividad ATPasa dependiente de Ca ²⁺
Proteína C	Ensamblaje de la miosina en filamentos gruesos
Proteína M	Unión de los filamentos de miosina a las líneas M
Actina	La actina G polimeriza en actina F filamentosa
Tropomiosina	Estabilización y propagación de los cambios estructurales de la actina F
Troponinas C, I y T	Modulación de las interacciones actina-miosina
Actininas α y β	Estabilización de la actina F y anclaje a la línea Z
Nebulina	Posible función en la determinación de la longitud de los filamentos de actina F
Titina	Control de la tensión de reposo y longitud del sarcómero
Desmina	Organización de las miofibrillas en las células musculares
Distrofina	Refuerzo del citoesqueleto y de la membrana plasmática de la célula muscular

La actina y la miosina representan más del 90% de las proteínas musculares, pero se requieren diversas proteínas asociadas para el ensamblaje y la función del complejo de actomiosina.

Proteínas del sarcómero

Miosina

La interacción entre la actina y la miosina durante la contracción muscular depende de la concentración de Ca²⁺ citoplasmática

La miosina es una de las proteínas más grandes del cuerpo, con una masa molecular de aproximadamente 500 kDa, y además representa más de la mitad de la proteína muscular. Al microscopio electrónico la miosina se ve como una proteína alargada con dos cabezas globulares. Es el componente principal del filamento grueso en el músculo. Cada molécula de miosina está formada por dos cadenas pesadas (~ 200 kDa) y cuatro cadenas ligeras (~ 20 kDa). La cadena pesada puede subdividirse en las regiones de la cola helicoidal y la cabeza globular; las cuatro cadenas ligeras están unidas a las cabezas globulares. El análisis estructural mediante proteólisis limitada indica que hay dos regiones bisagra flexibles en la molécula de miosina (fig. 37.3): una donde la cabeza globular se une a la región helicoidal y la otra más alejada en la región helicoidal. Los filamentos de miosina se asocian a través de sus regiones helicoidales y se extienden más allá de la línea M hacia la línea Z de cada miofibrilla (v. figs. 37.2 y 37.3). Las regiones bisagra permiten la interacción de las cabezas de miosina con la actina y proporcionan la flexibilidad necesaria para que se produzcan interacciones y cambios conformacionales reversibles durante la contracción muscular.

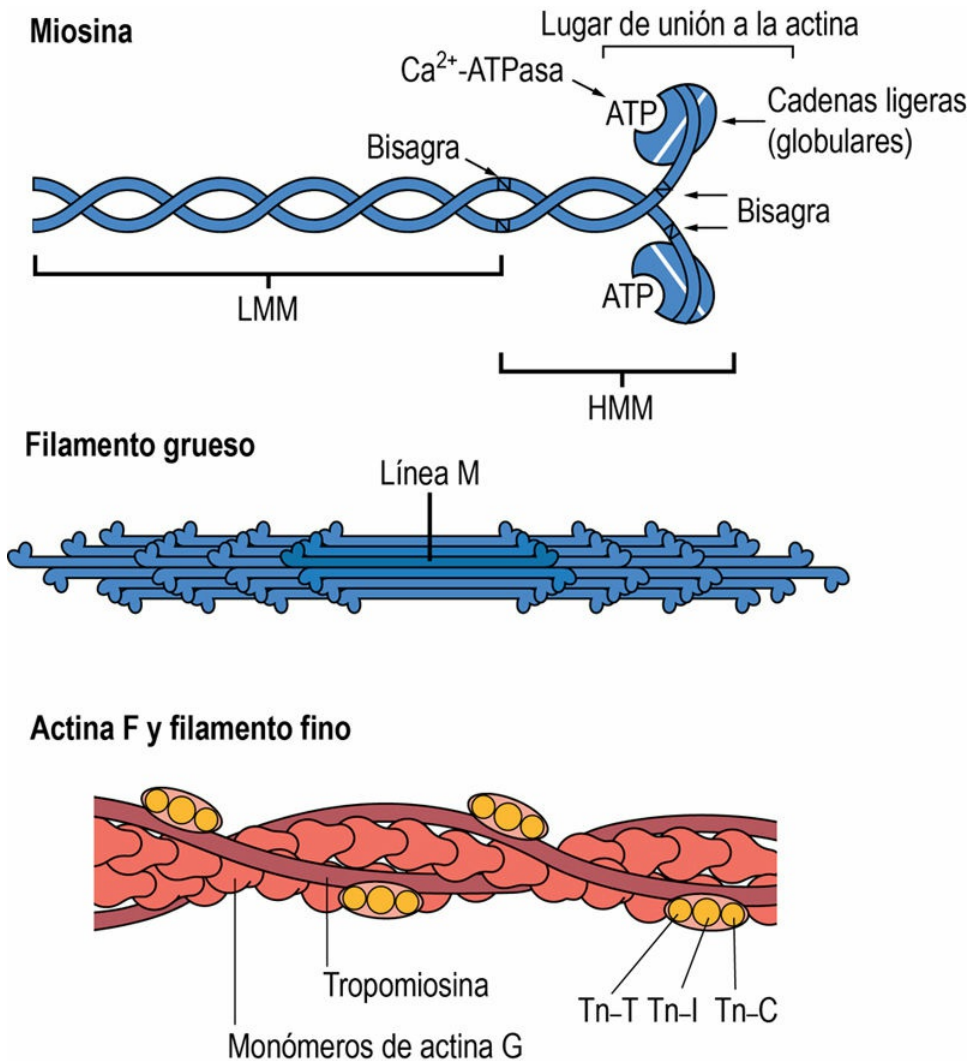


FIG. 37.3 Polimerización de la miosina y la actina en filamentos gruesos y finos.

HMM, meromiosina pesada; LMM, meromiosina ligera; Tn-C, troponina fijadora de calcio; Tn-I, subunidad inhibidora de troponina; Tn-T, troponina fijadora de tropomiosina.

La miosina posee varias características que son esenciales para dicha contracción:

- Las cabezas globulares de miosina tienen sitios de unión para el ATP y sus productos de hidrólisis, ADP y fosfato (Pi).
- Las cabezas globulares de miosina tienen una actividad ATPasa dependiente del Ca²⁺.
- La miosina se une de forma reversible a la actina en función de

- las concentraciones de Ca^{2+} , ATP y $\text{ADP} + \text{Pi}$.
- La unión del calcio y la hidrólisis del ATP provocan cambios importantes en la conformación de la molécula de miosina y su interacción con la actina.
 - La actividad **ATPasa de la miosina**, las interacciones miosina-actina y los cambios estructurales están integrados en el **modelo de deslizamiento de filamentos** de la contracción muscular (v. a continuación). También explican el desarrollo de la **rigidez cadavérica**. El aumento de Ca^{2+} en el citoplasma del músculo (sarcoplasma) y el descenso de ATP después de la muerte dan lugar a una fuerte unión entre la miosina y la actina, formando el tejido muscular rígido.

Actina

La actina está formada por subunidades de 42 kDa conocidas como **actina G** (globular), que polimerizan en una disposición filamentosa (**actina F**). Dos cadenas de polímeros se enrollan entre sí para formar el miofilamento de actina F (v. [fig. 37.3](#)). La actina F es el principal componente del filamento fino e interacciona con la miosina en el complejo actomiosina. Las cadenas de actina F se extienden en direcciones opuestas desde la línea Z, superponiéndose con las cadenas de miosina que se extienden desde la línea M. Cada filamento grueso que contiene miosina está rodeado por seis filamentos finos que contienen moléculas de actina. Cada filamento fino interacciona con tres filamentos gruesos que contienen miosina (v. [fig. 37.1](#) para ver un corte transversal).

Tropomiosina y troponinas

Las troponinas modulan la interacción entre actina y miosina

La activación de la contracción muscular en el músculo estriado por el calcio implica a proteínas asociadas a los filamentos finos, la tropomiosina y las troponinas. La **tropomiosina** es una proteína

fibrosa que se extiende a lo largo de los surcos de la actina F; cada molécula contacta con aproximadamente siete subunidades de actina G. La tropomiosina interviene en la estabilización de la actina F y en la coordinación de los cambios conformacionales entre las subunidades de actina durante la contracción. En ausencia de Ca^{2+} , la tropomiosina bloquea el lugar de unión de la miosina a la actina.

Un complejo de **troponinas** se une a la tropomiosina: Tn-T (de unión a tropomiosina), Tn-C (de unión a calcio) y Tn-I (subunidad inhibidora). La unión de calcio a la Tn-C, una proteína de tipo calmodulina, induce cambios en la Tn-I que modifican la interacción entre tropomiosina y actina, exponiendo el sitio de unión a la miosina en la actina F y permitiendo interacciones actina-miosina. Véase en el cuadro al final de este capítulo una descripción del uso diagnóstico de las determinaciones de las troponinas cardíacas.

Titina

La titina modula la tensión pasiva del músculo

La titina es la proteína más grande del cuerpo humano, con más de 34.000 aminoácidos y una masa de unos 3.800 kDa. Desde el punto de vista estructural, la titina se extiende hasta la mitad de la longitud del sarcómero, con su extremo N-terminal anclado en la línea Z, y su extremo C-terminal, al filamento grueso en la línea M. La titina posee un **dominio PEVK** (rico en prolina, glutamina, valina y lisina) elástico y extensible que contribuye a la tensión pasiva del músculo esquelético y miocárdico, y un dominio cinasa que participa en la señalización intracelular. Dependiendo del músculo esquelético, la titina puede ser responsable de más de la mitad de la tensión pasiva del músculo, y contribuye a la propiedad de resorte del sarcómero; cuando un músculo se estira, la energía potencial se almacena en el dominio PEVK, que recula durante la relajación. Las mutaciones en una región de la titina pueden ocasionar una enfermedad genética cardíaca (p. ej., miocardiopatía hipertrófica), mientras que una mutación en cualquier otro punto del gen provoca solamente una enfermedad del músculo esquelético (p. ej., distrofia muscular de las

cinturas escapular y pelviana).



Conceptos clínicos

Atrofia muscular durante la sepsis

El músculo esquelético afecta a la morbimortalidad durante la sepsis. La sepsis puede definirse como una regulación inapropiada de la respuesta inmunitaria y fisiológica a un patógeno. Constituye la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias y es la décima causa de muerte global en EE.UU. La incidencia de sepsis grave en EE.UU. es de aproximadamente 900.000 casos al año, con un crecimiento anual del 8%. Este aumento está potenciado por numerosos factores (p. ej., edad creciente de la población, sobreuso de antibióticos). Normalmente, el cuerpo responde ante una infección erradicando el patógeno la primera vez que entra en contacto con las células inmunitarias. Cuando este sistema se ve sobrepasado, altera la homeostasia de la totalidad del cuerpo y a menudo da lugar a un fallo multiorgánico.

De hecho, la tasa de mortalidad de las formas de sepsis más graves es >50%. Aunque el objetivo terapéutico fundamental es controlar la respuesta inflamatoria y erradicar al patógeno, el músculo esquelético desempeña un cometido importante en el pronóstico del cuadro. La sepsis provoca una atrofia muscular grave y los pacientes con una masa muscular escasa tienen más probabilidades de fallecer de sepsis. La vía de la degradación muscular es activada por citocinas inflamatorias, como IL-6 y TNF- α , liberadas en la respuesta inmunitaria incontrolada. La degradación de las proteínas musculares y la liberación de aminoácidos a la sangre son parecidas a las que se observan en la inanición. Sin embargo, están implicadas vías moleculares diferentes; el incremento de la nutrición o de la ingesta proteica no es eficaz, ya que las vías de señalización anabólicas no responden. Dado que la pérdida muscular contribuye a la morbimortalidad de los pacientes y afecta a los resultados de la recuperación a largo plazo, es imprescindible considerar la implantación de métodos para atenuar la pérdida muscular asociada

a la sepsis. Las proteínas de las miofibrillas son las más susceptibles y la **3-metilhistidina**, un aminoácido modificado postraduccionalmente que se encuentra en la actina y la miosina, aumenta en sangre y en orina como consecuencia del recambio de proteínas. La vía ubiquitina-proteasoma (v. cap. 22) es en la actualidad la diana de fármacos en desarrollo para inhibir la pérdida de músculo durante la sepsis.

Proceso contráctil

Modelo de deslizamiento de filamentos de la contracción muscular

El modelo de deslizamiento de los filamentos describe cómo una serie de cambios químicos y estructurales en el complejo actomiosina pueden inducir un acortamiento del sarcómero

La respuesta contráctil depende de la formación reversible y dependiente de Ca^{2+} de **enlaces (o puentes) cruzados** entre la cabeza de miosina y su sitio de unión a la actina. Después de la formación de los enlaces cruzados tiene lugar un cambio conformacional en las regiones bisagra de la miosina que proporciona el **golpe de potencia (o de fuerza)** para la contracción muscular ([fig. 37.4](#)). Este cambio conformacional, la relajación de la forma de alta energía de la miosina, se acompaña de la disociación de ADP y Pi. Una vez completado el golpe, la unión e hidrólisis del ATP restablecen la estructura de alta energía. La estabilidad del estado contraído se mantiene por interacciones actina-miosina múltiples y continuas dependientes del Ca^{2+} , de forma que se minimiza el deslizamiento hasta que se elimina el calcio del sarcoplasma, permitiendo la disociación del complejo actomiosina y la relajación muscular.

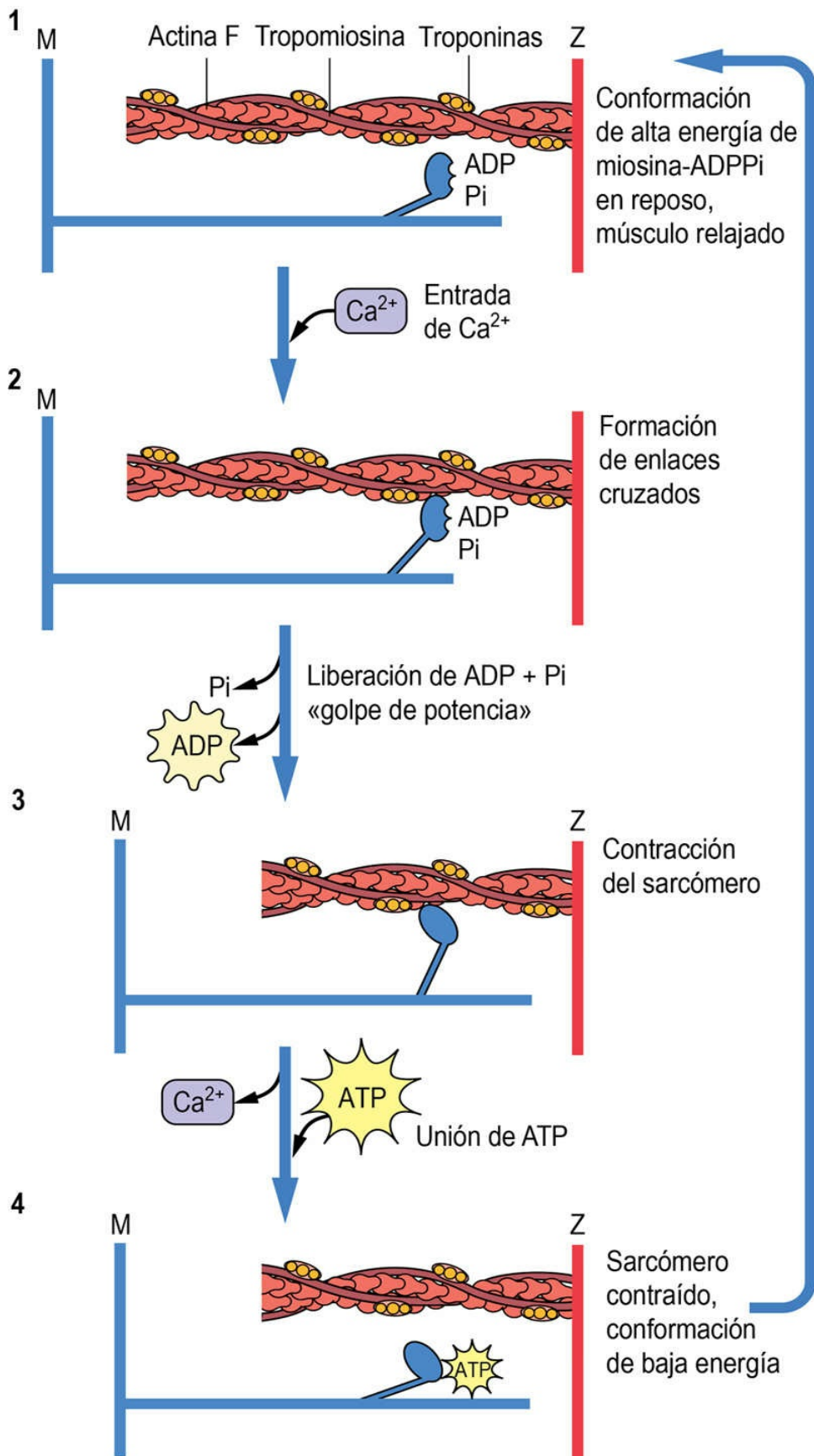


FIG. 37.4 Estadios propuestos en la contracción muscular siguiendo el modelo de deslizamiento de filamentos.

- (1) En el músculo relajado, en reposo, la concentración de calcio es $\sim 10^{-7}$ mol/l. El grupo de cabeza de las cadenas de miosina contiene ADP y Pi unidos, y se extiende desde la hélice de miosina en una conformación de alta energía. A pesar de que el complejo miosina-ADP-Pi tiene una afinidad elevada por la actina, la unión de la miosina a la actina está inhibida por la tropomiosina, que bloquea el lugar de unión de la miosina sobre la actina a concentraciones bajas de calcio.
- (2) Cuando se estimula el músculo, el calcio penetra en el sarcoplasma a través de los canales de calcio dependientes de voltaje (v. [cap. 4](#)). La unión del calcio a la Tn-C provoca un cambio estructural en la Tn-I, que es transmitido a través de la Tn-T a la tropomiosina. El movimiento de la tropomiosina expone el lugar de unión de la actina a la miosina. El complejo miosina-ADP-Pi se une a la actina formando un enlace cruzado.
- (3) La liberación de Pi, y después de ADP, de la miosina durante la interacción con la actina se acompaña de un gran cambio conformacional de la miosina, produciendo «el golpe de potencia» que mueve la cadena de actina alrededor de 10 nm (100Å) en dirección opuesta a la cadena de miosina, incrementando su solapamiento y provocando la contracción muscular.
- (4) La captación de calcio desde el sarcoplasma y la unión del ATP a la miosina provocan una disociación del enlace cruzado de actomiosina. El ATP es hidrolizado y la energía libre de la hidrólisis del ATP se conserva en forma de una conformación de miosina de alta energía, fijando la etapa para una contracción muscular continuada en respuesta al siguiente aumento de la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma.

La mayor actividad miosina-ATPasa aumenta el ciclo de enlaces cruzados, lo que permite aumentar la velocidad de la contracción. Diferentes isoformas de miosina tienen diversos grados de actividad ATPasa, de modo que los músculos rápidos tienen una actividad miosina-ATPasa más alta. También se encuentran isoformas de actina y miosina en el citoesqueleto de células no musculares, donde intervienen en diversos procesos como la migración celular, el transporte de vesículas durante la endocitosis y la exocitosis, el mantenimiento o cambio de la forma celular y el anclaje de proteínas intracelulares a la membrana plasmática.

Acoplamiento excitación-contracción: despolarización de la membrana muscular

Los túbulos T transmiten señales electroquímicas para una contracción muscular eficiente

La contracción del músculo esquelético se inicia mediante estimulación neuronal en la placa neuromuscular. Como se ha descrito antes (v. [fig. 4.4](#)), este estímulo causa la despolarización del gradiente electroquímico a través de la membrana plasmática del músculo (sarcolema). La despolarización, causada por la entrada de Na^+ , se propaga rápidamente a lo largo de la **membrana del sarcolema** y provoca una liberación de calcio dependiente del voltaje del **retículo sarcoplasmático (RS)**, un compartimento rodeado de membrana que secuestra calcio en el interior de la célula muscular. El paso de Ca^{2+} del RS al sarcoplasma inicia la formación de enlaces cruzados y el acoplamiento excitación-contracción (v. [fig. 37.4](#)). En el músculo estriado, la despolarización se transmite a la fibra muscular por invaginaciones de la membrana plasmática llamadas **túbulos transversos (túbulo T)** ([fig. 37.5](#)). La transmisión de la despolarización a través de la red de túbulos T, sumamente ramificada, que interacciona estrechamente con el RS, da lugar a una liberación rápida y concertada de calcio del RS al sarcoplasma. Para que vuelva a ocurrir la despolarización, el sodio debe ser bombeado activamente fuera del citosol por bombas Na^+/K^+ -ATPasa localizadas en el sarcolema. La tasa de repolarización muscular se ve afectada por la velocidad y densidad de estas bombas. Se encuentra actividad Na^+/K^+ -ATPasa más intensa en músculos de contracción rápida y un aumento de la densidad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa es una adaptación importante al ejercicio.

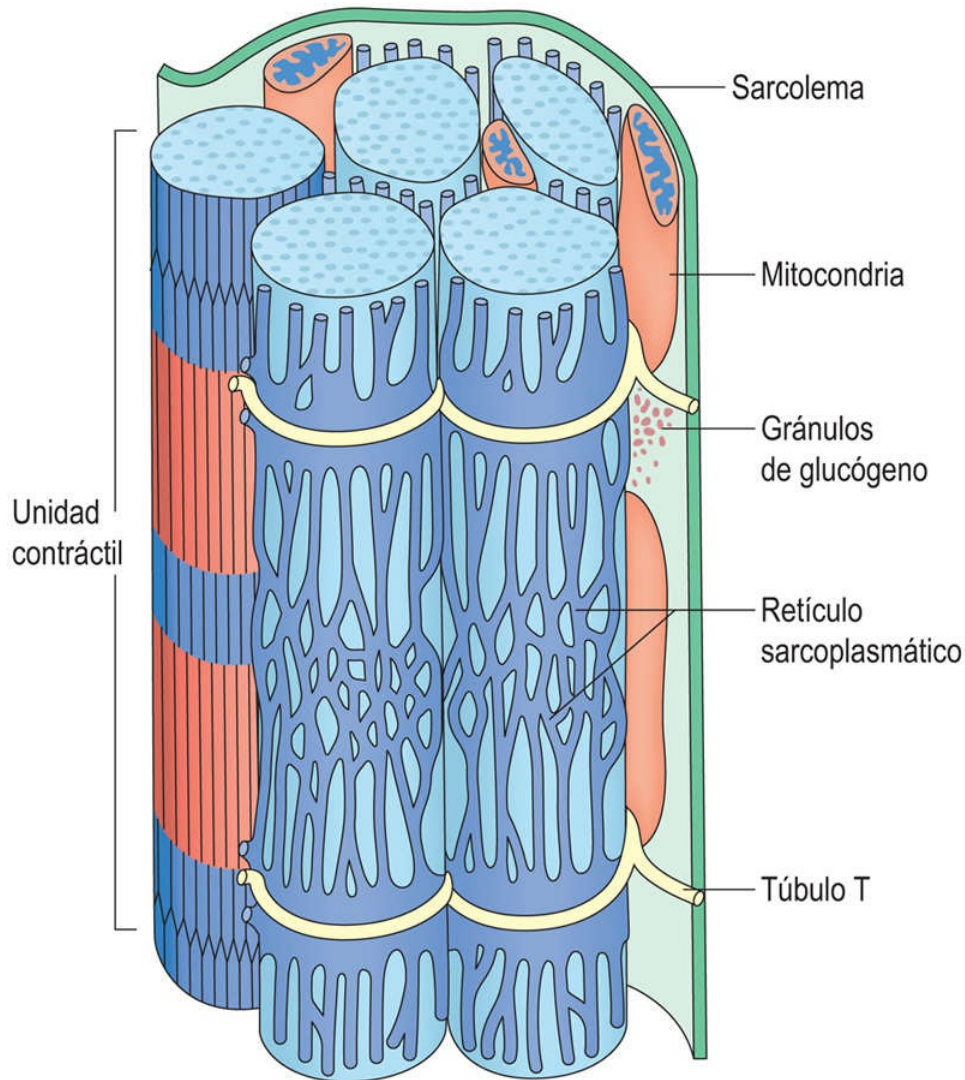


FIG. 37.5 Vista lateral del entramado de túbulos transversos en las células musculares esqueléticas.

Los túbulos transversos son invaginaciones del sarcolema que están en íntimo contacto con el retículo sarcoplasmático (RS) mediante proteínas canal. El RS es un compartimento tubular continuo en estrecha asociación con las miofibrillas. Los túbulos transversos son extensiones del sarcolema alrededor de la línea Z. Transmiten la despolarización del impulso nervioso a las regiones terminales del RS, coordinando la liberación de calcio y la contracción de la miofibrilla.

El mecanismo de estimulación neural de los músculos esquelético, cardíaco y liso es diferente, con diferentes adaptaciones estructurales para propagar la despolarización. La contracción del músculo esquelético es voluntaria y las fibras están inervadas por placas motoras que se originan en la médula espinal; la acetilcolina actúa de

neurotransmisor (v. [cap. 26](#)). La **unión neuromuscular** es una estructura especial característica del músculo esquelético que no se encuentra ni en el músculo cardíaco ni en el liso. Cada fibra individual está inervada por un único nervio motor y todas las fibras inervadas por un nervio se definen como **unidad motora**. El control de la unidad motora y la sincronización es la base de la contracción coordinada de todo el músculo. Los calambres del músculo esquelético son contracciones musculares involuntarias como resultado de alteraciones en el control neuromuscular y desequilibrios electrolíticos, o de ambos, después de una pérdida excesiva de líquido, con frecuencia durante un ejercicio físico en condiciones de calor y humedad.

El músculo cardíaco es estriado y se contrae rítmicamente bajo control involuntario. El mecanismo general de contracción del músculo cardíaco es similar al del músculo esquelético; sin embargo, el retículo sarcoplasmático está menos desarrollado en el corazón y la red de túbulos transversos está más desarrollada. El corazón depende en mayor grado del calcio extracelular y de hecho lo requiere para su respuesta contráctil (v. [fig. 4.4](#)); la entrada de calcio extracelular aumenta la liberación de Ca^{2+} del RS. Careciendo de contacto nervioso directo, los miocitos cardíacos propagan la despolarización desde un nodo aislado, el nodo SA, a través de todo el miocardio. La despolarización se transmite de célula a célula a lo largo de estructuras membranosas especializadas denominadas **discos intercalados**. Estos discos son variantes especializadas de uniones celulares, canales iónicos que permiten el paso de iones entre las células, lo que en este caso permite que la onda de despolarización pase de una célula a otra sin interrupciones. Las células del músculo cardíaco actúan, por tanto, como un sincitio funcional, mientras que en el músculo esquelético cada célula debe recibir aferencias nerviosas para contraerse. El músculo cardíaco también responde más a la regulación hormonal. Por ejemplo, las proteínas cinasas dependientes de AMPc fosforilan proteínas de transporte y a la Tn-I, mediando los cambios en la fuerza de contracción en respuesta a la adrenalina.

El músculo liso puede responder tanto a factores nerviosos como a

circulantes. A diferencia del músculo esquelético, las aferencias nerviosas al músculo liso inervan haces de células musculares que producen contracciones fásicas (rítmicas) y tónicas (sostenidas) del tejido. El músculo liso también puede ser despolarizado por interacciones ligando-receptor en el sarcolema. Esto se denomina acoplamiento farmacomecánico, y es la base para numerosos fármacos que se centran en la contracción o la relajación del músculo liso. Los **donadores de óxido nítrico**, como el nitrito de amilo y la nitroglicerina, usados para el tratamiento de la angina, relajan los músculos lisos vasculares y aumentan el flujo de sangre al miocardio.

Acoplamiento excitación-contracción: la señal de calcio

El contenido de calcio del sarcoplasma normalmente es muy bajo, de 10^{-7} mol/l o menos, pero aumenta rápidamente multiplicándose por más de 100 en respuesta a la estimulación neural. El retículo sarcoplasmático, un orgánulo especializado derivado del retículo endoplasmático liso, es rico en una proteína de unión al Ca^{2+} , la **calsecuestrina**, y es el sitio de secuestro de calcio dentro de la célula. En el músculo estriado, la despolarización de los túbulos T abre los canales de Ca^{2+} en el RS (v. [fig. 37.5](#)). **La entrada de Ca^{2+} en el sarcoplasma desencadena las interacciones actina-miosina y la actividad miosina-ATPasa, causando la contracción muscular.** Las troponinas no se expresan en el músculo liso. En este caso, el calcio desencadena la contracción por unión a la calmodulina y la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina. La fosforilación de la miosina potencia la interacción miosina-actina.

El aumento de calcio intracelular activa más enlaces cruzados y acorta el sarcómero por activación de la miosina-ATPasa. Por tanto, concentraciones de calcio mayores aumentan la fuerza contráctil muscular hasta que se alcanza la saturación. Los antagonistas de los canales del calcio utilizados para tratar la **hipertensión**, como nifedipino, inhiben el flujo de Ca^{2+} en el RS, limitando, por tanto, la fuerza de contracción de los miocitos cardíacos. Mientras que la

contracción muscular se desencadena por un aumento del calcio, la relajación muscular depende de que el calcio sea bombeado de forma activa de nuevo hacia el RS. La velocidad de la relajación muscular está directamente relacionada con la actividad Ca^{2+} -ATPasa del RS. El RS es rico en Ca^{2+} -ATPasa, que mantiene el calcio citosólico en el sarcoplasma a concentraciones submicromolares ($\sim 10^{-7}$ mol/l). Con la reducción de las concentraciones de calcio intracelular, el número de enlaces cruzados activos también disminuye, así como la fuerza contráctil muscular.



Conceptos clínicos

Hipertermia maligna

Alrededor de 1 de cada 150.000 pacientes tratados con el anestésico halotano (halohidrocarburo gaseoso) o con relajantes musculares responde con rigidez excesiva del músculo esquelético y con hipertermia grave y súbita, con un incremento de temperatura de hasta 2 °C en 1 h.

Si no se tratan rápidamente, las alteraciones cardíacas pueden poner en peligro la vida; la mortalidad por esta situación supera el 10%. Esta enfermedad genética se debe a una liberación excesiva o prolongada de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico (RS), la mayoría de las veces debida a mutaciones en genes que codifican los canales de liberación de Ca^{2+} del RS. La liberación excesiva de Ca^{2+} conduce a un incremento prolongado de la concentración de Ca^{2+} sarcoplasmático.

La rigidez muscular se debe al consumo de ATP dependiente de Ca^{2+} , y la hipertermia se debe al incremento del metabolismo para regenerar el ATP. Al volverse anaerobio el metabolismo muscular, pueden desarrollarse lactacidemia y acidosis. El tratamiento de la hipertermia maligna consiste en la administración de relajantes musculares (p. ej., dantroleno, un inhibidor del canal de Ca^{2+} sensible a la rianodina) para inhibir la liberación de Ca^{2+} desde el RS. El

tratamiento sintomático consiste en medidas de enfriamiento, oxígeno, corrección del pH sanguíneo y del desequilibrio electrolítico, así como el tratamiento de las alteraciones cardíacas.

Metabolismo energético del músculo

Recursos energéticos en la célula muscular

El músculo es la localización principal de la **eliminación de glucosa** (captación desde la circulación) en el cuerpo y, por lo tanto, constituye una diana natural para el tratamiento de la hiperglucemia de la diabetes. El transportador de glucosa GLUT-4 es transportado hasta la superficie celular, no solo en respuesta a la insulina o a productos farmacéuticos, sino también en respuesta al estado de energía celular y por contracciones musculares. La glucosa que entra en la célula muscular queda atrapada como glucosa-6-fosfato y es encarrilada hacia la glucogénesis o la glucólisis. Debido a la ausencia de transportador de glucosa-6-fosfato y de la actividad glucosa-6-fosfatasa, la glucosa muscular no está disponible para reponer la glucosa en sangre, como sucede tras la glucogenólisis o la gluconeogénesis en el hígado.

En este contexto, el ejercicio arrastra glucosa desde la sangre y, en efecto, contrarresta la hiperglicemia en la diabetes; en este contexto, el ejercicio es una excelente modalidad terapéutica. El contenido y la actividad de la hexocinasa del músculo también aumentan con el ejercicio, tanto de forma aguda (unas 3 horas después de la primera sesión) como crónica (tras varias semanas de entrenamiento).

El ATP se utiliza para la contracción muscular

Se necesitan tres ATPasas para la contracción muscular: Na^+/K^+ -ATPasa, Ca^{2+} -ATPasa y miosina-ATPasa. Un descenso de la disponibilidad de ATP o una inhibición de alguna de estas ATPasas hará que descienda la producción de fuerza muscular. Sin embargo, la concentración intracelular de ATP no cambia de forma espectacular durante el ejercicio. El músculo que se contrae activamente depende de la rápida resíntesis de ATP a partir de ADP. Los sistemas de

energía que sintetizan ATP para la contracción muscular son la lanzadera creatina fosfato, la glucólisis anaerobia a partir de la glucosa plasmática o del glucógeno, y el metabolismo aerobio de la glucosa y los ácidos grasos a través de la fosforilación oxidativa. Los sistemas de energía que sintetizan ATP no son equivalentes y afectan directamente a la cantidad y duración de la producción de potencia del músculo que se contrae.

Contracciones de corta duración y de alta producción de potencia

La creatina fosfato es un tampón de fosfato de alta energía para la regeneración rápida de ATP en el músculo

Una realidad metabólica del músculo esquelético es que la fuerza intensa solo puede mantenerse durante un período breve. Las contracciones a máxima potencia (o casi máxima) dependen de una elevada actividad miosina-ATPasa y una resíntesis rápida de ATP por fosforilación a nivel de sustrato utilizando el compuesto de alta energía creatina fosfato (creatina-P). La creatina se sintetiza a partir de arginina y glicina y es fosforilada de forma reversible a creatina-P por la **creatina (fosfo)cinasa (CK o CPK; fig. 37.6)**. La CK es una proteína dimérica de la que existen tres isoenzimas: las isoformas MM (músculo esquelético), BB (cerebro) y MB. El tejido cardíaco es rico en la isoforma MB.

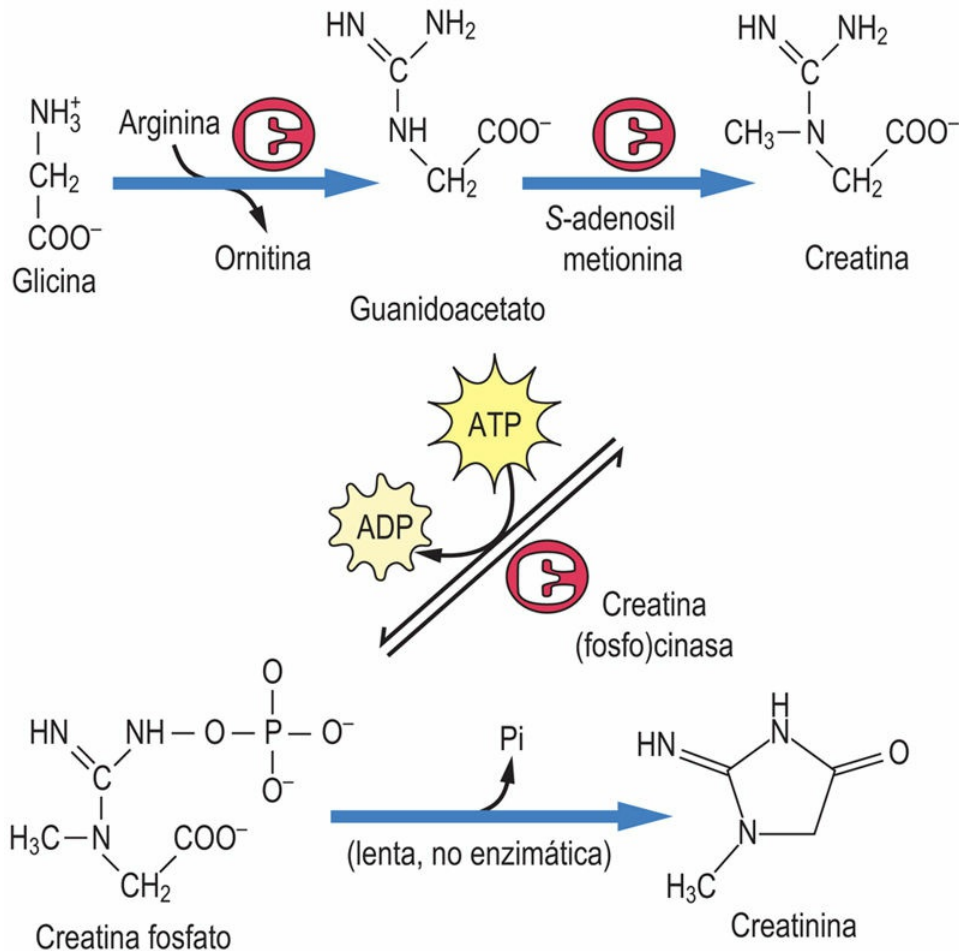


FIG. 37.6 Síntesis y degradación de la creatina fosfato (creatina-P).

La creatina se sintetiza a partir de los precursores glicina y arginina. La creatina-P es inestable y sufre una degradación lenta y espontánea a Pi y creatinina, la forma anhídrido cíclica de la creatina, que se excreta desde el músculo hacia el plasma y después a la orina.

La concentración de creatina-P en el músculo en reposo es varias veces superior a la de ATP (tabla 37.3). Por tanto, la concentración de ATP permanece relativamente constante durante los estadios iniciales del ejercicio. Se repone no solo por la acción de la CK, sino también por la adenilato cinasa (**miocinasa**) de la siguiente forma:





Tabla 37.3

Cambios en las fuentes energéticas del músculo en actividad: concentraciones de metabolitos energéticos en el músculo de la pierna del ser humano durante un ejercicio en bicicleta

Metabolito	Concentración de metabolito (mmol/kg de peso seco)		
	Reposo	3 min	8 min
ATP	27	26	19
Creatina-P	78	27	7
Creatina	37	88	115
Lactato	5	8	13
Glucógeno	408	350	282

Estos experimentos se llevaron a cabo durante ejercicio isquémico, que exacerba el descenso en la concentración de ATP. Ilustran el descenso rápido de creatina-P y el incremento de lactato procedente de la glucólisis anaeróbica del glucógeno muscular.

Datos adaptados de Timmons J.A., et al. Substrate availability limits human skeletal muscle oxidative ATP regeneration at the onset of ischemic exercise. *Journal of Clinical Investigation*, 101, 79–85.

Los depósitos de creatina fosfato disminuyen rápidamente durante el primer minuto de una contracción muscular de producción de alta potencia. A medida que se reducen los depósitos de creatina fosfato, el músculo se vuelve incapaz de mantener la potencia alta y la fuerza contráctil disminuye con rapidez. En este punto, la glucogenólisis muscular pasa a ser la principal fuente de energía. La entrada de calcio hacia el músculo, aparte de su papel en la activación de la contracción dependiente de miosina-ATPasa, origina también la formación del complejo Ca^{2+} -calmodulina, que activa la fosforilasa cinasa, catalizando la conversión de fosforilasa *b* a fosforilasa *a*. El AMP también activa alostéricamente la fosforilasa muscular y la fosfofructocinasa-1, acelerando la glucólisis a partir del glucógeno

muscular (v. [cap. 12](#)).

La fuerza sigue reduciéndose por la acumulación gradual de piruvato y lactato en el músculo en contracción, causando un descenso del pH muscular. La fuerza se reducirá hasta un nivel que puede mantenerse por el metabolismo aerobio de los ácidos grasos. La máxima potencia aerobia es un 20% de la producción máxima de potencia inicial, y puede mantenerse alrededor del 50-60% de la potencia aerobia máxima durante períodos largos.

Contracciones de baja intensidad y larga duración

Los ácidos grasos son la principal fuente de energía en el músculo durante el ejercicio prolongado

La disponibilidad y utilización de oxígeno en el trabajo muscular son limitaciones importantes para mantener una actividad física continua. La actividad contráctil de larga duración requiere un aporte adecuado de oxígeno y la capacidad del músculo de utilizarlo. El aporte de oxígeno al músculo depende de las concentraciones de eritrocitos y de hemoglobina en sangre, el número de capilares en el músculo y la capacidad de la bomba cardíaca. El músculo sumamente oxidativo tiene una densidad capilar más alta que el músculo glucolítico, y la densidad capilar muscular aumenta con el entrenamiento físico de resistencia. La utilización del oxígeno muscular también está directamente relacionada con el número y el tamaño de las mitocondrias musculares. Los músculos sometidos a una actividad contráctil continua, como los músculos posturales, tienen más mitocondrias que el músculo que no se contrae con frecuencia. Una observación estándar en el músculo sometido a mayores demandas contráctiles es una elevación de la actividad enzimática oxidativa.

En reposo y en ejercicios físicos de baja intensidad, el oxígeno está fácilmente disponible y la oxidación aeróbica de los lípidos predomina como principal fuente de síntesis de ATP. Sin embargo, a mayores intensidades de trabajo, la disponibilidad de oxígeno y la utilización

de lípidos pueden ser limitantes y, por tanto, la tasa de trabajo del músculo disminuye. Durante los primeros 15-30 min de ejercicio hay un cambio gradual de la glucogenólisis y la glucólisis aerobia al metabolismo aerobio de los ácidos grasos. Quizá sea una respuesta evolutiva para hacer frente al hecho de que el lactato, producido durante la glucólisis, es más ácido y menos difusible que el CO_2 . Al continuar el ejercicio, la adrenalina contribuye a la activación de la gluconeogénesis hepática, aportando una fuente exógena de glucosa para el músculo. Los lípidos se convierten de forma gradual en la principal fuente de energía en el músculo durante un ejercicio prolongado y de menor intensidad, en el que el oxígeno no es limitante.

El rendimiento muscular mantenido (fondo o resistencia) depende de las concentraciones de glucógeno muscular

Las grasas se queman en la llama de los hidratos de carbono; se necesita glucógeno para que el metabolismo de los lípidos en el músculo sea eficiente

Los corredores de maratón generalmente «se topan con el muro» cuando el glucógeno muscular alcanza una concentración significativamente baja. El glucógeno es la forma de almacenamiento de glucosa en el músculo esquelético, y su concentración muscular puede modificarse con la dieta, por ejemplo, con una **carga de hidratos de carbono** antes de correr un maratón. La fatiga, que puede definirse como la incapacidad de mantener la producción de potencia deseada, aparece cuando la velocidad de utilización del ATP es mayor que su síntesis. Para una síntesis eficaz de ATP existe un requerimiento continuo de un nivel basal de metabolismo de glucógeno, del que se conoce poco, incluso cuando existe glucosa plasmática y cuando las grasas son la principal fuente de energía muscular. El metabolismo de los hidratos de carbono es una fuente

importante de piruvato, que es convertido a oxalacetato por la reacción anaplerótica de la piruvato carboxilasa. El oxalacetato es necesario para mantener la actividad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, para la condensación del acetyl-CoA procedente de las grasas. Hasta cierto punto, el glucógeno muscular se puede ahorrar y aumentarse el tiempo de rendimiento durante una actividad física vigorosa prolongada aumentando la disponibilidad de glucosa circulante, ya sea mediante la gluconeogénesis o por la ingestión de hidratos de carbono (como pan o bebidas isotónicas). La mayor utilización de ácidos grasos durante las primeras fases del ejercicio es una adaptación importante al entrenamiento de una actividad física intensa regular, que también sirve para ahorrar las reservas de glucógeno.

El músculo se compone de dos tipos de células de músculo estriado: las fibras glucolíticas rápidas y las oxidativas lentas

Las células musculares estriadas en general se clasifican por sus propiedades fisiológicas contráctiles (rápidas frente a lentas) y por el tipo principal de metabolismo (oxidativo frente a glucolítico). El tipo muscular está estrechamente relacionado con la función muscular en el músculo esquelético y esta comparación puede verse con facilidad en los músculos cuya contracción es infrecuente y para actividades bruscas frente a los músculos utilizados continuamente para mantener la postura (antigravedad). Los dos tipos de músculo estriado se distinguen claramente por la coloración. El **músculo glucolítico rápido** utilizado para una actividad brusca tiene un aspecto blanco (como la pechuga de pollo; los pollos no pueden volar lejos) por tener menos flujo sanguíneo, menor densidad mitocondrial y un contenido reducido de mioglobina en comparación con el músculo oxidativo de contracción lenta, que es rojo. Las fibras glucolíticas rápidas también tienen mayores depósitos de glucógeno y menor contenido graso; dependen del glucógeno y de la glucólisis anaerobia para contracciones breves y bruscas cuando se necesita una fuerza

muscular adicional, como en la respuesta de «lucha o huida» frente al estrés. Estas fibras musculares no pueden mantener la contracción durante períodos largos. En cambio, las **fibras oxidativas lentas** de los músculos posturales (y en la pechuga de ganso, los gansos son aves migratorias) están bien perfundidas con sangre, son ricas en mitocondrias y mioglobina. Este tipo de músculo tiene la capacidad de mantener contracciones de baja intensidad durante largos períodos. El músculo lento utiliza la oxidación de los ácidos grasos para la síntesis de ATP, para lo que se requieren mitocondrias. El músculo cardíaco, que está contrayéndose de forma continuada, tiene varias características contráctiles y metabólicas similares a las del músculo esquelético oxidativo lento. El músculo cardíaco está bien irrigado, es rico en mitocondrias y depende en gran medida del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos circulantes. La pechuga de ganso, que permite vuelos migratorios largos, es una carne bastante grasa y oscura en comparación con la pechuga de pollo, y tiene muchas de las características del músculo cardíaco.



Conceptos clínicos

Síndromes de atrofia muscular

Muchos pacientes con trastornos como el VIH/SIDA y el cáncer de colon y de otras localizaciones sufren una pérdida de peso importante; dicho cuadro se denomina **caquexia**. Los pacientes que muestran caquexia a menudo son incapaces de tolerar tratamientos de radio o quimioterapia y tienen una morbilidad mayor. Esta pérdida de peso a menudo es independiente de la ingesta calórica y no se asocia solo a la inanición. Los estimulantes del apetito con frecuencia son ineficaces. La pérdida de peso en la caquexia se asocia a la pérdida de músculo y tejido adiposo. Las fibras musculares glucolíticas rápidas sufren una mayor pérdida de proteínas que las fibras musculares oxidativas lentas. Esta pérdida preferente de fibras glucolíticas rápidas con atrofia es contraria a la observada en el músculo con períodos prolongados de desuso (atrofia por desuso). Las fibras oxidativas lentas se atrofian de forma preferente durante el

desuso muscular.

Aunque se desconocen los mecanismos exactos que producen la atrofia, los principales candidatos en muchos síndromes de atrofia incluyen la señalización inflamatoria sistémica por citocinas, como el TNF- α y la IL-6. La señalización inflamatoria inducida por la patología puede activar la degradación de proteínas musculares, inhibir la síntesis de proteínas musculares e inducir lipólisis del tejido adiposo. Mantener o evitar una pérdida grave de peso en numerosos estados patológicos puede mejorar las opciones terapéuticas, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Anabolizantes como la testosterona han resultado beneficiosos en el mantenimiento de la masa muscular en pacientes con VIH/SIDA, y se usan con frecuencia en la práctica clínica. En otras enfermedades debilitantes, la investigación en modelos animales ha demostrado que la inhibición de la señalización inflamatoria puede inhibir la atrofia. Es necesario seguir investigando antes de aplicar extensamente este enfoque a las poblaciones humanas.



Aplicaciones clínicas

Determinación de creatinina para evaluar la función renal y la dilución de orina

Dado que la concentración de creatina fosfato es relativamente constante por unidad de masa muscular, la producción de creatinina (v. fig. 37.6) también lo es a lo largo del día. La creatinina se elimina en la orina en una cantidad relativamente constante por hora, sobre todo por filtración glomerular y, en menor grado, por secreción tubular. Dado que su concentración en la orina varía con la dilución de esta, las concentraciones de metabolitos en muestras aleatorias de orina a menudo se normalizan con la concentración urinaria de creatinina. Si no se hiciese así, se necesitaría obtener la orina de 24 horas para evaluar la excreción diaria de un metabolito. La concentración normal de creatinina en el plasma es de $\sim 20-80$ mmol/l (0,23-0,90 mg/dl). Los incrementos en la concentración de creatinina

plasmática se emplean frecuentemente como un indicador de insuficiencia renal. El cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina, un indicador de la selectividad de la filtración de proteínas por el glomérulo, se emplea como medida de la microalbuminuria para evaluar la progresión de la nefropatía diabética (v. también cap. 31).



Conceptos avanzados

Sarcopenia

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética que se desarrolla gradualmente en los seres humanos después de la quinta década de la vida y puede producir debilidad y pérdida de la capacidad funcional. Además de la merma de calidad de vida, la pérdida de masa muscular esquelética también incrementa el riesgo de mortalidad y morbilidad. La causa de la sarcopenia parece estar relacionada con una disminución gradual de la actividad física y con la pérdida de la capacidad regenerativa. La inervación de la fibra muscular por las motoneuronas raquídeas es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de las fibras musculares (células). Con la edad disminuye el número de motoneuronas raquídeas, posiblemente por el daño oxidativo acumulado en estas células posmitóticas. La pérdida de motoneuronas parece desencadenar una pérdida sustancial (>40%) en el número de fibras musculares, que constituye el determinante fundamental de la **sarcopenia dependiente de la edad**, y se acompaña de un aumento del tamaño de la unidad motora y de una disminución de la habilidad motora fina. La sarcopenia también se ha relacionado con cambios sistémicos inducidos por la edad en los sistemas endocrino, cardiovascular e inmunitario, cuyas funciones son básicas para mantener la masa muscular esquelética.

Comentario

Los datos científicos son claros: la mayoría de ancianos puede aumentar su fuerza y masa muscular con un programa habitual de

ejercicios de resistencia. Los tratamientos farmacológicos también se han explorado en individuos que no pueden realizar ejercicio con regularidad. Actualmente no se dispone de tratamiento alguno para la pérdida de motoneuronas raquídeas. Los tratamientos farmacológicos centrados en el músculo han tenido diversos grados de éxito, pero en general están limitados por los efectos adversos. Estos tratamientos consisten en terapias sustitutivas hormonales con hormonas sexuales masculinas o femeninas, así como el tratamiento con hormona del crecimiento. La medicación antiinflamatoria también se emplea para permitir a los sujetos participar en programas de actividad física. Una de las mejores defensas frente a la sarcopenia es practicar ejercicio de forma habitual para mantener la masa muscular durante la vida adulta.

Ingeniería de tejidos y sustitución muscular

En las investigaciones en ingeniería de tejidos, el tejido muscular es uno de los objetivos experimentales principales para lograr hacer crecer un órgano fuera del cuerpo humano. Esto se debe a la plasticidad bioquímica y la capacidad proliferativa del músculo. El músculo procede de células proliferativas que se originan en la capa germinal mesenquimal en el embrión en desarrollo. Estas células están «determinadas» hacia el linaje muscular y posteriormente se convierten en mioblastos. Los mioblastos abandonan el ciclo celular y se diferencian (fusionándose) en una célula muscular multinucleada madura. Este proceso de proliferación y de diferenciación puede reproducirse *ex vivo*.



Aplicaciones clínicas

Diagnóstico del infarto de miocardio

El infarto de miocardio (IM) ocurre cuando se bloquea el aporte de sangre al corazón. El daño hístico provoca una salida de enzimas intracelulares hacia la sangre (fig. 37.7). Entre ellas se encuentran enzimas glucolíticas, como la LDH; sin embargo, para el diagnóstico y tratamiento del IM se utilizan normalmente las mediciones de mioglobina, CK plasmática total e isoenzimas CK-MB. La mioglobina es una proteína pequeña (17 kDa) que aumenta muy rápidamente en el plasma en las primeras 2 horas tras el IM. Aunque es muy sensible, esta prueba carece de especificidad para el tejido cardíaco. Se elimina con rapidez por filtración renal y vuelve a la normalidad en 1 día. Dado que la mioglobina plasmática también aumenta después de un traumatismo muscular esquelético, no sería útil en el diagnóstico del IM (p. ej., tras un accidente de tráfico). La CK plasmática total y la isoenzima CK-MB comienzan a elevarse en la sangre a las 3-10 horas del IM y alcanzan un valor máximo de alrededor de 25 veces el valor

normal después de 12-30 horas; pueden mantenerse elevadas durante 3-5 días. La CK total también puede aumentar como consecuencia de un daño esquelético muscular, pero la medición de la CK-MB es específica de la lesión cardíaca.

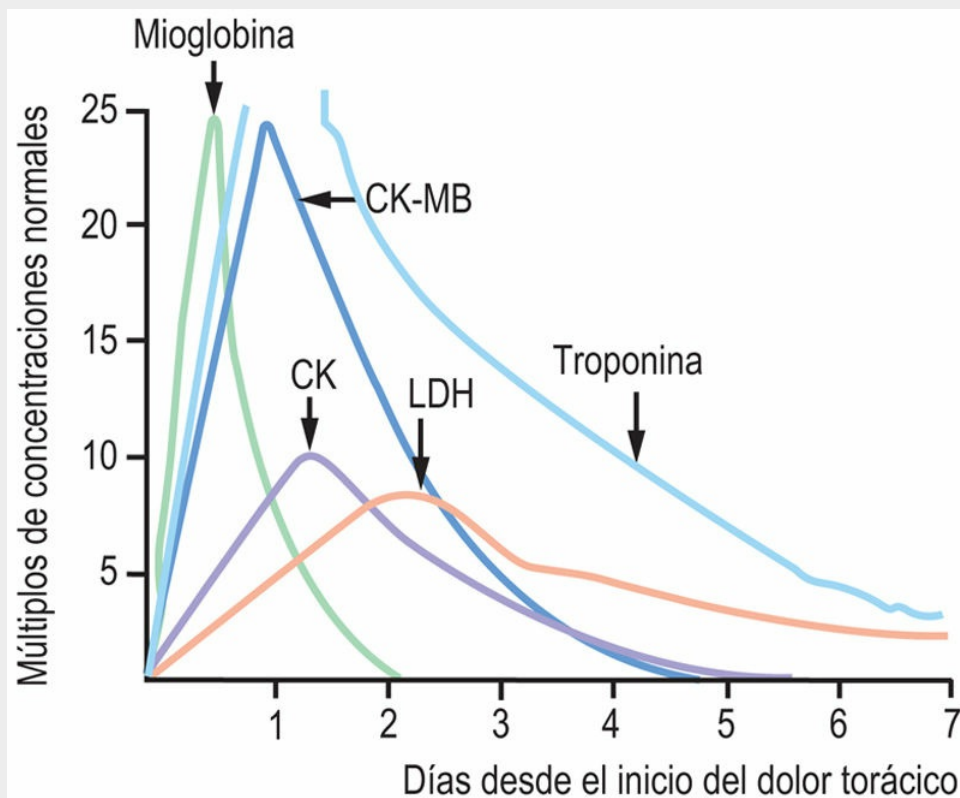


FIG. 37.7 Cambios en las concentraciones de enzimas séricas después de un infarto de miocardio (IM).

Varios marcadores enzimáticos aumentan en el plasma después del IM. Se siguen utilizando para el diagnóstico del IM, pero la prueba recomendada actualmente es la medición de la concentración de troponina sérica. CK, creatina fosfocinasa; CK-MB, isoenzima cardíaca de la CK; LDH, lactato deshidrogenasa. Adaptado de Pettigrew A.R., Pacanis A. *Diagnosis of myocardial infarction*. En Dominiczak M.H. (ed.). *Seminars in Clinical Biochemistry*. University of Glasgow Computer Publishing Unit, Glasgow, 1997.

Comentario

Hoy día, en el diagnóstico y tratamiento del IM se recomiendan los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar

troponinas miocárdicas. Estas pruebas dependen de la presencia de isoformas específicas de subunidades de troponina en el corazón adulto. La concentración de Tn-T en el plasma aumenta a las pocas horas del infarto, alcanzando un máximo 300 veces superior a las concentraciones plasmáticas normales y permaneciendo elevada durante 1-2 semanas. Una prueba para una isoforma específica del corazón adulto, la Tn-T₂, tiene una sensibilidad prácticamente del 100% en el diagnóstico del IM y una tasa de resultados falsos positivos menor del 5%. Los aumentos significativos de Tn-T₂ en el plasma se detectan incluso en pacientes con angina inestable y episodios transitorios de isquemia cardíaca. Las troponinas se suelen utilizar como componente de un algoritmo para discriminar entre pacientes con riesgo elevado o riesgo bajo respecto a la realización de intervenciones invasivas inmediatas. La reciente definición del IM se basa en las concentraciones séricas de troponinas observadas.

Las células del músculo esquelético están completamente diferenciadas, pero el músculo esquelético contiene una población pequeña (<5% de mionúcleos) de células satélite indiferenciadas parecidas a los mioblastos. La proliferación y la diferenciación de las células satélite son pasos cruciales para el crecimiento y la reparación muscular posnatal (p. ej., en respuesta al ejercicio) y para la regeneración tras una lesión. El músculo esquelético es uno de los pocos tejidos humanos que puede autorregenerarse en gran parte después de una lesión extensa. Después de una lesión o una pérdida tisular, las células satélite proliferan y recapitulan el proceso de desarrollo (diferenciación) en el tejido adulto. Un componente crucial en este proceso (*ex vivo* o *in vivo*) es la matriz extracelular muscular (MECM). Una MECM con una estructura tridimensional correcta dirige a los mioblastos o a las células satélite hacia la diferenciación en la estructura o la forma del órgano. A continuación, la plasticidad bioquímica del músculo permite la adaptación a su entorno, tanto desde el punto de vista mecánico (miosina-ATPasa) como metabólico (vías de producción de ATP). Estudios recientes en animales y seres humanos demuestran la capacidad del músculo esquelético para

regenerarse en una forma funcional solo cuando se aplica el estrés bioquímico o mecánico de la terapia física o el ejercicio al músculo mientras está regenerándose. Este hecho no es sorprendente, considerando que los músculos esqueléticos están sumamente especializados para su localización anatómica y su función. Por ejemplo, las intervenciones que implican injertos musculares usando músculo donante para la mano, han demostrado la necesidad de tener en cuenta las diferencias morfológicas y bioquímicas en el momento de seleccionar tejido muscular para trasplantarlo dentro del cuerpo en una localización anatómica nueva. Como el músculo muestra una adaptación considerable (fantástica plasticidad), es probable que el músculo esquelético sea uno de los primeros tejidos (junto con la piel) que pueda ser generado mediante técnicas de ingeniería genética fuera del cuerpo para su trasplante.

Los mioblastos completamente diferenciados en el corazón (miocitos cardíacos) permanecen con uno o dos núcleos toda su vida. El corazón, a diferencia del músculo esquelético, tiene una capacidad de regeneración muy limitada debido a la ausencia de células satélite, de manera que los efectos del infarto de miocardio son muy prolongados. Los mioblastos del músculo liso se diferencian en células de músculo liso (CML) maduras, pero a diferencia del músculo cardíaco o esquelético, no están diferenciadas del todo. El fenotipo de las CML también es variable, en función de su localización y su función. Se encuentran por todo el cuerpo en la pared vascular, y conservan su capacidad para proliferar (p. ej., en respuesta a la hipertensión o durante la angiogénesis).

Efecto del ejercicio

El entrenamiento de fuerza y de resistencia aumenta la masa muscular

Un cambio en la utilización diaria del músculo esquelético tendrá un efecto notorio sobre su capacidad funcional. Tanto el aumento como la disminución del grado de actividad diaria pueden modificar la estructura muscular, la capacidad de producir fuerza y la fatigabilidad. Desde un punto de vista bioquímico, estos cambios se deben principalmente a cambios en la perfusión tisular y en enzimas metabólicas y, por tanto, en la capacidad del músculo para captar glucosa, utilizar las grasas como fuente de energía y generar ATP. La magnitud y la intensidad de la actividad física diaria es un proceso continuo y el músculo se adapta a ello en respuesta al estrés concreto al que se ve sometido. Para simplificarlo, y debido a que esta es la razón del diseño de la mayoría de los estudios experimentales, podemos dividir el aumento del uso (entrenamiento físico) en dos categorías: entrenamiento de fuerza y aerobio. La finalidad principal del entrenamiento de fuerza, denominado también entrenamiento de potencia, es incrementar la capacidad de un músculo concreto, o de un grupo muscular, para generar fuerza. Esto se suele llevar a cabo a través de una serie de repeticiones de un movimiento concreto contra una resistencia que únicamente le permite al músculo contraerse a lo largo del arco de movimiento un número muy limitado de veces (p. ej., seis a ocho repeticiones de flexiones con el bíceps). Por el contrario, el objetivo del entrenamiento aerobio, denominado también entrenamiento de resistencia, es aumentar la resistencia y disminuir la fatiga durante una actividad física prolongada, pero de intensidad baja (p. ej., correr o caminar). Esto se consigue mediante una serie alta de repeticiones de contracciones musculares a una resistencia baja. Cada contracción muscular en el entrenamiento de fuerza podría ser del 75-90%, mientras que en el entrenamiento aerobio podría ser del 15-20%. Los cambios bioquímicos en respuesta a estos tipos de

ejercicio son diferentes.

El entrenamiento de fuerza tiene efectos mínimos sobre la bioquímica del músculo. El incremento en la capacidad de producción de fuerza que se produce con el entrenamiento de fuerza se debe al aumento de tamaño de la célula (es decir, a su hipertrofia). La hipertrofia de células musculares individuales se debe al aumento en las proteínas estructurales y sarcoméricas. Al aumentar las miofibrillas y los sarcómeros (unidades contráctiles del músculo), la capacidad de producir fuerza aumenta. Cuando se examinan las enzimas glucolíticas y se normalizan frente al incremento del tamaño de la célula, no se aprecia cambio con el entrenamiento de fuerza. Cuando se normaliza la actividad enzimática mitocondrial con respecto al aumento de tamaño de la célula del entrenamiento de fuerza suele haber un descenso leve, lo que sugiere que aunque aumenta la capacidad de producción de fuerza, la capacidad de producción de ATP (al menos basándose en el tamaño de la célula) disminuye ligeramente. En términos de velocidad de contracción y de ciclos de enlaces cruzados del sarcómero, esto está determinado sobre todo por la actividad de la miosina-ATPasa, la cual permanece relativamente invariable en respuesta al entrenamiento de resistencia.

El entrenamiento de resistencia o aerobio aumenta la capacidad metabólica oxidativa del músculo

En respuesta al entrenamiento aerobio, el principal cambio bioquímico es un incremento en la capacidad de metabolizar grasas, apoyada por el aumento en el número, en el tamaño y en las enzimas mitocondriales. Todos los tipos de fibras musculares (rápidas y lentas) aumentarán su concentración y multiplicarán por dos o por tres la actividad de la citrato sintasa y la del citocromo c, con lo que aumenta la producción de ATP para una carga de trabajo concreta (es decir, intensidad de ejercicio), de manera que el músculo puede depender más de la oxidación de las grasas y menos del metabolismo anaerobio. Este desplazamiento hacia el metabolismo aerobio retrasa la fatiga muscular; el entrenamiento aerobio solamente tiene efectos menores en las enzimas glucolíticas y los efectos sobre el tamaño celular

secundarios a dicho entrenamiento también son mínimos. También pueden producirse pequeños cambios en la composición de la miosina-ATPasa, dando lugar a un fenotipo muscular más lento (formación más lenta de enlaces cruzados durante la contracción) debido al entrenamiento aerobio. El aumento de la utilización de glucosa como resultado del incremento en la expresión del GLUT-4 y la hexocinasa también se desarrollan más en respuesta al entrenamiento aerobio, a diferencia del entrenamiento de fuerza, pero es fácil de ver cómo disminuye la glucemia en una persona diabética con un programa de ejercicio, considerando la cantidad de músculo esquelético del cuerpo. Hay que señalar que casi todas estas adaptaciones se producen a la inversa en respuesta a cualquier forma de desacondicionamiento, tanto las debidas a la interrupción de un programa de ejercicios como por el reposo en cama debido a una enfermedad o una lesión. La disminución de la utilización del músculo disminuye su eficiencia metabólica; por desgracia, este desacondicionamiento se evidencia en pocos días tras el cese del ejercicio. Otros factores inducidos por el entrenamiento de resistencia son modificaciones en el gasto cardíaco, aumento de la densidad capilar e incrementos en las reservas de glucógeno. Un aspecto de vital importancia para la salud y la medicina es la continuidad con la que se producen estas adaptaciones, y el hecho de que cambios pequeños pueden influir en numerosas enfermedades crónicas, como la diabetes, la aterosclerosis y la caquexia neoplásica. Además, como los cambios ocurren en relación con la situación original del músculo, las personas sedentarias y de edad avanzada verán respuestas en la bioquímica muscular comparables a las observadas en las personas más jóvenes. De este modo, independientemente de la edad, los individuos sedentarios que inician un programa de ejercicio, aunque sea moderado, es probable que aprecien adaptaciones bioquímicas sustanciales y beneficios para la salud. Están en marcha varios estudios en estos campos para intentar comprender la genética molecular y las vías de señalización que dan pie a estas respuestas y para comprender cómo podrían modificarse después de una enfermedad o una lesión.

Aprendizaje activo

1. Cuando se asusta a los pollos, pían mucho, pueden dar grandes saltos y volar distancias cortas, pero son incapaces de alzar el vuelo y volar distancias largas, ya sea normalmente o para escapar del peligro. Por el contrario, los gansos tienen la capacidad de volar grandes distancias, por ejemplo durante las migraciones semestrales. Comparar los tipos de fibras musculares y las fuentes energéticas de la pechuga de los pollos y la de los gansos y explicar cómo las diferencias en el tipo de fibras son compatibles con la capacidad de volar de estas aves.
2. Exponer el impacto de la deficiencia de glucógeno fosforilasa muscular (enfermedad de McArdle) y de la deficiencia de carnitina o de carnitina palmitoil transferasa-1 en el rendimiento muscular durante el ejercicio de corta y larga duración.
3. Revisar las ventajas de la autotransfusión, las sobrecargas de hidratos de carbono y el suplemento de creatina para potenciar el rendimiento muscular durante una maratón.

Resumen

- El músculo es el principal consumidor de combustibles y de ATP del cuerpo. La glucogenólisis, la glucemia, la captación de glucosa, la glucólisis y el metabolismo lipídico son esenciales para que la actividad muscular sea óptima. La dependencia de estas vías productoras de energía varía con el tipo de músculo y su actividad contráctil previa.
- Los músculos esquelético, cardíaco y liso tienen un complejo contráctil de actomiosina común, pero difieren en la innervación, la disposición de las proteínas contráctiles, la regulación de la contracción por el calcio y la propagación de la despolarización de una célula a otra.
- El sarcómero es la unidad fundamental de contracción del músculo estriado.
- La contracción se describe por un modelo de «deslizamiento de filamentos», en el cual la hidrólisis del ATP es catalizada por una entrada de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma y está acoplada a cambios en la estructura de la miosina. La relajación de la conformación de alta energía de la miosina durante la interacción con la actina produce un «golpe de potencia», que desencadena un incremento del solapamiento de los filamentos de actina-miosina y un acortamiento del sarcómero.
- El ATP producido en el músculo impulsa el mantenimiento de los gradientes iónicos, el restablecimiento de los valores intracelulares de calcio y la continuación del proceso contráctil.
- El músculo glucolítico rápido depende en gran medida del glucógeno y de la glucólisis anaerobia para los despliegues de actividad muscular breves y de alta intensidad.
- El músculo oxidativo lento es un tejido aerobio; en reposo, utiliza las grasas como fuente de energía principal. Durante

las fases iniciales del ejercicio depende de la glucogenólisis y de la glucólisis, pero posteriormente pasa a depender del metabolismo de las grasas para producir energía a largo plazo.

- Desde el músculo se liberan enzimas y proteínas en respuesta a una agresión. Las mediciones de la actividad de la CK-MB plasmática y de la concentración de troponina se utilizan como biomarcadores de lesión del músculo cardíaco y se utilizan normalmente en el diagnóstico y el tratamiento del infarto de miocardio.
- El ejercicio es una buena medicina; aumenta la sensibilidad a la insulina y el consumo de glucosa, y facilita el mantenimiento de la masa muscular y de su función durante el envejecimiento.

Lecturas recomendadas

- Aguirre LE, Villareal DT. Physical exercise as therapy for frailty. *Nestlé Nutrition Workshop Series*. 2015;83:83–92.
- Bodor GS. Biochemical markers of myocardial damage. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016;27:95–111.
- Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015;6:197–207.
- Cooke R. The sliding filament model: 1972-2004. *Journal of General Physiology*. 2004;123:643–656.
- Madeddu C, Mantovani G, Gramignano G, et al. Muscle wasting as main evidence of energy impairment in cancer cachexia: Future therapeutic approaches. *Future Oncology*. 2015;11:2697–2710.
- Marzetti E, Calvani R, Tosato M, et al. Physical activity and exercise as countermeasures to physical frailty and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017;29:35–42.
- Mondello C, Cardia L, Ventura-Spagnolo E. Immunohistochemical detection of early myocardial infarction: A systematic review. *International Journal of Legal Medicine*. 2017;131:411–421.
- Sicari BM, Rubin JP, Dearth CL, et al. An acellular biologic scaffold promotes skeletal muscle formation in mice and humans with volumetric muscle loss. *Science Translational Medicine*. 2014;6:234ra58.

Páginas web de interés

Distrofias musculares:

<http://www.muscular-dystrophy.org/conditions>

<http://www.mirm.pitt.edu/tissue-engineering/regenerative-medicine-improves-strength-and-function-in-severe-muscle-injuries/>

Animaciones:

<https://www.youtube.com/watch?v=1cRCRaxon6g>

https://www.youtube.com/watch?v=7O_ZHyPeIIA&t=17s

<https://www.youtube.com/watch?v=e3Nq-P1ww5E>

Casos clínicos adicionales

Remítase por favor al [Apéndice 2](#) para consultar más casos clínicos relevantes de este capítulo.

Abreviaturas

CK/CPK Creatina (fosfo)cinasa

RS Retículo sarcoplásmico

Túbulo T Túbulo transverso

CAPÍTULO 38

Metabolismo del hueso y homeostasis del calcio

Marek H. Dominiczak

Resumen

Los trastornos del metabolismo óseo, y en particular la osteoporosis, son muy frecuentes y, por lo tanto, relevantes para los médicos. Este capítulo describe los mecanismos de la formación y la resorción del hueso, así como la función de las células formadoras de hueso (osteoblastos) y de las que reabsorben hueso (osteoclastos). Se describe la regulación de la homeostasis del calcio y el fosfato por la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vitamina D, así como las formas de calcio presentes en el plasma. Se destaca el papel esencial del calcio en numerosos procesos fundamentales, como el crecimiento, la secreción, la función inmunitaria y la conducción nerviosa. Los ejemplos clínicos ilustran la osteoporosis, el raquitismo, la enfermedad de Paget, los trastornos del metabolismo del fosfato, los trastornos de la secreción de PTH, así como los trastornos de la deficiencia de vitamina D.

Palabras clave

Calcitonina

Colágeno

Formación de hueso

Hormona paratiroidea (PTH)

Hueso

Marcadores óseos

Osteoblasto

Osteoclasto

Osteomalacia

Osteoporosis

RANK

RANKL

Raquitismo

Resorción ósea

Vitamina D

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir la composición química del hueso y el proceso de mineralización ósea.

- Reconocer las principales células del hueso y sus interacciones en el ciclo de remodelación del hueso.
 - Comprender el papel de los principales factores que contribuyen a la regulación de la concentración plasmática del calcio.
 - Comprender el papel de la vitamina D y su metabolismo en la salud y en la enfermedad.
 - Describir el raquitismo y la osteomalacia.
 - Describir la osteoporosis y sus causas.
-

Introducción

El hueso, aparte de su función estructural y de protección, es activo desde el punto de vista metabólico y sirve como reservorio del calcio. El esqueleto contiene el 99% del calcio presente en el cuerpo en forma de hidroxapatita; el resto se distribuye en las partes blandas, los dientes y el líquido extracelular (LEC).

Numerosas funciones celulares dependen del control de la concentración citoplásmica y extracelular del calcio. Entre ellas están la transmisión nerviosa, la secreción celular, la contracción muscular, la proliferación celular, la permeabilidad de las membranas celulares y la coagulación sanguínea. La concentración plasmática de calcio se mantiene dentro de un intervalo estrecho.

Los trastornos del metabolismo óseo son sumamente frecuentes; por ejemplo, cerca del 40% de las mujeres posmenopáusicas de raza blanca están afectadas de osteoporosis y parece que el déficit de vitamina D afecta a unos 1.000 millones de personas en todo el mundo.

Papel celular del calcio

La entrada de calcio en el citoplasma constituye una señal biológica importante

Hay una diferencia aproximada de unas 10.000 veces entre la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma (Ca^{2+} bajo) y el líquido extracelular (Ca^{2+} alto). El calcio se bombea hacia el exterior de la célula, y en el interior celular está compartimentado en el retículo endoplásmico (RE) y las mitocondrias. Su concentración en el RE es parecida a la del LEC. La entrada de calcio desde el LEC o desde el RE en el citoplasma es una de las señales celulares fundamentales.

La apertura de los canales de calcio en la membrana celular y el RE forma parte de la vía de señalización que va desde la fosfolipasa C, una enzima que puede activarse a su vez por proteínas G ligadas a receptores de membrana para hormonas polipeptídicas. La fosfolipasa C hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) a inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 estimula el flujo de entrada de calcio a través de la membrana plasmática y su liberación desde las reservas del RE hasta el citoplasma. El agotamiento de las reservas del RE también activa una serie de canales de calcio conocidos como canales operados por depósitos (CRAC, *store-operated channels*), que los rellenan.

La entrada de calcio en el citoplasma contribuye a la activación de la PKC por el DAG y a la propagación de las señales (v. más detalles en el [cap. 25](#)).

Estructura del hueso y remodelación ósea

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que, junto con el cartílago, forma el sistema esquelético

Hay dos tipos de hueso: el hueso externo, grueso y densamente calcificado (hueso cortical o compacto), y un entramado más fino en forma de panal de abeja de tejido calcificado (hueso trabecular o esponjoso). Los componentes principales de la matriz ósea son el **colágeno y la hidroxapatita**. El colágeno de tipo 1 constituye el 90% de todas las proteínas óseas (v. [cap. 19](#)). Los cristales de hidroxapatita ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) están entre las fibras de colágeno o dentro de ellas. Las fibras de colágeno se orientan de tal modo que tienen la máxima densidad por unidad de volumen y se hallan empaquetadas en capas, lo que proporciona al hueso su estructura laminar, que se observa en el microscopio. Se producen modificaciones postraduccionales del colágeno que dan lugar a la formación de entrecruzamientos intramoleculares e intermoleculares.

La matriz orgánica no calcificada dentro del hueso, el osteoide, se mineraliza por medio de dos mecanismos. En el espacio extracelular óseo, vesículas de la matriz derivadas de la membrana plasmática actúan como foco para el depósito de fosfato cálcico. La cristalización oblitera a la larga la membrana vesicular y deja una colección de cristales de hidroxapatita agrupados. Dentro de este entorno, las células formadoras de hueso (**osteoblastos**) segregan proteínas de la matriz que se mineralizan rápidamente y se combinan con cristales derivados de las vesículas de la matriz. El pirofosfato de la matriz inhibe este proceso, pero la fosfatasa alcalina segregada por los osteoblastos destruye el pirofosfato, lo que permite que se produzca la mineralización. La mineralización depende en gran medida de un aporte adecuado de calcio y fosfato. La privación de calcio o de fosfato provoca un aumento del osteoide no mineralizado, lo que da lugar a

la afección clínica conocida en los adultos como **osteomalacia** y en los niños, antes de que se fusionen las placas de crecimiento, como **raquitismo** (v. más adelante).

Crecimiento del hueso

La formación del hueso comienza con la diferenciación de células mesenquimales en condroblastos u osteoblastos. Los condrocitos sintetizan proteínas de la matriz que contienen colágeno de tipo II y proteoglicanos, formando el cartílago. A continuación, los condrocitos aumentan de tamaño y se convierten en las células centrales del crecimiento del hueso (la **placa de crecimiento o placa epifisaria**). Atraen a vasos sanguíneos y a condroclastos que digieren la matriz. Más tarde, los condrocitos sufren apoptosis y la matriz que han sintetizado se coloniza por osteoblastos, que comienzan la formación de hueso. Finalmente, la totalidad de la placa de crecimiento se convierte en hueso y se detiene el crecimiento.

Varias vías de señalización tienen relevancia en el crecimiento del hueso

La vía de señalización que subyace en la maduración del condrocito se conoce como vía *hedgehog* e incluye el cartílago de crecimiento, segrega también la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), la cual actúa sobre receptores comunes a la hormona paratiroidea (PTH) (v. más adelante) y mantiene la proliferación de los condrocitos mediante la regulación de la vía *hedgehog*. La proliferación del condrocito también está controlada por varios factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF).

Otra vía de señalización de relevancia en el desarrollo esquelético es la vía Wnt/ β -catenina. Esta cascada de señalización consta de varias glucoproteínas segregadas que se unen a un receptor de membrana denominado frizzled. Las moléculas clave corriente abajo en la vía Wnt son la β -catenina y una proteína cinasa mTOR (comparar con [cap. 31](#)). La proteína 5 relacionada con el receptor de las LDL (LRP5) (v. [cap. 33](#)) actúa de correceptor, y junto al frizzled, activa la vía Wnt.

Remodelación del hueso

La estructura del hueso cambia constantemente mediante remodelación

La sobrecarga mecánica estimula la formación de hueso. El calcio se intercambia entre el hueso y el líquido extracelular (LEC) como consecuencia de una remodelación ósea constante, es decir, un proceso acoplado de formación por los **osteoblastos** y de resorción por los **osteoclastos** (fig. 38.1).

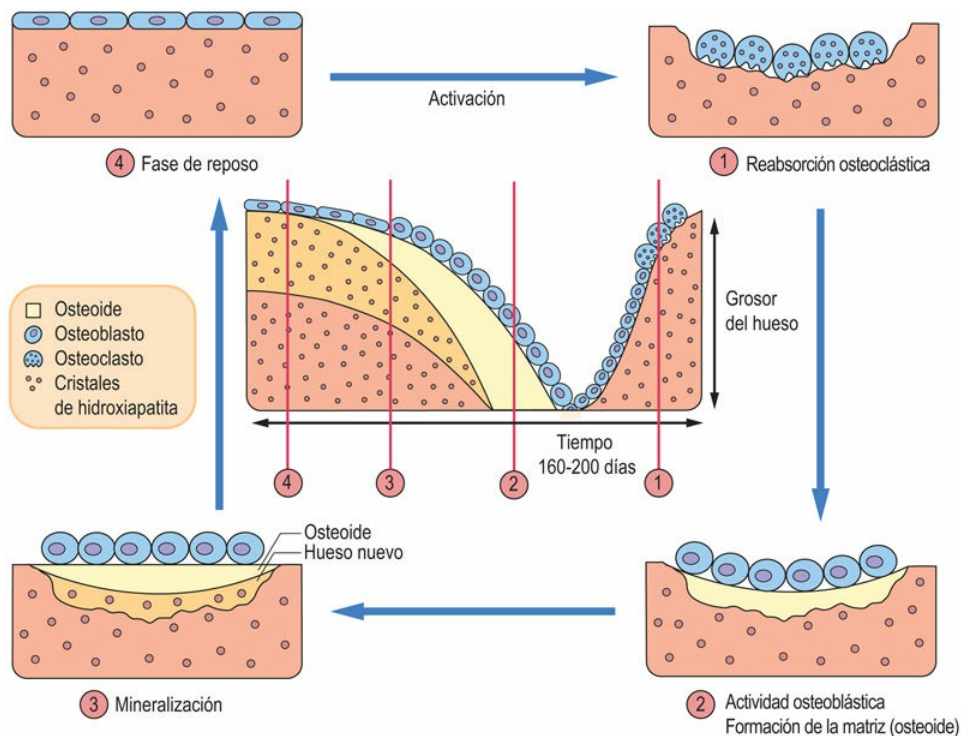


FIG. 38.1 Mantenimiento de la masa ósea: el ciclo de remodelación del hueso.

La reabsorción y la formación de hueso por los osteoclastos y los osteoblastos están coordinadas. Los procesos numerados del 1 al 4 están sobre una línea de tiempo en el panel central. Obsérvese que la resorción de hueso tarda menos tiempo que la formación de hueso nuevo.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso

Los osteoblastos derivan del mesénquima. Los osteoblastos maduros sintetizan colágeno de tipo 1 y una serie de proteínas de la matriz, como osteocalcina, proteínas relacionadas con el crecimiento, proteínas de adhesión celular y proteoglicanos. Los osteoblastos están controlados por diversos factores de crecimiento autocrinos y citocinas, entre las que se incluyen el TGF- β , los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF-1 e IGF-2), el factor 1 estimulante de los osteoblastos (OSF-1) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), así como proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que pertenecen a la superfamilia TGF- β .

Los osteoclastos son células que reabsorben hueso

Los osteoclastos se originan a partir de células mononucleares hematopoyéticas pluripotenciales de la médula ósea. La maduración de los osteoclastos a partir de sus células progenitoras es dirigida por factores de crecimiento, particularmente por el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF).

El RANK prepara al osteoclasto para reabsorber hueso

Los osteoclastos poseen un receptor de membrana relacionado estructuralmente con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), llamado **receptor activador del factor nuclear NF κ B (RANK)**. Su ligando es la citocina relacionada con el TNF y se denomina **ligando RANK (RANKL)** producido por los osteoblastos. El RANKL puede unirse también a un receptor de señuelo llamado **osteoprotegerina (OPG)**, una proteína que también pertenece a la superfamilia del receptor del TNF. Esta última disminuye su unión al RANK.

Las vías de señalización RANK implican el reclutamiento de moléculas adaptadoras, conocidas como factores asociados al receptor del TNF (TRAF), que se unen a los dominios citoplásmicos del RANK. A continuación, la señal se propaga a diferentes grupos de cinasas, y una de las ramificaciones implica a la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), la cinasa Akt y la mTOR cinasa. Otras ramas de la vía implican a la cinasa c-Jun terminal (JNK), a la proteína cinasa activada por el estrés

(p38), a la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y a la NF κ B cinasa (IKK). La activación de las cinasas, conduce a su vez a la activación de una serie de factores de transcripción, entre los que destacan el NF κ B y la AP-1 ([fig. 38.2](#); comparar con [cap. 28](#)).

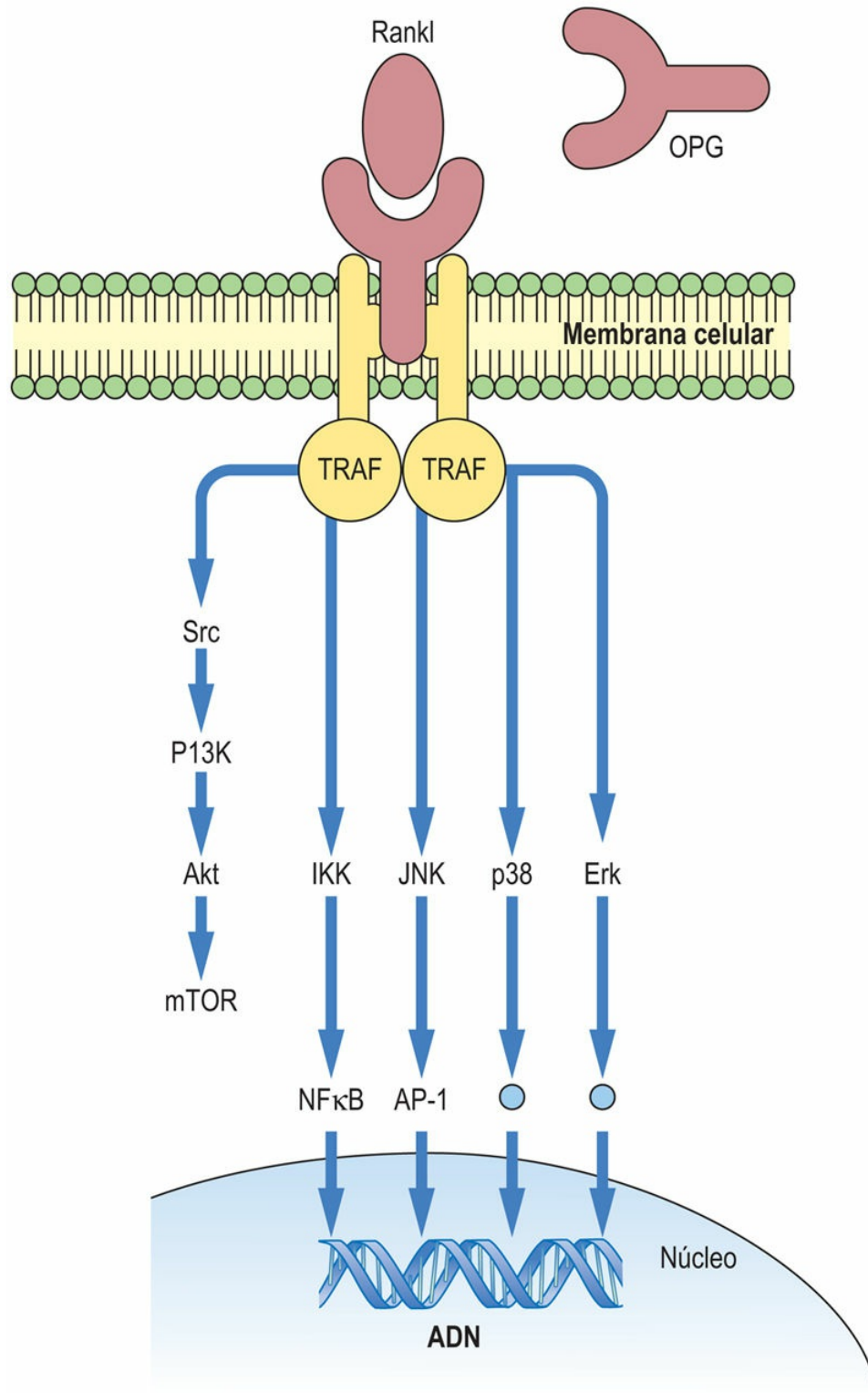


FIG. 38.2 Vía de señalización RANKL.

La RANK señala, a través de proteínas adaptadoras, factores asociados al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF). Las vías de señalización implican a continuación a una serie de cinasas y, finalmente, a una serie de factores de transcripción. Compárese con la

cascada de señalización de la insulina en el [capítulo 31](#). Akt, cinasa Akt; ERK, cinasa regulada por señales extracelulares; IKK, NFκB cinasa; JNK, cinasa c-Jun terminal, cinasa activada por la p38; OPG, osteoprotegerina; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; RANKL, ligando RANK.

El resultado final es la inducción de genes que codifican la fosfatasa ácida resistente al tartrato, la catepsina K, la calcitonina y la β 2 integrina, que controlan directamente la reabsorción ósea. La reabsorción del hueso por los osteoclastos activados implica también a catepsinas y colagenasas, que generan fragmentos de colágeno e hidroxiprolina.

Diversos factores locales y la PTH contribuyen a la activación de los osteoclastos

Los osteoclastos están controlados por factores locales y hormonas sistémicas. Diversas citocinas, como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y el interferón- α (INF- α) controlan a los osteoclastos a través de RANKL y OPG. La PTH activa los osteoclastos indirectamente a través de los osteoblastos y la calcitonina. Los estrógenos ejercen su efecto inhibitor de la reabsorción a través de la reducción del número de osteoclastos. También inducen la síntesis de OPG.

Marcadores óseos

La resorción del hueso genera **fragmentos de colágeno** y otros productos de degradación, como hidroxiprolina y calcio a partir de la matriz ósea. En el suero y en la orina aparecen fragmentos de colágeno diferentes durante la formación del colágeno y durante su degradación, y pueden servir como marcadores óseos del metabolismo del hueso (fig. 38.3).

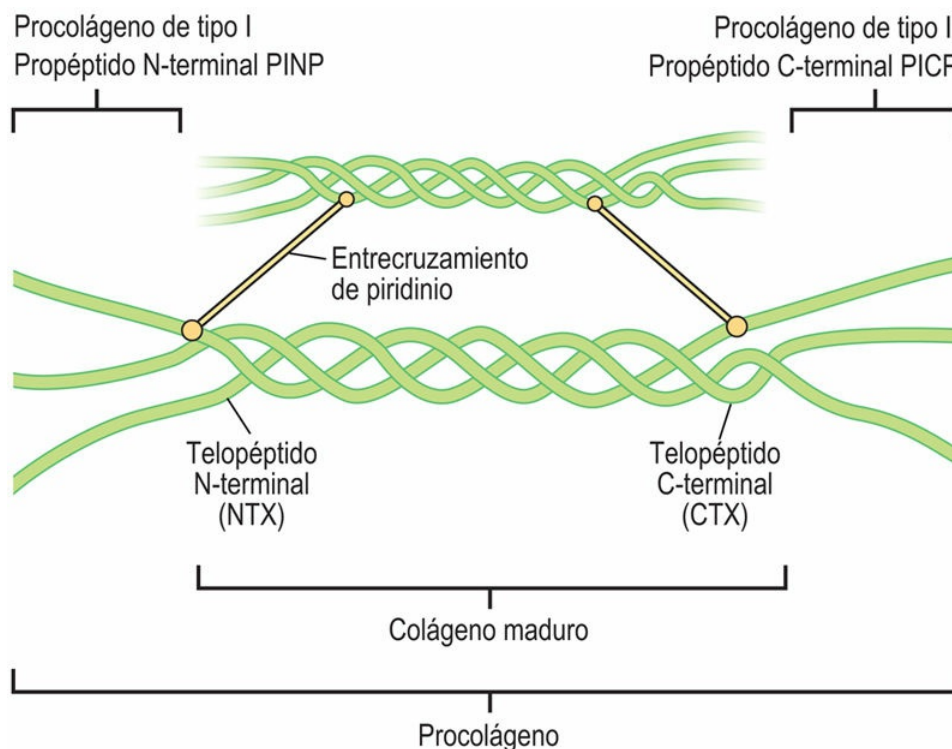


FIG. 38.3 Fragmentos de procolágeno y colágeno maduro de tipo I usados como marcadores óseos.

Los entrecruzamientos de piridinio pueden ser de piridinolina (PYD) y de desoxipiridinolina (DPD). Los péptidos del procolágeno PINP y PICP sirven como marcadores de la formación del hueso. NTX, CTX y los entrecruzamientos de piridinio son marcadores de la degradación del colágeno (resorción ósea).

Así pues, el **péptido de extensión de procolágeno I carboxi-terminal** y **péptidos de extensión de procolágeno amino-terminal**

(PINP, P1CP) se escinden a partir de la molécula de procolágeno I y aumentan de concentración durante la formación del colágeno, sirviendo de este modo como marcadores de la formación ósea. Las proteínas segregadas por los osteoblastos, como la **osteocalcina** y la **fosfatasa alcalina específica del hueso** también reflejan la formación de hueso.

Por el contrario, durante la degradación del colágeno se liberan **telopéptidos amino y carboxi-terminal** (NTX y CTX), así como **entrecruzamientos de piridinio** (piridinolina [PYD] y desoxipiridinolina [DPS]), que actúan como marcadores de la resorción ósea. También son marcadores de la resorción ósea enzimas como la fosfatasa ácida resistente a tartrato, las catepsinas K y un grupo de enzimas conocidas como metaloproteinasas.

La **hidroxiprolina** presente en el colágeno es el resultado de la hidroxilación postraducciona de la prolina. La formación y la resorción del hueso contribuyen a su liberación a partir del colágeno.

Homeostasis del calcio

Calcio en el plasma

El calcio está presente en la circulación en tres formas

La concentración plasmática total de calcio se mantiene dentro de unos límites estrechos, entre 2,2 y 2,60 mmol/l (8,8-10,4 mg/dl). El calcio está presente en la circulación en tres formas. El calcio **iónico** Ca^{2+} es la forma fisiológicamente activa y más importante y supone el 50% del total del calcio en el plasma. La mayor parte del resto está **unido a proteína**, fundamentalmente a la **albúmina** cargada negativamente (40%), y el resto forma compuestos con sustancias como citrato y fosfato (10%).

Si aumenta la concentración de proteínas en el plasma como resultado, por ejemplo, de una deshidratación, el calcio unido a las proteínas y el calcio total en suero aumentan. Por el contrario, cuando disminuye la concentración plasmática de proteínas (p. ej., hepatopatía, síndrome nefrótico, malnutrición), la fracción del calcio unido a proteínas se reduce, disminuyendo de este modo el calcio total, aunque el calcio iónico se mantiene constante. En numerosas enfermedades agudas y crónicas disminuye la concentración de albúmina sérica; esto reduce consecuentemente la concentración de calcio total, pero no afecta a la fracción ionizada. Por ello, en los laboratorios clínicos se utiliza la concentración de «**calcio ajustado**»: el valor determinado se extrapola en función de la concentración de albúmina de 40 g/l (4 g/dl).

$$\text{Ca}^{2+} \text{ ajustado} = \text{Ca}^{2+} \text{ determinado (mmol/l)} \\ + 0,02 (40 - \text{albúmina [g/l]})$$

$$\text{Ca}^{2+} \text{ ajustado} = \text{Ca}^{2+} \text{ determinado (mg/dl)} \\ + 0,8 (4,0 - \text{albúmina [g/dl]})$$

Hormona paratiroidea (PTH)

La hormona paratiroidea (PTH) es el regulador más importante de la homeostasis del calcio

La PTH es una hormona peptídica monocatenaria de 84 aminoácidos segregada por las células principales de las glándulas paratiroides. La PTH₍₁₋₈₄₎ completa es metabolizada principalmente a un fragmento amino-terminal biológicamente activo, la PTH₍₁₋₃₄₎, y a un fragmento carboxi-terminal inactivo, la PTH₍₃₅₋₈₄₎ (fig. 38.4).

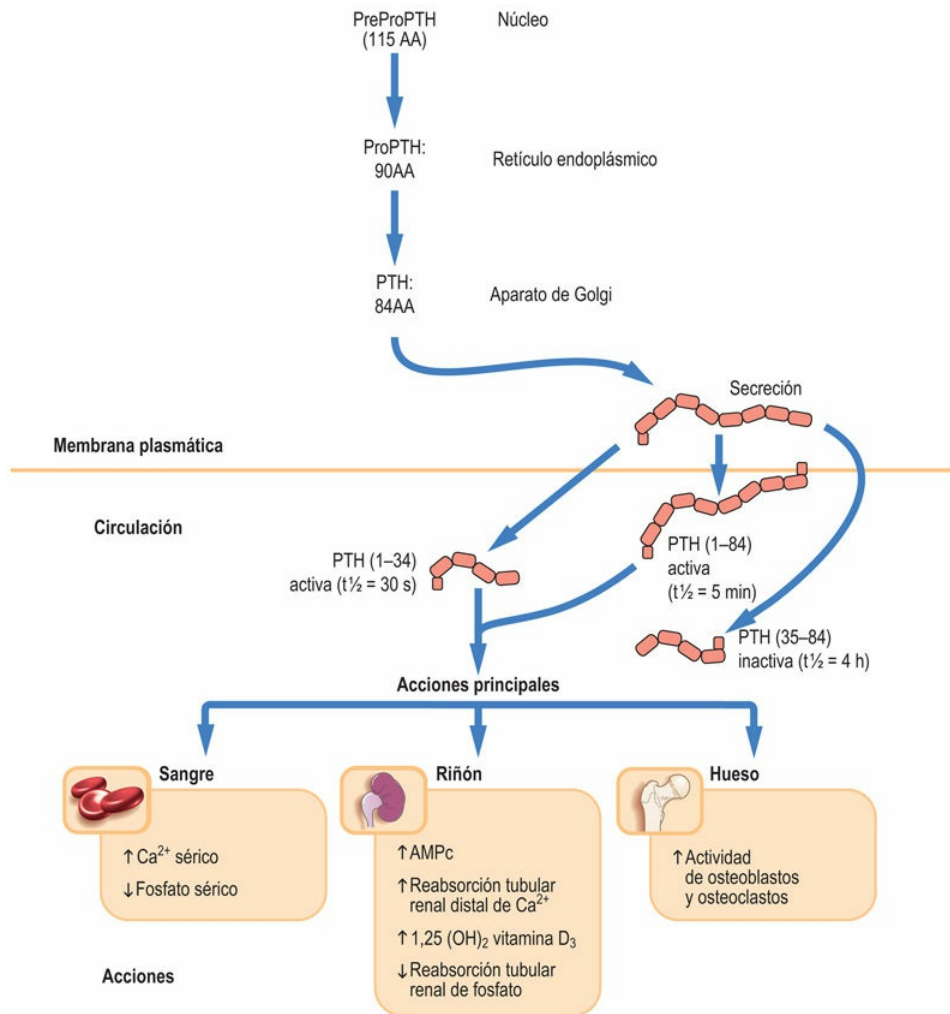


FIG. 38.4 Síntesis y acciones principales de la hormona paratiroidea (PTH).

La PTH moviliza calcio desde todos los posibles orígenes y disminuye su excreción renal. AA, aminoácidos.

Una disminución en la concentración plasmática de calcio es percibida por un receptor acoplado a la proteína G sensible al calcio (CaSR) presente en las células principales de la glándula paratiroides y en el túbulo renal. En la glándula paratiroides conduce a la secreción de PTH.

La PTH se une a un receptor específico y actúa a través del adenosina monofosfato cíclico (AMPC)

La secreción de PTH se ve estimulada por un descenso en la concentración extracelular de calcio ionizado o por un incremento en

el fosfato sérico. **La PTH moviliza el calcio desde varias fuentes.** Estimula la resorción ósea mediada por osteoclastos, la reabsorción renal de calcio y la absorción de calcio en el intestino delgado mediada por calcitriol. Aumenta la actividad de la 1-hidroxilasa renal y por tanto la producción de $1,25\text{OHD}_3$. Por el contrario, un aumento del calcio plasmático disminuye la secreción de PTH.

La deficiencia crónica grave de magnesio puede inhibir la liberación de la PTH desde las vesículas secretoras, y una concentración baja de calcitriol interfiere con su síntesis.

Calcitonina

La calcitonina inhibe la reabsorción ósea

La calcitonina es otra hormona que regula el equilibrio del calcio. Es un péptido de 32 aminoácidos segregado principalmente por las células parafoliculares C de la glándula tiroides. El efecto principal de la calcitonina es inhibir la reabsorción ósea, disminuyendo la liberación de calcio y fosfato desde el hueso (fig. 38.5). Su secreción está regulada por la concentración sérica CaSR : un aumento en la calcemia da lugar a un aumento proporcional de la calcitonina, y una disminución produce la correspondiente reducción en la calcitonina.

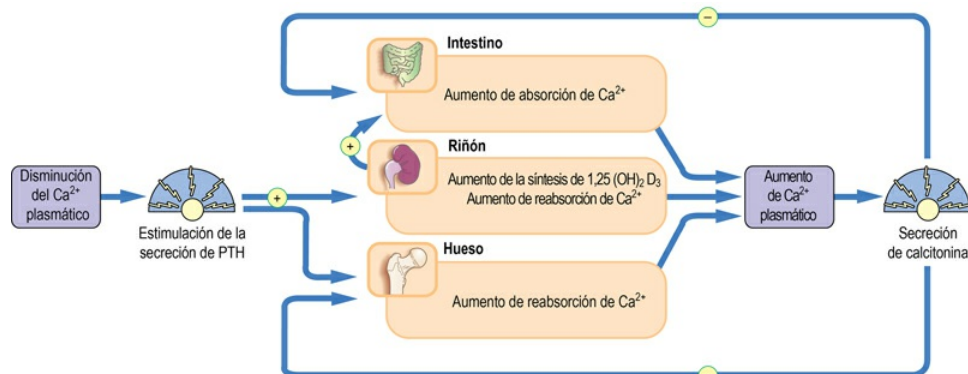


FIG. 38.5 Principales hormonas que influyen en la homeostasis del calcio.

Una disminución del calcio iónico plasmático estimula la liberación de PTH. Esto promueve la reabsorción renal de Ca^{2+} , su reabsorción

desde el hueso y su absorción intestinal a través de un incremento de producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Como resultado, aumenta el calcio plasmático. Por el contrario, un incremento en el calcio iónico plasmático estimula la liberación de calcitonina, que inhibe la reabsorción de calcio por el riñón y la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos.



Conceptos clínicos

Mujer con dolor intenso en el flanco derecho: hiperparatiroidismo primario

Una mujer de 52 años acudió al servicio de urgencias de su hospital local por dolor intenso en el flanco derecho. La anamnesis detallada reveló una historia de depresión reciente, debilidad generalizada, indigestión recurrente y dolores en ambas manos. Se detectó sangre en la orina mediante tira reactiva y la radiología demostró cálculos renales. El dolor mejoró con opiáceos. El calcio sérico ajustado era de 3,20 mmol/l (12,8 mg/dl; intervalo normal, 2,2-2,6 mmol/l, 8,8-10,4 mg/dl), fosfato sérico, 0,65 mmol/l (2,0 mg/dl; intervalo normal, 0,7-1,4 mmol/l, 2,2-5,6 mg/dl), y PTH, 16,9 pmol/l (169 pg/ml; intervalo normal, 1,1-6,9, pmol/l, 11-69 pg/ml).

Comentario

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se identifican en la actualidad cuando se descubre una hipercalcemia asintomática en los exámenes bioquímicos habituales. El hiperparatiroidismo primario afecta clásicamente al esqueleto, los riñones y el tracto gastrointestinal, ocasionando la tríada sintomática bien reconocida de «huesos, piedras y dolores abdominales». La enfermedad litiásica renal es el motivo más frecuente de consulta en la actualidad.

Vitamina D

La vitamina D es sintetizada en la piel gracias a la

radiación UV

La **vitamina D₂ (ergocalciferol)** es sintetizada en la piel por la radiación ultravioleta (UV) a partir de ergosterol, y la **vitamina D₃ (colecalfiferol)** se sintetiza en la piel por radiación UV del 7-deshidrocolesterol. La vitamina D₃ y sus metabolitos hidroxilados son transportados en el plasma unidos a una globulina específica, la proteína fijadora de la vitamina D (DBP). El colecalfiferol también se encuentra en la dieta, donde su absorción se asocia con la absorción de grasas. La vitamina D absorbida es transportada al hígado en **quilomicrones** y se libera en el hígado, donde es hidroxilada en la posición 25 por una hidroxilasa conocida como CYP2R1, formando **calcidiol** (25-hidroxicolecalciferol; 25[OH]D₃).

El calcidiol es la principal forma de almacenamiento de la vitamina D

El calcidiol es la principal forma de la vitamina hallada en el hígado y en la circulación. Va unido a DBP en ambos compartimentos. La tasa de hidroxilación está regulada por su contenido hepático. Una proporción significativa de calcidiol está sujeta a circulación enterohepática, se excreta en la bilis y se reabsorbe en el intestino delgado. De este modo, una alteración de la circulación enterohepática puede llevar a deficiencia de vitamina D.

El calcitriol es la forma más potente de vitamina D

En los túbulos renales, el calcidiol se hidroxila aún más en la posición 1 por una hidroxilasa conocida como CYP27B1 para formar calcitriol (1 α ,25-dihidroxicolecalciferol, 1,25[OH]₂D₃). El complejo vitamina D-DBP se excreta en el túbulo y se reabsorbe por receptores conocidos como megalina y cubilina. Esta reacción también tiene lugar en la placenta. El **calcitriol** es el más potente de los metabolitos de la vitamina D. La 1 α -hidroxilasa está estimulada por la PTH, por concentraciones séricas bajas de fosfato o calcio, y por la calcitonina y los estrógenos, así como por un déficit de vitamina D. La actividad de la 1 α -hidroxilasa es inhibida por retroalimentación por el calcitriol, la

hipercalcemia, la hiperfosfatemia y una PTH baja.

El calcitriol aumenta la absorción de calcio y fosfato desde el intestino

El calcitriol es una hormona. Se transporta en el plasma unido a DBP. En el epitelio intestinal, y de manera análoga a otras hormonas esteroideas, se une a un receptor citoplásmico (v. caps. 14 y 23). El receptor forma heterodímeros con el receptor retinoide X (RXR) y este complejo se transfiere al núcleo, donde induce expresión génica. La vitamina D regula al alza el canal intestinal de calcio TRPV6, el transportador intracelular calbindina D y la bomba de calcio PMCA1b, aumentando el transporte de calcio desde los enterocitos al plasma.

Los túbulos renales, el cartílago, el intestino y la placenta contienen otra hidroxilasa, la 24-hidroxilasa (CYP24A1), que produce el 24,25-dihidroxicolecalciferol ($24,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$) que es inactivo. El metabolismo de la vitamina D se resume en la [figura 38.6](#).

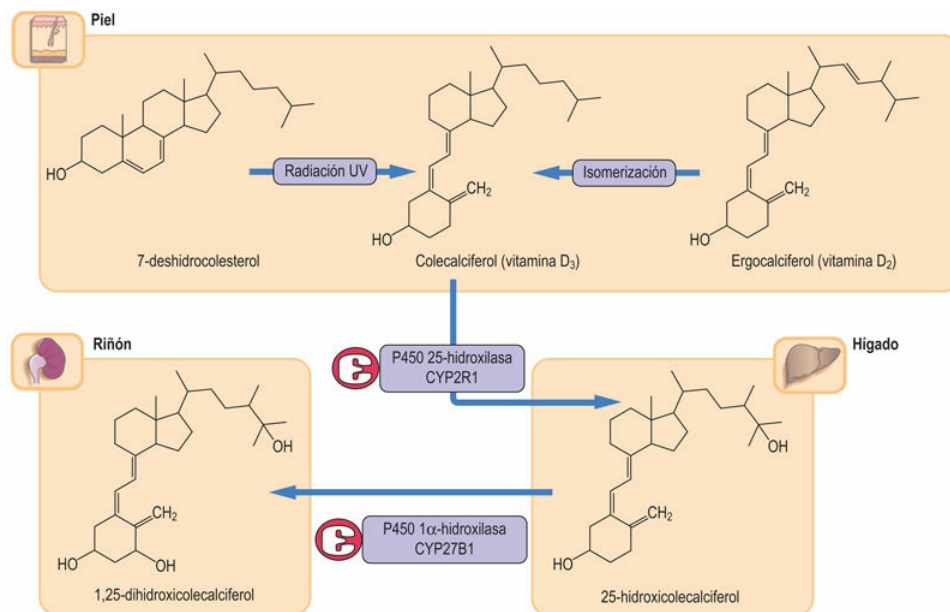


FIG. 38.6 Metabolismo de la vitamina D.

La vitamina D se sintetiza principalmente en respuesta a la acción de la luz solar sobre la piel; un pequeño componente procede de la dieta. Es esencial la normalidad de las funciones hepática y renal para la

formación de la forma activa de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol). La concentración plasmática de calcio controla el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mediante la PTH. Obsérvese que las hidroxilasas implicadas en el metabolismo de la vitamina D pertenecen a la superfamilia del citocromo P450. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 1,25-dihidroxicolecalciferol, calcitriol; 25-hidroxicolecalciferol, calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$.

El calcitriol, junto con la PTH, estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos. Esto aumenta las concentraciones séricas de calcio y fosfato. La deficiencia de calcitriol altera la mineralización del osteoide de nueva formación como consecuencia de la disminución de la disponibilidad de calcio y de fosfato y de una menor función osteoblástica, lo que da lugar a **raquitismo** en los niños u **osteomalacia** en los adultos.

Absorción intestinal y excreción renal del calcio

El calcio se absorbe en el intestino delgado y se excreta en la orina y las heces

El calcio se absorbe predominantemente en el intestino delgado proximal y dicha absorción también está regulada en función de la cantidad de calcio ingerido en la dieta y mediante dos procesos de transporte celular: absorción transcelular saturable activa, que es estimulada por el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y absorción paracelular no saturable, que está controlada por la concentración de calcio en la luz intestinal en relación con la concentración sérica.

En un adulto sano que sigue una dieta occidental, el equilibrio del calcio se mantiene por la cantidad de la ingesta de calcio y su depósito en el hueso, que se igualan por la excreción en orina y heces. Durante el crecimiento, un niño tiene un equilibrio de calcio positivo, mientras que los individuos de edad avanzada pueden tener un equilibrio de calcio negativo. Los cambios en la absorción del calcio reflejan alteraciones en la ingesta de calcio por la alimentación, su disponibilidad intestinal y el metabolismo de la vitamina D.

El calcio se excreta a través de los riñones

La PTH promueve la reabsorción de calcio actuando sobre los túbulos renales proximales. En la hipercalcemia está aumentada la filtración renal de calcio, mientras que está inhibida la reabsorción tubular.

La hipocalcemia se asocia a una reducción de la excreción urinaria, principalmente como consecuencia de la disminución de las cantidades de calcio filtradas. La reabsorción del calcio está disminuida en el hipoparatiroidismo.

Varias hormonas también afectan al metabolismo del hueso y a la homeostasis del calcio

La hormona tiroidea estimula la reabsorción de hueso. Los esteroides suprarrenales y gonadales, particularmente los estrógenos en las mujeres y la testosterona en los varones, estimulan a los osteoblastos e inhiben la función de los osteoclastos. También aumentan la absorción intestinal de calcio y disminuyen la excreción renal de calcio y de fosfato. La hormona del crecimiento promueve el crecimiento esquelético. Sus efectos están mediados por los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 y IGF-2), actuando sobre células del linaje osteoblástico. La hormona del crecimiento incrementa la excreción urinaria de calcio y disminuye la excreción de fosfato.

El sistema nervioso central probablemente esté implicado en la homeostasis del hueso. Se ha comprobado que la leptina, una adipocina que regula la masa de tejido adiposo y controla el apetito (v. [cap. 32](#)), tiene un efecto inhibitor sobre la formación del hueso. Sin embargo, las mutaciones en la vía de señalización de la leptina carecen de efecto sobre la masa ósea; esto sugiere que su efecto es central, mediado probablemente por el sistema nervioso simpático.

Trastornos del metabolismo del calcio

Hipercalcemia

La hipercalcemia suele estar causada por hiperparatiroidismo primario o por enfermedades neoplásicas

En la práctica, el 90% de los casos de hipercalcemia se deben a hiperparatiroidismo primario o a un tumor maligno. Existe una gran variabilidad individual en el desarrollo de signos y síntomas de hipercalcemia (fig. 38.7). La determinación de la PTH ha permitido discriminar entre hiperparatiroidismo primario y causas no paratiroidicas de hipercalcemia, y en especial los tumores malignos. En el hiperparatiroidismo primario se observa una PTH aumentada en presencia de hipercalcemia, mientras la PTH es indetectable en causas no paratiroidicas de hipercalcemia.

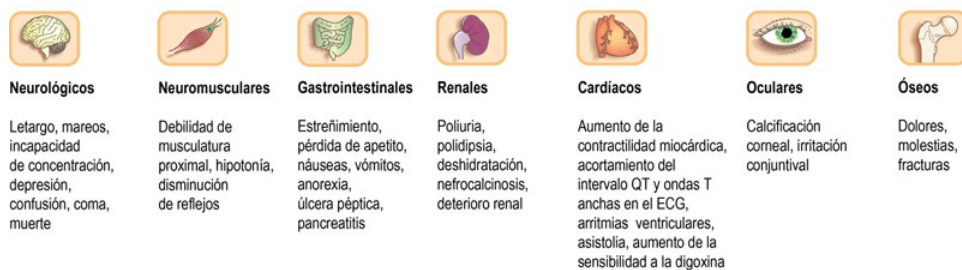


FIG. 38.7 Síntomas y signos de hipercalcemia.
La gravedad de los síntomas se asocia al grado de hipercalcemia.



Conceptos clínicos

Mujer de 60 años con molestias y dolores en los huesos: osteomalacia

Una mujer de 60 años que cada vez se sentía más insegura en

sus movimientos y no podía salir de casa fue enviada a la consulta externa para pacientes metabólicos. La paciente presentaba dolores difusos de comienzo gradual por todo el esqueleto, en especial alrededor de las caderas. La deambulaci3n le resultaba difc3l, presentaba debilidad generalizada y recientemente hab3a sufrido un dolor intenso repentino en las costillas y la pelvis. La radiograf3a mostr3 fracturas costales. El calcio s3rico ajustado era de 2,1 mmol/l (8,4 mg/dl; intervalo normal, 2,2-2,6 mmol/l [8,8-10,4 mg/dl]); fosfato s3rico, 0,56 mmol/l (1,7 mg/dl; intervalo normal, 0,7-1,4 mmol/l [2,2-4,3 mg/dl]); fosfatasa alcalina, 300 UI/l (intervalo normal, 50-260 UI/l), y PTH, 12,6 pmol/l (intervalo normal, 1,1-6,9 pmol/l [11-69 pg/ml]).

Comentario

En las formas graves de osteomalacia, con frecuencia se observan alteraciones bioqu3micas, entre ellas un valor bajo de calcio s3rico ajustado, una concentraci3n de fosfato s3rico baja, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento de la PTH₍₁₋₈₄₎. Cl3nicamente, los pacientes pueden referir dolor 3seo difuso o dolor m3s espec3fico relacionado con una fractura, abombamiento lateral de las extremidades inferiores y una marcha de pato caracter3stica. Los grupos 3tnicos de piel oscura se hallan particularmente en riesgo en pa3ses con una exposici3n solar media-baja, ya que la mayor parte de la vitamina D del organismo procede de la s3ntesis por la acci3n de la luz UV sobre el 7-deshidrocolesterol. Este hecho puede exacerbarse por la vestimenta tradicional que proporciona una exposici3n cut3nea escasa y tambi3n por una alimentaci3n rica en fitatos (pan 3zimo) y baja en calcio y vitamina D.

El hiperparatiroidismo primario es frecuente

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad endocrina relativamente frecuente que se caracteriza por hipercalcemia asociada con un aumento de la concentraci3n de PTH. Su incidencia oscila entre 1 por cada 500 y 1 por cada 1.000 habitantes. En el 80-85% de los pacientes se encuentra un adenoma solitario de la gl3ndula paratiroides.

El hiperparatiroidismo secundario ocurre cuando los órganos implicados en la movilización del calcio se ven afectados por una enfermedad, ocasionando hipocalcemia, que a su vez estimula la liberación de PTH. De este modo, las nefropatías y las hepatopatías, que alteran el metabolismo de la vitamina D, y la enfermedad intestinal, que puede deteriorar la absorción de calcio, ocasionan hiperparatiroidismo secundario.

La hipercalcemia ocurre en el transcurso de una enfermedad neoplásica maligna avanzada y suele representar un signo de mal pronóstico

La PTHrP, mencionada anteriormente en el contexto de la formación ósea, puede producirse también por tumores y es la causa más frecuente de hipercalcemia de la malignidad (HCM). La porción amino-terminal de la PTHrP posee una actividad semejante a la de PTH. La producción de PTHrP es frecuente en los tumores de mama, pulmón y riñón, y en otros tumores sólidos.

Otro tipo de hipercalcemia asociada a malignidad se debe a una mayor reabsorción ósea por los osteoclastos, en la que compuestos producidos por el tumor primario o por metástasis, como las prostaglandinas y factores de crecimiento, incluyendo IL-1, TNF- α , linfotóxina y TGF, alteran el equilibrio RANK/OPG y estimulan a los osteoclastos.

La hipercalcemia también puede deberse a un sobret ratamiento con vitamina D

La toxicidad de la vitamina D es la tercera causa más frecuente de hipercalcemia. El exceso de vitamina D potencia la absorción de calcio y la resorción ósea, condicionando la aparición de hipercalcemia y de depósitos metastásicos de calcio. Los síntomas consisten en anorexia, pérdida de peso y poliuria. También hay cierta tendencia a desarrollar litiasis renal debido a la hipercalciuria secundaria a la hipercalcemia.

Hipocalcemia

La hipocalcemia es frecuente en la práctica clínica

Los cambios en el calcio iónico pueden ser el resultado de cambios en el pH del plasma. La alcalemia (v. [cap. 36](#)) aumenta la unión del calcio a las proteínas, lo que causa disminución de las concentraciones de calcio iónico. Los signos clínicos de hipocalcemia se deben principalmente a irritabilidad neuromuscular. En algunos casos puede demostrarse esta irritabilidad provocando signos clínicos específicos. El **signo de Chvostek** es la presencia de sacudidas de los músculos alrededor de la boca (músculos periorales) en respuesta a la percusión del nervio facial, y el **signo de Trousseau** es la contracción característica de la mano en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo en el brazo inducida al inflar el manguito del esfigmomanómetro. La hipocalcemia puede provocar entumecimiento, hormigueo, calambres, tetania e incluso convulsiones. Las causas de hipocalcemia se pueden dividir en las asociadas con una baja PTH₍₁₋₈₄₎ y los casos infrecuentes en los que hay resistencia a la PTH. Si la hipocalcemia es primaria, la disminución del calcio sérico da lugar a hiperparatiroidismo secundario. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es una complicación de cirugía en el cuello.



Conceptos avanzados

Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)

La PTHrP se sintetiza como tres isoformas que contienen 139, 141 y 173 aminoácidos como resultado de un corte y empalme alternativo del ARN. Hay una homología de secuencia amino-terminal con la PTH: 8 de los 13 primeros aminoácidos son idénticos en la PTH y en la PTHrP, entre los residuos 14-34 existen tres idénticos y entre los residuos 35-84 existen otros tres idénticos. La activación del receptor clásico de la PTH tiene lugar por la porción amino-terminal tanto de la PTH como de la PTHrP, existiendo una estructura secundaria α -

helicoidal en el dominio de unión de ambos péptidos. Como resultado de su similitud estructural, la PTHrP presenta muchas de las acciones biológicas de la PTH.

El **seudohipoparatiroidismo** se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de las concentraciones de PTH₍₁₋₈₄₎. La forma clásica de pseudohipoparatiroidismo se debe a resistencia del órgano efector a la PTH, causada por un defecto genético que da lugar a una subunidad reguladora alterada de la proteína G. La confirmación del diagnóstico se obtiene por la demostración de una falta de aumento de AMPc en plasma o en orina como respuesta a la infusión de PTH.

La hipocalcemia puede deberse a anomalías en el metabolismo de la vitamina D

Puede haber deficiencia de vitamina D, trastornos adquiridos o hereditarios de su metabolismo y resistencia a la vitamina D. Las principales causas de hipocalcemia se enumeran en la [tabla 38.1](#) y las causas más habituales de deficiencia de vitamina D se muestran en la [tabla 38.2](#).

Tabla 38.1

Causas de hipocalcemia

Hipoparatiroidea	No paratiroidea	Resistencia a la hormona paratiroidea
Postoperatoria	Deficiencia de vitamina D	Seudohipoparatiroidismo
Idiopática	Malabsorción de vitamina D	Hipomagnesemia
Irradiación del cuello	Resistencia a la vitamina D	
Tratamiento antiepiléptico	Nefropatía	
	Hipofosfatemia	

Tabla 38.2

Causas de deficiencia de la vitamina D

Causa de la deficiencia	Comentario
-------------------------	------------

Disminución de la exposición a la luz solar	Frecuente en personas mayores ingresadas en centros asistenciales y en personas cuya vestimenta reduce la exposición de la piel a la luz solar
Ingesta dietética insuficiente	Dietas como una dieta vegetariana estricta, que tienen un contenido inadecuado de vitamina D. Lactantes prematuros: lactancia materna sin suplementos de vitamina D
Malabsorción de la vitamina D	Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, insuficiencia pancreática, secreción inadecuada de sales biliares, esprúe no tropical
Hepatopatía	Déficit de 25-hidroxilación
Insuficiencia renal	Déficit de 1-hidroxilación Síndrome de Fanconi o acidosis tubular renal
Resistencia a la vitamina D	Mutación en el gen <i>CYP27B1</i> o en el gen <i>VDR</i> Muy infrecuente

Raquitismo

La primera descripción del raquitismo data del siglo XVII. Se desarrolla en los niños antes del cierre de la placa de crecimiento. Provoca retraso del crecimiento y deformidades óseas, como abombamiento de las piernas y deformidades de la parrilla costal, como un «tórax en embudo» y el surco de Harrison, la formación del «rosario raquíutico» alrededor de las uniones costocondrales. Por el contrario, la osteomalacia del adulto se caracteriza por dolor óseo y debilidad muscular.

La causa principal del raquitismo es la deficiencia de vitamina D, y otras causas son una ingesta baja de calcio o una combinación de las dos. El agotamiento de fosfato también es la causa de un grupo de trastornos hereditarios que dan lugar a raquitismo (tabla 38.3). El pico de prevalencia del raquitismo se sitúa entre los 6 y los 18 meses de edad.

Tabla 38.3

Raquitismo y osteomalacia asociada a hipofosfatemia

Trastorno	Causa
Raquitismo/osteomalacia ligada al cromosoma X	Frecuencia 1:20.000 Causa más frecuente de raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D Mutación en el gen <i>Phex</i> Sobreexpresión de <i>FGF23</i>

Raquitismo/osteomalacia hipofosfatémica autosómica dominante	Mutaciones raras en el gen <i>FGF23</i>
Raquitismo/osteomalacia autosómica recesiva	Mutación en la proteína dentina de la matriz (DMP) Sobreexpresión de <i>FGF23</i>

El raquitismo puede desarrollarse también como resultado de una deficiencia de fosfato

Hay varias anomalías asociadas al agotamiento del fosfato por vía renal y el consiguiente raquitismo. El más frecuente es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (v. [tabla 38.3](#)). El raquitismo hipofosfatémico se debe a la inhibición del cotransportador Na/P. Parece que un péptido descubierto relativamente hace poco, el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (*FGF23*), desempeña un papel crucial en el desarrollo de estos trastornos y su señalización requiere la función de correceptor de proteínas de membrana llamadas alfa-Klotho. Suprime la expresión de cotransportadores de sodio y fosfato en los túbulos proximales. También reduce la síntesis de calcitriol sérico. Así pues, estimula la excreción renal de fosfato y disminuye su absorción intestinal, conduciendo a la aparición de hipofosfatemia.

El incremento en la reabsorción de fosfato puede dar lugar a una calcificación ectópica

La calcificación de partes blandas (calcinosis) ocurre en un trastorno hereditario en el que está aumentada la reabsorción renal de fosfato, dando lugar a hiperfosfatemia. Puede deberse, entre otras causas, a mutaciones en el gen *klotho*.

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad frecuente del hueso relacionada con la edad

La osteoporosis puede definirse como una reducción significativa de la densidad mineral ósea con un aumento de la susceptibilidad a las fracturas. La densidad ósea disminuye desde un máximo que se

alcanza a la edad de 30 años en hombres y mujeres. La velocidad de pérdida ósea se acelera en las mujeres después de la desaparición de la secreción de estrógenos en la menopausia. La progresiva pérdida de hueso es el resultado de un desajuste del recambio óseo, con un relativo **aumento de la reabsorción ósea o disminución de la formación ósea**. Se han reconocido varios factores como contribuyentes de un mayor riesgo de osteoporosis (fig. 38.8).



FIG. 38.8 Factores de riesgo y causas secundarias de osteoporosis.

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno caracterizado por áreas de recambio óseo acelerado

La enfermedad de Paget se caracteriza por un aumento focal de la actividad osteoclástica. Se caracteriza por las lesiones típicas de los huesos «en sacabocados» visibles en las radiografías. Parece que hay un aumento de la sensibilidad de los osteoclastos al calcitriol y al RANKL. Una alteración bioquímica habitual en esta enfermedad es el aumento de la fosfatasa alcalina en suero. El aumento de la degradación de colágeno por los osteoclastos da lugar a la elevación de la concentración sérica y urinaria de hidroxiprolina y fragmentos de colágeno. La enfermedad de Paget afecta al 1-2% de los adultos de raza blanca mayores de 55 años. La primera elección para el tratamiento de la enfermedad de Paget son los bifosfonatos, que ejercen una actividad antiosteoclástica (fig. 38.9).

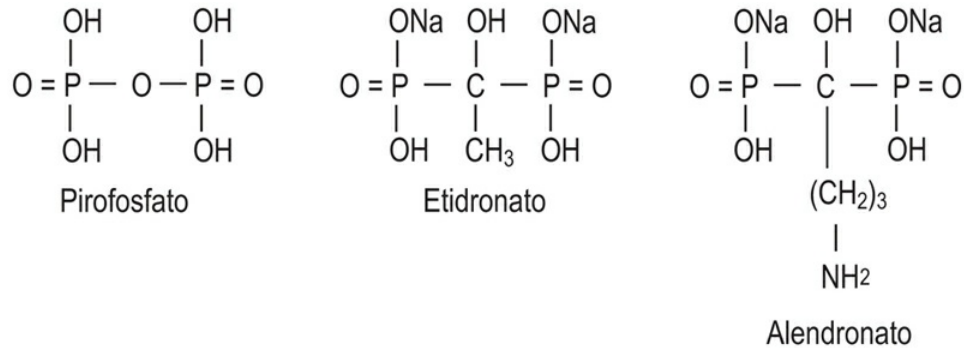


FIG. 38.9 Fórmula estructural del pirofosfato y de los bifosfonatos.

Los enlaces P-C-P de los bifosfonatos pueden resistir la destrucción enzimática. La potencia de estos fármacos está determinada por la secuencia química fijada a la molécula de carbono.



Conceptos clínicos

Mujer de 62 años ingresada después de una caída: osteoporosis

Una mujer de 62 años ingresó en el hospital por dolor súbito intenso en la espalda entre ambas escápulas después de una caída en el cuarto de baño. En la radiografía se detectó una fractura cuneiforme de dos vértebras torácicas con densidad ósea reducida. Una densitometría ósea o absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) mostró una densidad muy reducida en el fémur y en la columna vertebral. Había iniciado la menopausia después de una histerectomía a los 41 años de edad, pero no toleró el tratamiento hormonal sustitutivo. Todas las pruebas bioquímicas estaban en los límites de la normalidad.

Comentario

Los síntomas de osteoporosis se desarrollan en una fase avanzada de la enfermedad y suelen estar causados por la presencia de fracturas. En las pacientes con osteoporosis, son frecuentes las fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca.

Aprendizaje activo

1. Describir el sistema de señalización RANK-RANKL en los osteoclastos.
2. Exponer los factores que regulan la función osteoblástica.
3. Describir las formas de calcio presentes en el plasma. ¿Cuál de ellas es biológicamente activa?
4. Exponer los mecanismos de retroalimentación que mantienen la concentración plasmática de calcio.

Resumen

- El hueso es un tejido metabólicamente activo que experimenta un proceso de remodelación constante.
- Las principales células implicadas en el proceso de remodelación son los osteoclastos y los osteoblastos.
- El metabolismo óseo está estrechamente interrelacionado con la homeostasis del calcio, que implica a la glándula paratiroides, el intestino, el hígado y el riñón.
- Los principales controladores del equilibrio del calcio son la PTH, la vitamina D y la calcitonina.
- Tanto la hipercalcemia como la hipocalcemia llevan a síntomas clínicos.
- La hipocalcemia es frecuente en la práctica clínica.
- Las principales causas de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario, las neoplasias malignas y el exceso de vitamina D.
- La osteoporosis es una disminución de la densidad ósea que lleva a fracturas óseas y es un problema de salud de primer orden.

Lecturas recomendadas

Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145–158.

Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover- uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51:189–202.

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer L. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet*. 2011;377:1276–1287.

Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008;372:155–163.

Richards JB, Rivadeneira F, Pastinen TM, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: A genome-wide association study. *Lancet*. 2008;371:1505–1512.

Saito T, Fukumoto S. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and disorders of phosphate metabolism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;doi: 10.1155/2009/496514.

Walsh MC, Choi Y. Biology of RANKL-RANKL-OPG system in immunity, bone and beyond. *Front Immunol*. 2014;5:511.

Abreviaturas

AP-1 Proteína-1 activadora

AMPc Adenosina monofosfato cíclico

BMP Proteínas morfogenéticas óseas que pertenecen a la superfamilia TGF- β

CTX Telopéptido carboxi-terminal

1,25(OH)₂D₃, calcitriol 1,25-dihidroxicolecalciferol

DMP Proteína dentina de la matriz

ERK Cinasa regulada por señales extracelulares

FGF Factores de crecimiento de los fibroblastos

IGF-1/IGF-2 Factores de crecimiento similares a la insulina

Ihh *Indian hedgehog*, una proteína de señalización

IKK NF κ B cinasa

IL-1 Interleucina-1

INF- α Interferón- α

IP₃ Inositol 1,4,5-trisfosfato

JNK Cinasa C-Jun terminal

LEC Líquido extracelular

LRP5 Proteína 5 relacionada con el receptor de las LDL

M-CSF Factor estimulador de las colonias de monocitos

mTOR Diana mecanicista de la rapamicina

NF κ B Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de linfocitos B activados

NFAT2 Factor de transcripción; factor nuclear de células T activadas-2

NTX Telopéptido amino-terminal

OPG Osteoprotegerina

OSF-1 Factor 1 estimulador de osteoblastos

P1CP Procolágeno de tipo péptido 1 C-terminal

P1NP Procolágeno de tipo propéptido 1 N-terminal

p38 Proteína cinasa activada por estrés

p62 Nucleoporina

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PI3K Fosfatidilinositol 3-cinasa

PIP₂ Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato

PKC Proteína cinasa C

PTH Hormona paratiroidea

RANK Activador del receptor del factor nuclear NF κ B

RANKL Ligando de RANK

RE Retículo endoplásmico

TGF- β Factor de crecimiento transformante β

TNF Factor de necrosis tumoral

TRAF Factores asociados al receptor del TNF

Wnt Una vía de señalización relacionada con el crecimiento y la proliferación celular; describe a una familia de proteínas. La abreviatura hace mención al «lugar de integración asociado a wingless»

CAPÍTULO 39

Neuroquímica

Hanna Bielarczyk

Andrzej Szutowicz

Resumen

El cerebro es el órgano con la organización estructural, metabólica y funcional más complicada del cuerpo. Su diseño garantiza el correcto funcionamiento de neurotransmisores de diversos grupos de neuronas que permiten el análisis de incontables señales externas e internas y la respuesta en forma de consciencia, conocimiento, aprendizaje, movimiento, nocicepción y numerosas reacciones homeostáticas. Hay varios grupos de neuronas que utilizan neurotransmisores diferentes para la señalización, como la acetilcolina, el glutamato, la dopamina, la serotonina y el gamma-aminobutirato. Estos neurotransmisores se liberan desde los terminales nerviosos de forma cuántica de 10-50 Hz de frecuencia. Por dicho motivo, la célula cerebral debe producir y utilizar, por término medio, 10 veces más energía que otros tejidos corporales en condiciones de reposo. Las neuronas están apoyadas desde el punto de vista estructural y funcional por diferentes células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía. En este capítulo se describen las características metabólicas y estructurales de las células cerebrales en condiciones fisiológicas y en algunos procesos patológicos.

Palabras clave

Astroglía

Enfermedades cerebrales

Líquido cefalorraquídeo

Metabolismo energético

Microglía

Neuronas

Neurotransmisores

Oligodendroglía

Transporte axonal

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los componentes celulares del sistema nervioso central.
- Explicar la función de la barrera hematoencefálica en la salud y en la enfermedad.
- Describir los principios básicos de la señalización neuronal y de los receptores.

- Describir la transmisión catecolaminérgica, colinérgica, glutamatérgica y GABAérgica.
 - Comentar la función de los canales iónicos en la transmisión nerviosa.
 - Comentar la función de los iones sodio, potasio y calcio en la transmisión nerviosa.
 - Explicar la visión como ejemplo de proceso químico que subyace a la función neuronal.
-

Introducción

En muchos aspectos, el cerebro es fascinante para cualquier persona interesada en la bioquímica. Ello se debe a que ilustra varios principios generales de biología aplicados a un tejido altamente especializado que, en último término, regula los demás tejidos del cuerpo. Este capítulo destaca las diferencias entre el **sistema nervioso central (SNC)**, esto es, el cerebro y la médula espinal, y el **sistema nervioso periférico (SNP)**, que está por fuera de la duramadre (el tejido fibroso grueso de cobertura que contiene al líquido cefalorraquídeo [LCR]).

Cerebro y nervios periféricos

La distinción entre cerebro y nervios periféricos refleja esencialmente la división entre el SNC y el SNP: la duramadre establece una oportuna línea divisoria, dentro de la cual, y en un compartimento estanco, circula el líquido cefalorraquídeo (LCR), producido parcialmente (casi la tercera parte del volumen total) por la barrera hematoencefálica. La mielina aísla los axones nerviosos; la composición química de la **mielina** del SNC es bastante distinta de la del SNP debido a que las dos formas están producidas por dos tipos de células diferentes: los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el SNP. La distinción entre las funciones del SNC y del SNP es fundamental para poder establecer un diagnóstico diferencial neurológico. Un ejemplo típico es la diferencia que existe entre la desmielinización del SNC en la **esclerosis múltiple** y la desmielinización del SNP en el **síndrome de Guillain-Barré**.

Barrera hematoencefálica

El término barrera hematoencefálica (BHE) no es muy apropiado, ya que la «barrera» no es absoluta, sino relativa: su permeabilidad depende del tamaño de las moléculas en cuestión

Los primeros experimentos, basados en la utilización de un colorante (azul Evans) ligado a albúmina, mostraron que, transcurridas unas horas, todos los tejidos de un animal se volvían azules con la notable excepción del cerebro, que permanecía de color blanco. Se comprobó que, de cada 200 moléculas de albúmina sérica, una pasaba al LCR, que es un fluido semejante a la linfa. Pronto se hizo evidente que para una proteína determinada, la relación de sus concentraciones en el LCR y en el suero era una función lineal del radio molecular de las moléculas de la disolución. Cerca del 15% de la reserva de proteínas del LCR se sintetiza en el interior del cerebro (prostaglandina D

sintasa, cistatina C, transtiretina). En los procesos degenerativos e inflamatorios se liberan proteínas patológicas desde las células dañadas (tau, S-100; [tabla 39.1](#)) o se sintetizan en linfocitos infiltrantes (inmunoglobulinas). Algunas se utilizan en la práctica clínica como marcadores de laboratorio de diversas patologías del sistema nervioso. Las proteínas son partículas polianiónicas de gran tamaño, y debido a la existencia de un gradiente de concentración, esto genera un déficit aniónico en el LCR en comparación con el plasma. Se rellena aumentando la concentración de Cl⁻ en el LCR (aproximadamente 120 mmol/l en comparación con los 100 mmol/l en el plasma; este fenómeno se conoce como equilibrio de Donnan). Por el contrario, la concentración de glucosa en el LCR es dos tercios la del plasma, debido a su ávida utilización por parte de las neuronas y otras células cerebrales. La glucosa se transporta hacia el cerebro por los transportadores GLUT-1 independientes de la insulina presentes en las células endoteliales y en los pies terminales astrogiales adyacentes a la BHE. Hay una correlación inversa entre el promedio de la glucemia y la densidad de GLUT-1 en la BHE.

Tabla 39.1

Marcadores proteicos de células del SNC y patologías cerebrales relevantes

Célula	Proteína	Patología
Neurona	Enolasa neuronal específica	Muerte cerebral
Astrocito	GFAP	Placa (o cicatriz)
Oligodendrocito	Proteína básica de la mielina	Des/remielinización
Microglía	Ferritina	Ictus
Plexos coroideos	Asialotransferrina	Fuga de LCR (rinorrea)

GFAP, proteína ácida fibrilar glial.

Hay seis fuentes de LCR

Tanto en condiciones normales como patológicas, las proteínas pasan desde fuentes celulares o hísticas externas hasta el LCR, con grados de filtración o ritmos de síntesis local variables. La cantidad total de LCR es la suma algebraica de las seis fuentes ([fig. 39.1](#)):

- La **barrera hematoencefálica** (los capilares parenquimatosos) genera casi la tercera parte del volumen de LCR y se considera la fuente del líquido intersticial.
- La **barrera hemática-cefalorraquídea** proporciona la mayoría del LCR (casi las dos terceras partes restantes), llamado también líquido coroideo porque procede principalmente de los plexos coroideos (glomérulos capilares), situados en los ventrículos laterales y, en menor proporción, en los plexos situados en el tercer y cuarto ventrículos.
- Los **ganglios de las raíces dorsales** contienen capilares con una mayor permeabilidad.
- El **parénquima cerebral del SNC** produce diversas proteínas específicas del cerebro, entre ellas la prostaglandina sintasa (inicialmente llamada proteína β -trace) y la transtiretina (una proteína anteriormente llamada prealbúmina).
- Las **células circulantes del LCR**, principalmente linfocitos del SNC, que sintetizan anticuerpos locales, aunque en el SNC existe una presencia importante de células inmunosupresoras. Por todo ello, en las infecciones del cerebro, como la **meningitis**, se administran esteroides junto con los antibióticos, para suprimir los efectos potencialmente devastadores en este espacio cerrado de la inflamación asociada a la respuesta inmunitaria intratecal.
- Las **meninges** representan la sexta fuente de LCR en condiciones patológicas; pueden dar lugar a incrementos espectaculares en las concentraciones de proteínas del LCR.

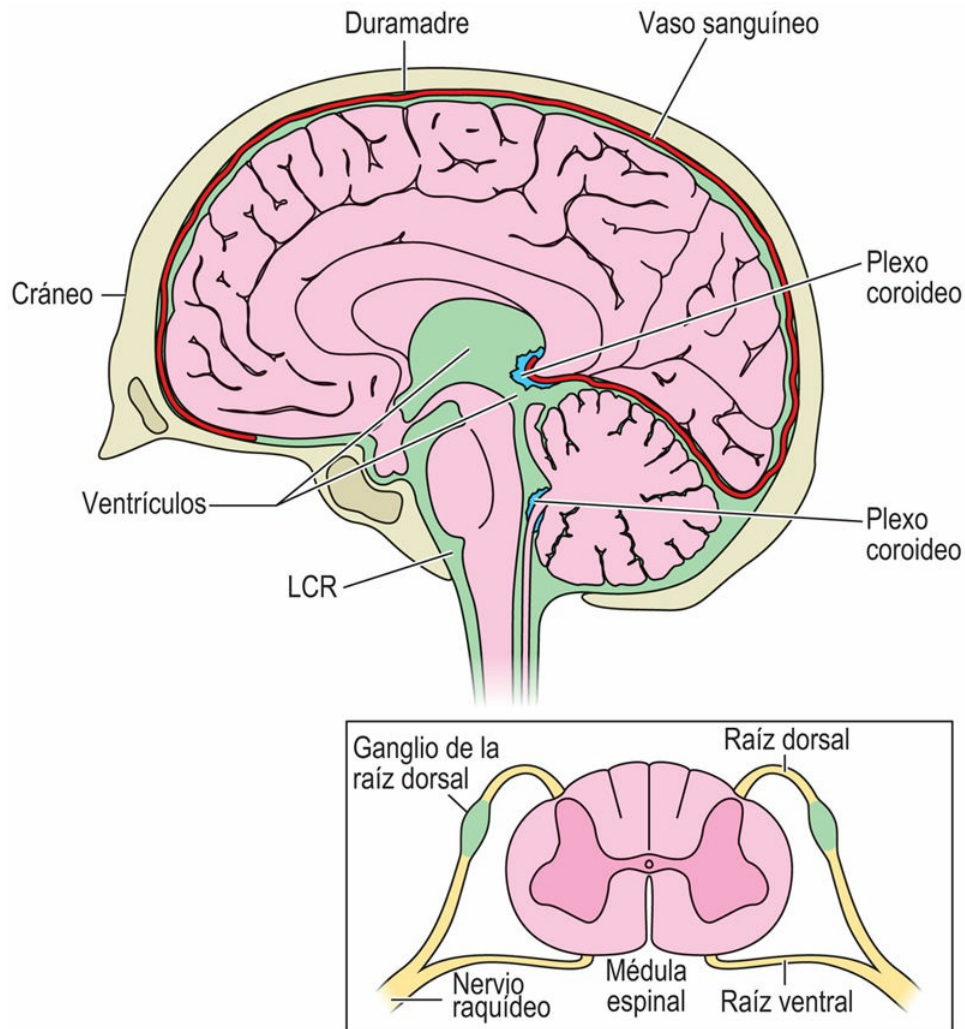


FIG. 39.1 Principales fuentes del líquido cefalorraquídeo (LCR).

La fuente principal del LCR es el plexo coroideo situado en los ventrículos laterales. Otras interfases entre la sangre y el tejido cerebral son los capilares cerebrales y los capilares de los ganglios de la raíz dorsal en la médula espinal. Una contribución a la composición del LCR procede de fuentes directas, las células del parénquima cerebral. Se ha simplificado la anatomía para mayor claridad.



Conceptos avanzados

Diagnóstico diferencial del exudado nasal (rinorrea)

En la práctica clínica es esencial distinguir la rinorrea de LCR de las secreciones nasales locales provocadas por una infección gripal, por ejemplo. El otorrinolaringólogo debe saber si el líquido presente es

LCR, ya que cualquier fuga puede repararse quirúrgicamente, para que no siga siendo una fuente potencial crónica de meningitis como consecuencia de la migración de flora nasal hacia el espacio subaracnoideo. Una proteína característica y que sirve de marcador en el LCR es la **asialotransferrina**, que es transferrina desprovista de ácido siálico. En la circulación sistémica, la ausencia de ácido siálico proporciona una señal molecular para que se recicle la proteína, y de este modo es eliminada inmediatamente de la circulación por todas las células reticuloendoteliales. El cerebro carece de células reticuloendoteliales verdaderas a lo largo del trayecto por el que fluye el LCR, de ahí que las concentraciones de asialotransferrina sean bastante elevadas. El humor acuoso de la cámara anterior del ojo también produce la asialotransferrina característica, la cual también puede detectarse en la perilinfa de los canales semicirculares del oído interno.

Células del sistema nervioso

Aproximadamente el 10% de las células del sistema nervioso humano son neuronas. Presentan diversas características morfológicas relativas a los cuerpos celulares o somas, los axones y las dendritas, así como fenotipos neurotransmisor y funcional. El tamaño del soma de las neuronas del ser humano oscila entre 10-100 micras. Forman axones cuya longitud va desde unas pocas micras de largo a 1 metro, que finalizan en las terminaciones nerviosas (señalización hacia el exterior). También se extienden a través de numerosas ramificaciones dendríticas que recogen señales del exterior de las terminaciones nerviosas de cada neurona. Cada neurona del cerebro humano establece miles de conexiones bidireccionales con otras neuronas, generando entramados sumamente sofisticados.



Conceptos clínicos

Varón de 65 años con debilidad progresiva de las extremidades: síndrome de Guillain-Barré

Tres semanas después de padecer un proceso diarreico agudo, un hombre de 65 años acude a consulta con debilidad ascendente progresiva de las extremidades, seguida de debilidad de la musculatura respiratoria que obligó a instaurar ventilación asistida. Durante la exploración física el paciente estaba hipotónico y arrefléxico, con debilidad general intensa. El isoelectroenfoque del LCR y de muestras paralelas del suero puso de manifiesto un patrón anormal de bandas oligoclonales similar en ambos casos.

Comentario

Esta neuropatía, predominantemente motora, se conoce como síndrome de Guillain-Barré y en ella el paciente ha desarrollado anticuerpos como consecuencia de una infección por la bacteria *Campylobacter jejuni*. Este microorganismo contiene el

glucogangliósido antigénico GM₁, que también está presente en los nervios periféricos. Los anticuerpos se fijan a los nervios motores periféricos y provocan la neuropatía. Es un ejemplo de **mimetismo molecular**.



Conceptos clínicos

Mujer de 75 años con vértigo, diarrea intermitente y entumecimiento de ambos pies: amiloidosis

Una mujer de 75 años refería vértigo postural, sequedad de boca, diarrea intermitente y entumecimiento de ambos pies. En la exploración se constató un descenso notable de la presión arterial al ponerse en pie. La radiografía de tórax reveló lesiones líticas en el esternón. En la orina se detectó proteína de Bence-Jones. En el mielograma estaba aumentado el número de células plasmáticas (v. también cap. 40).

Comentario

Su alteración neurológica estaba causada por una amiloidosis, en la que el componente de cadenas ligeras libres de la globulina del mieloma producido por el tumor de células plasmáticas en la médula ósea se acumula en los nervios periféricos. Las cadenas ligeras adoptan la conformación en hoja plegada β , con múltiples copias que se intercalan y que son resistentes a la proteólisis normal.

Es esencial diagnosticar una enfermedad que recidiva y remite, ya que puede que el paciente no muestre alteraciones en el momento en que el médico le realiza la exploración física. Por este motivo, la punción lumbar tiene una función muy importante al demostrar la presencia de **bandas oligoclonales en el LCR**, que están ausentes en muestras de suero paralelas. Esto significa que la respuesta inmunitaria es más intratecal que generalizada. Lo contrario se observa, por ejemplo, en la neurosarcoïdosis, donde las inmunoglobulinas sintetizadas sistémicamente son transferidas pasivamente hacia el líquido cefalorraquídeo, dando lugar al denominado patrón «en espejo», en el que las bandas oligoclonales

son las mismas en el LCR y en el suero. La prueba consiste en un isoelectroenfoque de muestras del LCR con una muestra sérica paralela. Las inmunoglobulinas separadas se exponen a anti-IgG para identificar las bandas presentes en el LCR, pero ausentes de la muestra de suero correspondiente. Dichos patrones apuntan hacia una síntesis local de IgG en el interior del cerebro.

Los tres tipos principales de células gliales en el sistema nervioso (cada uno constituye casi el 30%) son **astrocitos**, que también forman parte de la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, captan con avidez la glucosa y proporcionan sustratos energéticos (lactato) y precursores de neurotransmisores (glutamina) a las neuronas; **oligodendrocitos**, que generan las vainas de mielina, compuestas principalmente por lípidos y que sirven para aislar los axones; y **microglía**, que son en esencia macrófagos residentes (fagocitos).

Estos tipos celulares diferentes se asocian con moléculas proteicas predominantes que desempeñan funciones importantes en diversas patologías cerebrales (v. [tabla 39.1](#)). Otros constituyentes minoritarios del sistema nervioso son los ependimocitos, células ciliadas que secretan proteínas cerebrales específicas, como la prostaglandina sintasa. Las células endoteliales cerebrales, a diferencia de las de otros capilares, tienen uniones estrechas que las mantienen unidas; esta característica se cree que contribuye a la barrera hematoencefálica, aunque el tamiz molecular principal de las proteínas de diferentes tamaños es la membrana basal.

Neuronas

Las neuronas se caracterizan esencialmente por su longitud, por sus interconexiones múltiples y por el hecho de que no se dividen después del nacimiento

Existe un concepto arquetípico sobre la actividad eléctrica del sistema nervioso, y en especial de la actividad eléctrica de las neuronas. Sin embargo, las neuronas poseen otras tres peculiaridades biológicas

dignas de tener en cuenta: su **longitud**, sus **prolíficas interconexiones** y el hecho de **no dividirse después del nacimiento**.

Debido a su gran longitud, las neuronas dependen de un sistema eficiente de transporte axonal

Algunos axones de motoneuronas y de neuronas sensitivas pueden alcanzar 1 m de longitud; de este modo, el núcleo, la fuente de información para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, queda bastante alejado de la terminal sináptica, zona donde se sintetizan y liberan los transmisores. A causa de su longitud, es imprescindible que las neuronas posean una gran capacidad para transportar material, tanto desde el núcleo/pericarion hasta la sinapsis (transporte anterógrado) como desde la sinapsis hacia el soma (transporte retrógrado). El **transporte anterógrado** se realiza a través de neurofilamentos contruidos a partir de tres tipos de subunidades y suministran diferentes conjuntos de proteínas y mitocondrias necesarias para la función de las terminaciones nerviosas. El **transporte retrógrado** tiene lugar a través de un sistema de neurotúbulos que consta de subunidades de tubulina α y β estabilizadas por péptidos tau no fosforilados. Elimina las partículas deterioradas y transfiere péptidos de señalización liberados desde neuronas postsinápticas, como el factor de crecimiento nervioso y el factor neurotrófico derivado del cerebro. Las neuronas han desarrollado unas características especiales para manejar la separación de estas dos funciones ([fig. 39.2](#)).

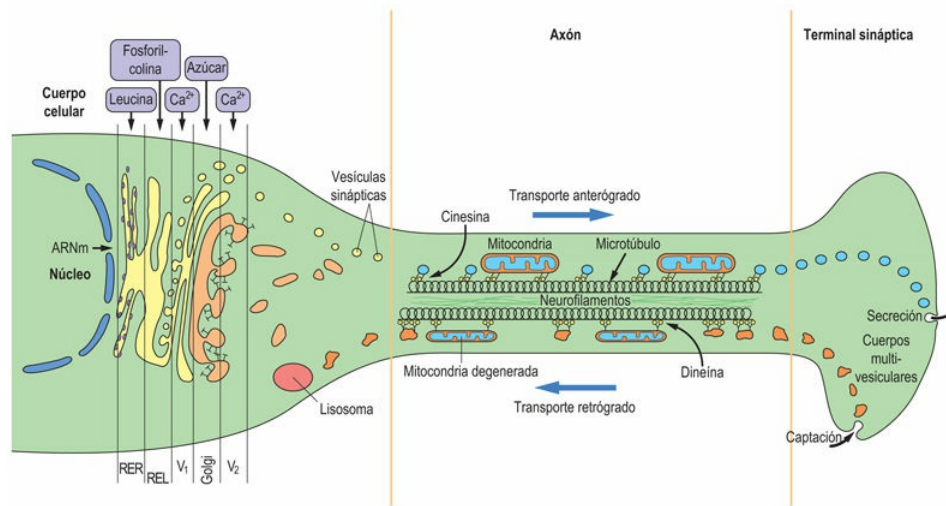


FIG. 39.2 Estructura funcional de una neurona.

En el cuerpo o soma celular existe un movimiento especializado a través del aparato de Golgi para los componentes requeridos para formar las vesículas sinápticas (V_1 , V_2). En el axón hay un transporte axonal rápido a lo largo de los microtúbulos mediante las proteínas motrices cinesina (en el transporte anterógrado) o dineína (en el transporte retrógrado). REL, retículo endoplásmico liso; RER, retículo endoplásmico rugoso.

El movimiento «en reposo» normal del axón depende de dos «motores» moleculares distintos (proteínas motrices): la **cinesina**, en el transporte anterógrado, y la **dineína**, en el transporte retrógrado. Los materiales transportados en cada dirección son asimismo diferentes y los distintos componentes de la estructura axonal que se observan en la [figura 39.2](#) tienen la capacidad de presentar velocidades de transporte también diferentes. Durante el crecimiento hay otra forma de transporte (hacia las sinapsis), a una velocidad de casi 1 mm/día; este flujo mueve la mayor parte de los materiales de construcción celular, como las proteínas filamentosas.

La neurotransmisión es un proceso que requiere energía

El cerebro constituye el 2% de la masa corporal, aunque en condiciones de reposo es responsable del consumo del 20% de la glucosa. **La glucosa es prácticamente el único sustrato energético del cerebro.** El producto final de la glucólisis, el piruvato, es transportado

desde el citoplasma hasta el compartimento mitocondrial, donde el complejo de la piruvato deshidrogenasa lo convierte a acetil-CoA, alimentando al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC), acoplado a la cadena de transporte de electrones (CTE). Esto genera la totalidad de la energía necesaria para el cerebro. Los astrocitos utilizan glucosa, liberando cantidades significativas de lactato hacia el compartimento extracelular, sirviendo como fuente de energía complementaria para las neuronas. Sin embargo, ni el lactato exógeno ni el endógeno pueden sustituir por completo a la glucosa como la fuente de energía principal. De hecho, se utiliza la captación de ^{13}F -desoxiglucosa como marcador del metabolismo energético de áreas cerebrales concretas, usando pruebas diagnósticas funcionales (tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética [PET/RM]) para detectar alteraciones neurodegenerativas y su influencia sobre funciones cerebrales específicas. El cerebro no utiliza ácidos grasos para generar energía. En situaciones cetogénicas (inanición, dieta rica en grasas) puede utilizar β -hidroxibutirato procedente de la circulación.

Las neuronas generan el 60-80% de la energía cerebral, necesaria para la restauración de sus potenciales de membrana plasmática. El transportador GLUT-3 de alta afinidad, que solamente se expresa en las neuronas, garantiza el aporte de una cantidad elevada de glucosa relativamente estable.

Una fracción pequeña del acetil-CoA mitocondrial en las neuronas se utiliza para la síntesis de *N*-acetil-L-aspartato (NAA), que alcanza una concentración de hasta 10 mmol/l en el cerebro. Más del 95% del NAA se localiza en las neuronas. Por lo tanto, la concentración de NAA, determinada mediante RM, se considera un marcador de la competencia metabólica de las neuronas cerebrales.

Se necesitan grandes cantidades de energía para mantener los potenciales de reposo de la membrana de las neuronas, que están sometidas a continuos (10-60 Hz) **ciclos de despolarización** conocidos como **potenciales de acción**. Para satisfacer estas demandas, más del 70% de la energía cerebral es producida y utilizada por las neuronas.

Estructuras de la neuroglía

Los astrocitos y los oligodendrocitos son componentes de la neuroglía

En la sustancia gris, o corteza cerebral, se encuentran los astrocitos protoplasmáticos, que poseen una serie de prolongaciones que rodean las células endoteliales y ayudan, de esta manera, a «filtrar» materiales desde la sangre, y otra serie de prolongaciones que rodean las neuronas y que permiten el paso de sustancias «alimenticias» seleccionadas y extraídas de la sangre hasta las neuronas.

En la sustancia blanca, los astrocitos tienen un aspecto más fibroso y su función es más estructural. En casos de lesiones del SNC, los astrocitos pueden tener una función muy importante en la reacción a la lesión, sintetizando grandes cantidades de **proteína acídica fibrilar glial (GFAP)**. Esto representa el equivalente celular del tejido cicatricial y se observa en enfermedades como la **esclerosis múltiple**, en la que es el principal constituyente de las placas características. En el SNP no existen astrocitos.

Los **oligodendrocitos** del SNC pueden envolver hasta 20 axones, formando la vaina de mielina que aísla estas prolongaciones neuronales y evita los cortocircuitos entre las neuronas. En los nódulos de Ranvier se observa una intensa actividad mitocondrial oligodendrocítica correspondiente con las zonas de despolarización del axón subyacente. En el SNP, las células de Schwann forman la mielina y rodean solamente un axón.

Transmisión sináptica

Una característica química única del cerebro es la altísima densidad de sinapsis entre diferentes neuronas

Así pues, una neurohormona de acción local es liberada por un axón sobre muchos otros somas celulares. En el extremo receptor, un cuerpo celular determinado recibe una miríada de productos celulares a través de un árbol dendrítico profusamente ramificado; cada rama puede estar llena de **sinapsis**. El «neurotransmisor» (neurohormona) es liberado desde las terminales nerviosas del axón de la primera neurona hacia la dendrita de la segunda neurona o de una célula no neuronal. Su acción está mediada por un **receptor** del neurotransmisor en la célula correspondiente. Hay dos grupos de receptores de neurotransmisores: metabotrópicos e inotrópicos. La unión de un neurotransmisor a un receptor metabotrópico (p. ej., muscarínico, receptor de glutamato metabotrópico [mGluR]) activa a un **segundo mensajero**, como un nucleótido cíclico, que puede estimular la fosforilación proteica. Normalmente, las **proteínas G** se encuentran inmediatamente a continuación del receptor del neurotransmisor que atraviesa la membrana celular, y actúan «acoplado» el primer mensajero (p. ej., la noradrenalina) con el segundo mensajero (p. ej., el AMP cíclico [AMPC]) (v. [cap. 25](#)). Otros receptores de neurotransmisores están acoplados a **canales iónicos** (p. ej., nicotínico, NMDA). La unión de agonistas de los neurotransmisores abre los canales para el Na^+ , de modo que se produce un flujo de entrada de sodio hacia el interior de las células postsinápticas evocando su despolarización (potencial de acción) y un flujo de entrada de Ca^{2+} . Esto conlleva la fusión de vesículas sinápticas cargadas con neurotransmisor con la membrana postsináptica, desencadenando su liberación en cuantos. La fijación del neurotransmisor a sus receptores de la membrana postsináptica activa la reacción adecuada en la neurona receptora o en la célula diana (p. ej., células endocrinas, músculos).

Normalmente, los neurotransmisores son inactivados después de sus acciones postsinápticas en la célula diana. La hidrólisis de la acetilcolina en la hendidura sináptica por la acción de la acetilcolinesterasa ligada a la membrana plasmática es uno de los principales mecanismos. El neurotransmisor (glutamato) también puede ser captado de la hendidura sináptica por neuronas postsinápticas o astrocitos adyacentes, siendo posteriormente neutralizado intracelularmente. También puede ser recaptado por sus propias terminales presinápticas (como ocurre con las catecolaminas) para ser inactivadas por la monoamino oxidasa mitocondrial. El ejemplo mejor estudiado es el caso de la acetilcolinesterasa. Asimismo puede existir una regulación a nivel del segundo mensajero, como el AMPc, que se destruye por la fosfodiesterasa. Esta enzima es inhibida por la cafeína y otras metilxantinas y, en consecuencia, simula muchos de los efectos de la neurotransmisión adrenérgica.

La transmisión sináptica comprende el reciclaje de componentes de la membrana

Además de la liberación de una neurohormona específica, existe un amplio sistema de reciclaje de los constituyentes de la membrana que va asociado a este proceso. Las vesículas sinápticas poseen una concentración muy alta del neurotransmisor relevante que está rodeado por una membrana (v. [cap. 26](#)). Durante la liberación sináptica del neurotransmisor, la membrana de la vesícula sináptica (que contiene el neurotransmisor) se fusiona con la membrana presináptica. Este aumento de la masa total de la membrana es equilibrado por la invaginación de las superficies laterales de las terminaciones nerviosas, donde tiene lugar un encogimiento interno de la membrana por movimientos contráctiles de la proteína clatrina. El exceso de membrana sufre una forma de pinocitosis, mediante la cual es transportada de forma retrógrada hacia el soma neuronal, donde es digerida por los lisosomas.

Tipos de sinapsis

Debido a la gran cantidad de aferencias sinápticas de las neuronas, la suma algebraica final es una «decisión» en el cono axonal (zona del cuerpo celular donde se origina el axón) de transmitir o no el potencial de acción por el axón siguiendo una ley del todo o nada. Sin embargo, al margen de esta decisión, la aferencia de un neurotransmisor particular puede clasificarse como **excitadora** o **inhibidora**.

Además de las decisiones a corto plazo que conciernen a los potenciales de acción (v. [cap. 26](#)), existe una modulación a largo plazo del potencial de membrana en reposo, acercándolo (excitación) o alejándolo (inhibición) del potencial de membrana crítico, que es el valor del potencial de membrana que desencadenará un potencial de acción en el cono axonal. Muchos fármacos tienen un efecto modulador a largo plazo, además del efecto a corto plazo, lo que explica parcialmente su efecto adictivo; es lo que ocurre con el alcohol o los opiáceos. También se presentan efectos a largo plazo durante el tratamiento con varios fármacos (p. ej., los utilizados para combatir la depresión endógena) que a veces requieren semanas antes de que aparezcan sus efectos terapéuticos.

Transmisión colinérgica

La acetilcolina es el neurotransmisor mejor estudiado

La acetilcolina (ACh) se sintetiza en el compartimento citoplasmático de las terminaciones nerviosas colinérgicas a partir de acetyl-CoA y colina por medio de la **colina acetiltransferasa** (ChAT). El transportador de ACh vesicular específico (VAChT) carga las vesículas sinápticas de transmisor. Ambas proteínas se expresan exclusivamente en las neuronas colinérgicas. El acetyl-CoA se sintetiza a partir de piruvato procedente de la glucólisis, mientras que la colina es captada del compartimento extracelular mediante un sistema de captación de colina de alta afinidad impulsado por el potencial de membrana plasmática.

Como sistema modelo, este transmisor puede tener dos efectos distintos que dependen de su lugar de origen en el sistema nervioso (es decir, central o periférico). Los efectos originalmente demostrados

en los experimentos con **nicotina** son característicos de los receptores nicotínicos, mientras que los que se obtienen con **muscarina** caracterizan los receptores muscarínicos. La neurotransmisión nicotínica la ejercen motoneuronas que se localizan en el tronco encefálico y las astas anteriores del bulbo raquídeo. Otro grupo de neuronas colinérgicas localizadas en el tabique encefálico cumple diversas funciones cognitivas mediante la activación de receptores muscarínicos postsinápticos. Hay un complejo conjunto de agonistas y antagonistas asociados a las acciones regionales de la ACh (fig. 39.3). El antagonista clásico del efecto muscarínico es la **atropina** y el bloqueante mejor conocido de los receptores nicotínicos es la **α -bungarotoxina**, obtenida del veneno de serpiente. La síntesis de ACh y la competencia funcional de las neuronas colinérgicas depende en gran medida del aporte de acetyl-CoA por la **piruvato deshidrogenasa**. Varias encefalopatías causadas por deficiencias de ACh se acompañan de una inhibición/inactivación notable de esta enzima. La inhibición del flujo metabólico a través del paso de la piruvato deshidrogenasa sucede en varias patologías cerebrales, como la hipoxia, el déficit de tiamina pirofosfato, la lesión neuronal excitotóxica, la sobrecarga de aluminio o de zinc, la enfermedad de Alzheimer y los defectos hereditarios de esta enzima.

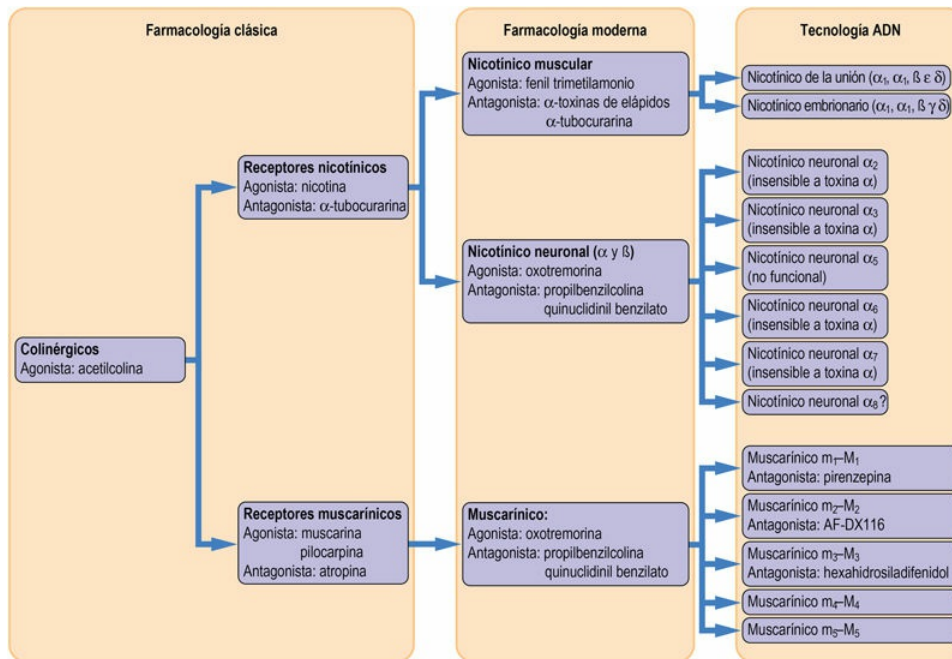


FIG. 39.3 Agonistas y antagonistas de la acetilcolina.
 Desarrollo de la nomenclatura que describe los agonistas y los antagonistas de las diferentes acciones centrales (neuronales) y periféricas (músculo) de la acetilcolina (ACh).

La demencia vascular y la **enfermedad de Alzheimer (EA)** son las patologías cerebrales neurodegenerativas más frecuentes en los seres humanos cuando envejecen. Las neuronas deterioradas por diversas señales neurotóxicas, como la hipoxia, la hipoglucemia o la excitotoxicidad del glutamato, activan una proteólisis aberrante de la proteína precursora del amiloide (APP), dando lugar a una producción excesiva del péptido β -amiloide (1-42). Aproximadamente el 30% de las neuronas y todos los astrocitos estimulados expresan un exceso de APP. Por lo tanto, se acumula preferentemente en ciertas regiones cerebrales responsables de la formación de la memoria y de funciones cognitivas. Su presencia en los cerebros de pacientes con EA puede visualizarse con el compuesto B de Pittsburgh y con otros ligandos trazadores aplicando técnicas de PET/RM. Las neuronas que degeneran liberan varias proteínas estructurales, como los **péptidos tau**. Sus concentraciones aumentan en el LCR, de manera que constituyen un marcador diagnóstico para estas patologías. A pesar del aumento de la síntesis, las cifras de β -amiloide en el LCR disminuyen debido a su agregación facilitada y a la acumulación

intraneuronal.

En la EA, los oligómeros de β -amiloide (1-42), junto con otros factores neurotóxicos, provocan una disfunción de neuronas colinérgicas del tabique encefálico, generando pérdida progresiva de funciones cognitivas que desemboca en demencia. En estadios iniciales de la enfermedad, los inhibidores de la acetilcolinesterasa con propiedades agonistas del receptor M_2 mejoran las funciones cognitivas, pero no han servido para frenar la progresión de la enfermedad. Los antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA se emplean para reducir los efectos excitotóxicos derivados de la estimulación excesiva de este tipo de receptores.

En la **miastenia grave** se forman autoanticuerpos contra los receptores nicotínicos de la ACh. Sin embargo, al bloquear la hidrólisis de la ACh, por ejemplo mediante el fármaco edrofonio (que inhibe la acetilcolinesterasa), la concentración de ACh puede incrementarse eficazmente.

Las neuronas colinérgicas periféricas se localizan en los ganglios parasimpáticos e inervan todos los tejidos viscerales. Dilatan los vasos sanguíneos del tracto gastrointestinal y potencian la salivación y el peristaltismo. También constriñen las vías respiratorias, controlan la función cardíaca, contraen las pupilas y regulan la acomodación del cristalino, además de estimular el deseo sexual y la erección genital.

En la encefalopatía de **Wernicke-Korsakoff**, las actividades de complejos de piruvato deshidrogenasa y de cetoglutarato deshidrogenasa se inhiben por el déficit de su cofactor, la tiamina pirofosfato (v. [cap. 7](#)). Ello inhibe la síntesis de acetyl-CoA y su utilización en el ciclo de los ATC. Por lo tanto, aparece un déficit de energía general, no solo con un deterioro de las funciones cognitivas centrales, sino también de las funciones de las terminales motoras periféricas y de los músculos liso y estriado.



Conceptos clínicos

Varón de 25 años con diarrea y vómitos persistentes y pérdida de sensibilidad en LAS piernas

Un joven de 25 años de origen asiático (trabajador de la construcción inmigrante) fue ingresado en el servicio de urgencias hospitalario con vómitos persistentes, diarrea profusa, edemas y pérdida de sensibilidad en las piernas. No tenía antecedentes médicos importantes. Fue dado de alta tras un breve período de observación con un diagnóstico de molestias gastrointestinales y se le dieron una serie de recomendaciones dietéticas. Al cabo de 4 días volvió al servicio de urgencias con intensificación de la disnea y posteriormente entró en shock. Su presión arterial era de 60/40 mmHg. Estaba hipotérmico (33 °C) y presentaba fibrilación auricular, edemas intensos y anuria. No mostraba cambios en la radiografía de tórax. La TC del abdomen mostraba un leve edema pancreático. La laparotomía exploradora no aportó nada concluyente. En las pruebas analíticas presentaba una acidosis láctica grave (pH sanguíneo de 6,90, ácido láctico, 20 mmol/l). No se detectó la presencia de etanol, metanol, acetona ni de ninguna droga. El paciente falleció 12 horas después de su ingreso sin un diagnóstico definitivo.

Las pruebas *postmortem* en las muestras de sangre recogidas revelaron una concentración extremadamente baja de tiamina en su sangre. Más tarde se comprobó que la mayoría de sus compañeros asiáticos de su mismo lugar de trabajo presentaban una deficiencia asintomática de tiamina.

Este cuadro probablemente se debió a una dieta frugal basada en arroz refinado sin suplementos de nutrientes esenciales. En los países desarrollados, los grupos con alto riesgo de déficit de tiamina son los alcohólicos, los drogadictos y las personas ancianas/discapacitadas con bajos ingresos (v. cap. 7).

Transmisión catecolaminérgica

Las catecolaminas **adrenalina** y **noradrenalina** se sintetizan a partir de L-tirosina en una secuencia de reacciones catalizadas por la tirosina hidroxilasa, seguidamente por la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos (AADC) y posteriormente por la dopamina β-hidroxilasa y la feniletanolamina-N-metil transferasa, dando lugar a dopamina,

noradrenalina y adrenalina, respectivamente. La dopamina es un precursor de la adrenalina y la noradrenalina (v. [cap. 26](#)).

La **dopamina** es un transmisor en las neuronas dopaminérgicas ubicadas en varias zonas cerebrales, como la sustancia negra, implicadas en el aprendizaje basado en la recompensa, la regulación del estado de ánimo, la atención y la liberación de prolactina a través de diferentes clases de receptores dopaminérgicos (D_{1-5}). Los trastornos en el metabolismo de la dopamina se asocian con diversas patologías del SNC, como **la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el síndrome de las piernas inquietas**. Para superar las deficiencias de dopamina en algunas de estas enfermedades se administra L-DOPA, su precursor, ya que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. La dopamina se administra en **el shock y la insuficiencia cardíaca** para incrementar el gasto cardíaco y aumentar la presión arterial y el filtrado renal. Varios fármacos, como **anfetaminas, cocaína y nicotina**, ejercen efectos sobre el comportamiento y adictivos a través de una estimulación excesiva de la liberación de dopamina, con el consiguiente aumento de la concentración de dopamina a nivel de la hendidura sináptica. También estimulan la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica en el cerebro.

La noradrenalina y la adrenalina son sintetizados en el cerebro y en los ganglios simpáticos periféricos por sus respectivos grupos de neuronas y actúan como neurotransmisores. Por el contrario, las catecolaminas liberadas a partir de las células enterocromafines hacia la circulación ejercen efectos endocrinos. En el cerebro ejercen funciones reguladoras en procesos de toma de decisiones. En la periferia aumentan la presión arterial (provocan vasoconstricción y aumentan la frecuencia y la fuerza de contracción del músculo cardíaco), provocan broncodilatación y dilatación de la pupila, inhiben el peristaltismo, aumentan la sudoración y la secreción de renina, y promueven la eyaculación. **Sus acciones están mediadas a través de dos receptores independientes: receptores α -adrenérgicos, bloqueados por fentolamina, y receptores β -adrenérgicos, bloqueados por propranolol**. Este último fármaco lo

utilizan con frecuencia los cardiólogos (muchos otros β -bloqueantes son los principales fármacos para el tratamiento de las cardiopatías coronarias), aunque los neurólogos también lo usan como parte del tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Numerosos efectos adrenérgicos están mediados por el AMPc (v. [cap. 26](#)).

La acción de las catecolaminas finaliza mediante su recaptación y degradación a aldehídos por **monoaminoxidasas** mitocondriales y la metilación subsiguiente por la **catecol-O-metiltransferasa** a ácidos homovanílico o vanililmandélico, que se excretan por la orina. El exceso de estos compuestos en la orina puede indicar la presencia de un tumor de la médula suprarrenal, un **feocromocitoma**.

Glutamato: transmisión glutamatérgica

Entre el 50% y el 80% de la población neuronal es glutamatérgica, dependiendo de la región cerebral

La concentración media de L-glutamato en el cerebro oscila en torno a 5-10 mmol/l. Se sintetiza a partir de α -cetoglutarato por la glutamato deshidrogenasa y aminotransferasas, o a partir de glutamina por la glutaminasa activada por fosfato. El complejo L-glutamato/glutamato-zinc es captado por vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas presinápticas glutamatérgicas, donde alcanza concentraciones que superan los 100 mmol/l. El glutamato-zinc es liberado con la despolarización, alcanzando transitoriamente concentraciones muy altas en las hendiduras sinápticas. Su unión a diferentes clases de receptores, como el NMDA (el principal), provoca la despolarización/activación de las neuronas receptoras postsinápticas. La estimulación de los receptores glutamatérgicos está sometida a numerosos mecanismos reguladores que desempeñan un cometido importante en la plasticidad sináptica, en la denominada **potenciación a largo plazo**. Este fenómeno tiene lugar en el hipocampo y en diferentes regiones de la corteza cerebral y está implicado en el aprendizaje, la formación de la memoria y otras funciones cognitivas.

El glutamato es recaptado rápidamente desde el espacio sináptico

por transportadores específicos que se expresan fundamentalmente en las células astrogliales adyacentes, donde la glutamina sintetasa convierte el glutamato en glutamina, la cual es transportada posteriormente de vuelta a las neuronas glutamatérgicas.

Una liberación excesiva de glutamato o un trastorno de su recaptación, que puede tener lugar en la isquemia, la hipoglucemia o la exposición a xenobióticos neurotóxicos, entre otras situaciones, puede provocar una acumulación excesiva en el espacio sináptico extracelular. Esto provoca a su vez una despolarización prolongada de las células postsinápticas, aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular, de oxígeno libre y de nitrosil, y la síntesis de radicales de ácidos grasos. En consecuencia, se producen lesiones funcionales y estructurales excitotóxicas. La **epilepsia** es el cuadro patológico causado por una liberación excesiva de glutamato por neuronas glutamatérgicas estimuladas patológicamente y/o por una deficiencia de transmisión GABAérgica inhibitoria (v. más adelante). El zinc, liberado conjuntamente con el glutamato, también es captado por neuronas postsinápticas a través de varias entidades de transporte (canales de calcio dependientes de voltaje, ZnT1). Una acumulación excesiva de zinc en procesos neurodegenerativos puede inhibir numerosas enzimas productoras de energía (complejos de piruvato y cetoglutarato deshidrogenasa, aconitasa, isocitrato deshidrogenasa, complejo I de la cadena respiratoria y otras), agravando la excitotoxicidad del glutamato.

Ácido γ -aminobutírico (GABA): transmisión GABAérgica

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro

El efecto inhibitorio del GABA en las neuronas postsinápticas se debe a su unión a receptores GABA_A específicos. La concentración de GABA se mantiene en el intervalo de 4-6 mmol/l. Es el ligando para los canales de cloruro dependientes de ligando. Al unirse el GABA, su

apertura provoca un flujo de iones cloruro (Cl^-) hacia la neurona, hiperpolarizándola e inhibiendo la función del transmisor. El GABA se sintetiza por la L-glutamato descarboxilasa presente en el citoplasma de las neuronas GABAérgicas. La acción del GABA finaliza principalmente mediante su recaptación por terminales presinápticas a través de un transportador de GABA de alta afinidad. Posteriormente puede ser cargado de nuevo en vesículas o metabolizarse hasta succinato, un intermediario del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Varios agonistas del receptor GABA_A e inhibidores de la captación de GABA o de la GABA transaminasa se usan como sedantes, tranquilizantes o ansiolíticos. Los grupos más frecuentes son los **barbitúricos, las benzodiazepinas, el hidrato de cloral y el valproato**. El etanol también actúa como agonista del receptor GABA_A .

Canales iónicos

Incluso en reposo, las neuronas están trabajando para bombear iones en contra de gradientes iónicos

La neurona «en reposo» está bombeando continuamente iones sodio hacia el exterior de la célula e iones potasio hacia el interior, a través de bombas iónicas. Durante un potencial de acción tiene lugar una inversión momentánea de estos movimientos iónicos, de manera que el sodio entra en la célula y el potasio sale de ella, despolarizando eficazmente la membrana en reposo (v. [cap. 26](#)). Puede haber mutaciones de los canales de sodio en zonas diferentes, dando lugar a **parálisis periódica hiperpotasémica**. El ion cloruro, de carga negativa, se mueve a través de canales diferentes que intervienen en procesos patológicos concretos, como la **miotonia**.

Los iones calcio desempeñan un papel importante en la sincronización de la actividad neuronal

El movimiento de los iones calcio dentro de la célula representa a menudo un «desencadenante» para que las células sincronicen una actividad determinada, como la liberación de un neurotransmisor en la sinapsis; se ha comprobado que esta sincronización de movimientos cumple una importante función en el retículo sarcoplásmico del músculo (v. [cap. 37](#)). En el SNC, el **síndrome de Lambert-Eaton** es una enfermedad que afecta predominantemente al subtipo P/Q de los canales de calcio y es un ejemplo de **mimetismo molecular**. Un paciente puede tener un carcinoma microcelular bronquial primario; el sistema inmunitario responde fabricando anticuerpos contra estas células malignas. Sin embargo, estas células y el canal de calcio poseen un epítipo común. El efecto es que la respuesta inmunitaria bloquea la liberación del neurotransmisor en la parte presináptica. Es parecido a lo que ocurre en la **miastenia grave**, con la importante salvedad de que en la miastenia grave el bloqueo es postsináptico.

Merece la pena señalar también que el bloqueo de la liberación

presináptica de neurotransmisor puede explotarse provechosamente para la aplicación terapéutica de la **toxina botulínica** (una proteína obtenida a partir de bacterias anaerobias), que contiene enzimas que hidrolizan a las proteínas presinápticas implicadas en la liberación de neurotransmisores. Esta toxina se administra en casos especiales de espasticidad, como **tortícolis**, para suprimir contracturas exageradas de los músculos del cuello que dan lugar a un giro crónico de la cabeza hacia un lado, desencadenando dolor y tensión muscular si no se tratan.



Conceptos clínicos

Varón de 18 años con debilidad de brazos y piernas: parálisis periódica familiar

Un joven de 18 años se despertó durante la noche con debilidad intensa en los músculos proximales de los brazos y las piernas. Antes de acostarse había ingerido una comida de pasta y dulces. Su padre y su hermano habían padecido un problema semejante. Ingresó en la sala de urgencias del hospital local con debilidad hipotónica de las extremidades y disminución de los reflejos tendinosos. La concentración de potasio en el suero era ligeramente baja (2,9 mmol/l; normal, 3,5-5,5). Al día siguiente se había recuperado completamente, y el potasio del suero había subido espontáneamente hasta los valores normales. Una inyección de glucosa intravenosa provocó otra crisis posterior de parálisis, quedando de este modo confirmado el diagnóstico de parálisis periódica familiar.

Comentario

La parálisis periódica hipopotasémica se hereda como un rasgo dominante mendeliano y se debe a una mutación en el gen que codifica al **canal de calcio de tipo L**. Las enfermedades genéticas que afectan a la función del canal iónico se conocen como **canalopatías** (v. también cap. 4).

Este trastorno tiene dos variantes, hipopotasémica e hiperpotasémica. Diferentes lesiones moleculares en localizaciones

diferentes de los poros de los canales de sodio pueden dar lugar a parálisis periódica hiperpotasémica. Como sugiere su nombre, el paciente padece una debilidad muscular intermitente durante los períodos en los que está aumentada la concentración sérica de potasio. Esto se debe a un desequilibrio de movimientos catiónicos en los que el sodio entra en la célula y el potasio la abandona. En estos pacientes, el flujo anormal de sodio hacia el músculo no está regulado correctamente con el contraflujo de iones potasio.



Conceptos clínicos

Mujer con visión borrosa progresiva, disfagia y debilidad de las extremidades: botulismo

Veinticuatro horas después de haber ingerido una conserva casera de verduras, una mujer joven y sana sufre un cuadro progresivo de visión borrosa, vómitos intensos, disfagia y debilidad avanzada de las extremidades que se inició en los hombros. Su médico la ingresa en el hospital, donde los estudios electrofisiológicos confirmaron el diagnóstico clínico de botulismo. Inmediatamente se le administra antisuero trivalente confeccionado a partir de toxina inactivada que, junto con ventilación asistida, consigue que la paciente se recupere en pocas semanas.

Comentario

Las verduras contenían la exotoxina del microorganismo anaerobio *Clostridium botulinum*, que no se destruyó durante el proceso de conservación. La toxina hidroliza las proteínas presinápticas que participan en la liberación de neurotransmisores, y por esto el bloqueo es semejante a la lesión funcional del síndrome miasténico de Lambert-Eaton; sin embargo, en el botulismo el bloqueo puede ser mortal, especialmente en el nervio frénico, que es un nervio esencial para el movimiento respiratorio pulmonar correcto.

Mecanismo de la visión

El mecanismo mediante el cual el ojo humano puede detectar un fotón de luz proporciona un ejemplo magnífico de los procesos químicos que subyacen en la función neuronal

El mecanismo de la visión supone la captación de los fotones y el efecto transductor, mediante el cual la energía luminosa se convierte en una forma de energía química que se transforma a su vez en un potencial de acción en las neuronas ganglionares de la retina. Existen numerosos intermediarios aún desconocidos, pero la hipótesis es que la **rodopsina**, una proteína receptora, está acoplada a una proteína G. Existen varias homologías de secuencia entre la rodopsina y los receptores β -adrenérgicos y con el receptor muscarínico de la ACh. Los pasos principales tienen lugar en el orden siguiente (fig. 39.4):

- El *cis*-retinal se convierte en *trans*-retinal.
- La rodopsina se activa.
- Desciende la concentración de GMPc.
- La entrada de Na^+ en la célula se bloquea.
- Los bastones de la retina se hiperpolarizan.
- Se libera glutamato (o aspartato).
- Un potencial de acción despolariza la célula bipolar adyacente.
- Esto despolariza la neurona ganglionar asociada, enviando un potencial de acción fuera del ojo.

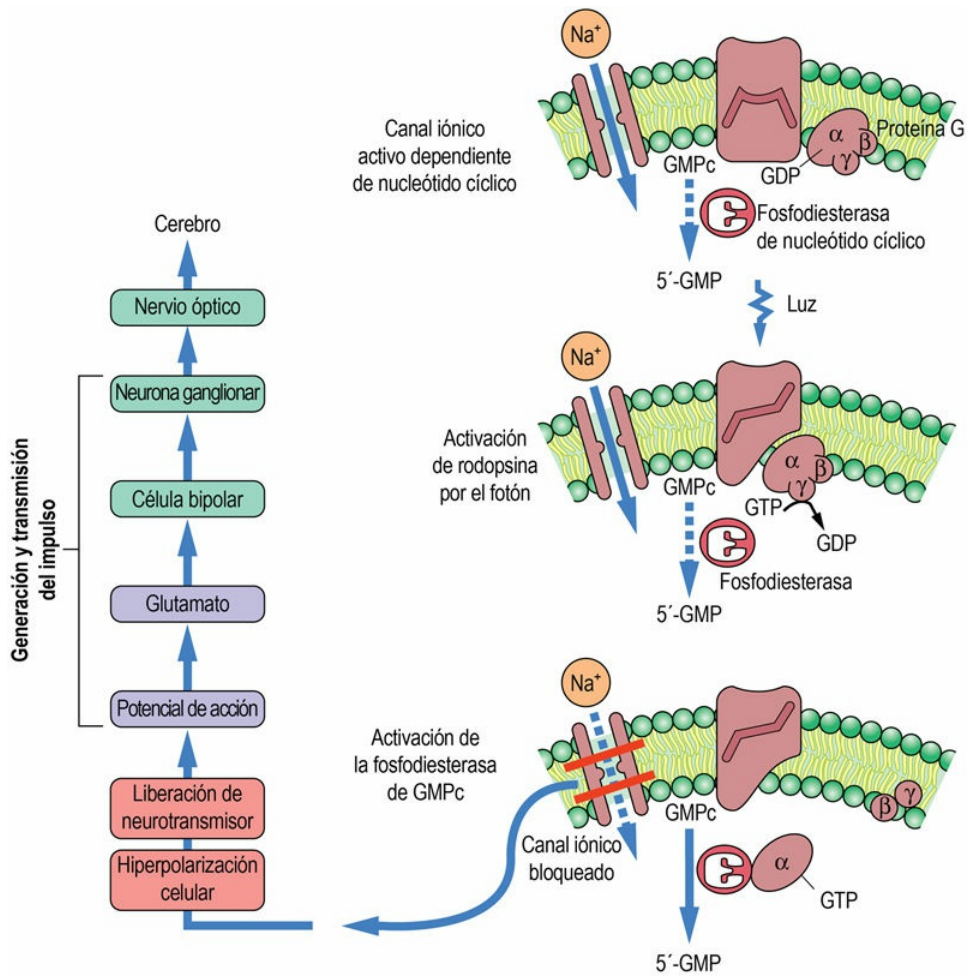


FIG. 39.4 Mecanismo de la visión.

Los fotones de luz activan la rodopsina mediante su acoplamiento con la proteína G en los bastones. La GMPC fosfodiesterasa se activa e hidroliza el GMPC (segundo mensajero), bloqueando consecuentemente la entrada de sodio y causando la hiperpolarización de la célula. Compárense la química de la vitamina A con las actividades de los receptores acoplados a proteínas G. Las líneas de puntos indican un proceso inactivo.

Aprendizaje activo

1. Las proteínas G se utilizan como «acopladores» entre el primer mensajero extracelular y el segundo mensajero intracelular. Comentar algunos de los diferentes cometidos para los que las proteínas G se han adaptado en varios tipos de células.
2. Las mitocondrias tienen una función importante para

los requerimientos metabólicos de la actividad eléctrica en los nódulos de Ranvier a todo lo largo de la considerable longitud del axón. Comentar la importancia de los dos motores moleculares implicados en el reciclaje de las mitocondrias necesarias para mantener esta función.

3. El cloruro es un anión importante que forma parte de los complejos movimientos iónicos, junto con cationes como el sodio y el potasio durante la despolarización. Comentar las consecuencias de las anomalías congénitas en el transporte de cloruro.
4. Describir las reacciones que ocurren en el proceso de la visión.
5. Proporcionar un ejemplo de mimetismo molecular.

Resumen

- El sistema nervioso contiene numerosos tipos celulares diferentes que forman compartimentos estructurales, metabólicos y funcionales diferentes pero estrechamente relacionados.
- La especialización de funciones del sistema nervioso se asegura por la expresión y la compartimentalización estricta de proteínas, metabolitos y compuestos de señalización específicos en diferentes *loci* celulares.
- La neurotransmisión es una función básica del sistema nervioso. Los neurotransmisores en el cerebro son sintetizados y liberados a las hendiduras sinápticas desde las terminaciones axónicas de grupos específicos de neuronas (glutamatérgicas, GABAérgicas, catecolaminérgicas, colinérgicas, etc.).
- El transporte axonal anterógrado y retrógrado garantiza los movimientos bidireccionales de orgánulos y proteínas manteniendo la señalización y la integridad intraneuronal.
- Para mantener la neurotransmisión se necesitan grandes cantidades de energía, lo que se garantiza mediante un transporte eficaz de glucosa a través de la barrera hematoencefálica y tasas altas de glucólisis y del ciclo de los ácidos tricarbónicos.
- Las neuronas reciben un apoyo metabólico de las células astrogiales y microgliales, así como apoyo estructural de las células oligodendrogiales.
- La barrera hematoencefálica tiene orígenes anatómicos diversos y no es absoluta, sino relativa (específicamente se basa en el tamaño de las moléculas transferidas). También existen proteínas de origen intratecal, como anticuerpos, que se producen en ciertas circunstancias patológicas por parte de linfocitos infiltrantes.

Lecturas recomendadas

- Barry DM, Millecamps S, Julien JP, et al. New movements in neurofilament transport, turnover and disease. *Experimental Cell Research*. 2007;313:2110–2120.
- Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*. 2013;12:92–104.
- Bos JL, Rehmann H, Wittinghofer A. GEFs and GAPs: Critical elements in the control of small G proteins. *Cell*. 2007;129:865–877.
- Cannon SC. Physiologic principles underlying ion channelopathies. *Neurotherapeutics*. 2007;4:174–183.
- de Leon MJ, Mosconi L, Blennow K, et al. Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1097:114–145.
- George DR, Whitehouse PJ, D'Alton S, et al. Through the amyloid gateway. *Lancet*. 2012;380:1986–1987.
- Honig LS. Translational research in neurology: Dementia. *Archives of Neurology*. 2012;69:969–977.
- Stein-Streilein J, Taylor AW. An eye's view of T regulatory cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;81:593–598.

Abreviaturas

ACh Acetilcolina

AMPA Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

APP Proteína precursora de amiloide

ATC Ciclo de ácidos tricarboxílicos

BHE Barrera hematoencefálica

CTE Cadena de transporte de electrones

ChAT Colina acetiltransferasa

GABA Ácido γ -aminobutírico

GFAP Proteína ácida fibrilar glial

IgG Inmunoglobulina G

LCR Líquido cefalorraquídeo

NAA *N*-acetil-*L*-aspartato

NMDA *N*-metil-*D*-aspartato

PET/RM Tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética

SNC Sistema nervioso central

SNP Sistema nervioso periférico

VAcHT Transportador vesicular de acetilcolina

SECCIÓN 8

Sangre e inmunidad. Bioquímica clínica

Capítulo 40: Sangre y proteínas plasmáticas

Capítulo 41: Hemostasia y trombosis

Capítulo 42: Estrés oxidativo e inflamación

Capítulo 43: Respuesta inmunitaria: inmunidad innata y adaptativa

CAPÍTULO 40

Sangre y proteínas plasmáticas

Marek H. Dominiczak

Resumen

En este capítulo describimos la sangre como un material de muestra para la realización de pruebas bioquímicas. También se mencionan las proteínas presentes en el plasma, y en particular las proteínas de transporte, así como los mecanismos de la reacción de fase aguda y los cambios en las pruebas de laboratorio asociados a este fenómeno.

Palabras clave

Célula madre pluripotencial

Hematopoyesis

Inmunoglobulinas

Proteínas plasmáticas

Reacción de fase aguda

Sangre como material de muestra

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Describir los principales componentes de la sangre.
- Explicar la diferencia entre plasma y suero.
- Definir los cometidos de las proteínas plasmáticas y su clasificación general.
- Identificar enfermedades asociadas con la deficiencia de proteínas específicas.
- Describir la estructura y la función de las inmunoglobulinas.

- Explicar el significado patológico de las gammapatías monoclonales.
 - Definir la respuesta de fase aguda y el cambio inducido en las concentraciones de las proteínas plasmáticas circulantes.
 - Comprender el concepto de biomarcador.
-

Introducción

El plasma es una «ventana» importante del metabolismo

La sangre distribuye nutrientes esenciales para los tejidos y elimina productos de desecho. También sirve de ruta de comunicación y para señales de rango largo, transportando, por ejemplo, hormonas desde sus lugares de secreción hacia sus tejidos diana. La sangre es una suspensión de elementos celulares en una solución que contiene una amplia gama de moléculas, desde metabolitos de peso molecular pequeño hasta proteínas grandes con múltiples subunidades. Existen varias clases de elementos celulares. Los componentes de la sangre participan en la defensa del cuerpo contra agresiones externas, en la cicatrización de heridas y en la reparación de tejidos lesionados. Además, la sangre puede analizarse fácilmente y es, con mucho, el material más frecuente para la realización de pruebas bioquímicas. La mayoría de las pruebas diagnósticas de laboratorio de bioquímica, hematología e inmunología se realizan en muestras de sangre, plasma o suero.

Para las determinaciones químicas se necesita suero o plasma

Los elementos formes de la sangre están suspendidos en una disolución acuosa que se denomina plasma. El plasma es el sobrenadante obtenido tras la centrifugación de una muestra de sangre que se ha recogido en un tubo que contiene un **anticoagulante**. En la práctica de laboratorio se utilizan varios anticoagulantes, siendo los más frecuentes el heparinato de litio y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). El heparinato evita la coagulación uniéndose a la trombina. El EDTA y el citrato fijan Ca^{2+} y Mg^{2+} , bloqueando de este modo la acción de las enzimas dependientes del calcio y el magnesio que participan en la cascada de la coagulación (v. [cap. 41](#)). El citrato se utiliza como anticoagulante para las pruebas de coagulación y también cuando se obtiene sangre para una transfusión.

El fluoruro potásico inhibe la glucólisis y se utiliza en muestras obtenidas para medir la glucosa en plasma.

El **suero** es el sobrenadante obtenido si a una muestra de sangre se le permite coagular espontáneamente. Durante la coagulación, el fibrinógeno se convierte en fibrina. Por tanto, una diferencia importante entre el plasma y el suero es la **ausencia de fibrinógeno** en el suero.

A lo largo de todo este libro, cuando describimos los mecanismos fisiológicos o patológicos hacemos mención al plasma; por ejemplo, diremos que «la albúmina se une a muchos fármacos presentes en el *plasma*». Podemos hacer mención al suero cuando nos referimos específicamente a los resultados de pruebas de laboratorio efectuadas en el suero; por ejemplo, podemos decir que «la albúmina *sérica* de un paciente era de 40 mg/dl».

Los laboratorios clínicos realizan una gran cantidad de análisis bioquímicos en líquidos corporales para responder a cuestiones clínicas concretas

La mayoría de las muestras recibidas por el laboratorio son muestras de sangre y orina. Algunas determinaciones se efectúan en sangre total, pero los análisis séricos y plasmáticos son los preferidos para la mayoría de los análisis de metabolitos e iones. El proceso, desde la solicitud de un análisis hasta la recepción del resultado, supone numerosos pasos. A lo largo de todo el proceso se realizan comprobaciones constantes y se garantiza la calidad para asegurarse de que los resultados son válidos, tanto desde el punto de vista analítico como clínico.

Los laboratorios hospitalarios cuentan con instrumentos automatizados, tecnologías robóticas y de información

Un laboratorio en un hospital grande puede realizar fácilmente varios millones de pruebas cada año.

La aplicación de estas tecnologías permite que los laboratorios clínicos realicen una gran cantidad de análisis, individualizando o

modificando los perfiles de las pruebas solicitadas, así como priorizando las pruebas solicitadas de forma urgente (v. [Apéndice 1](#)).

Elementos formes de la sangre

Hematopoyesis

La fase inicial de la hematopoyesis (hemopoyesis primitiva) durante el desarrollo embrionario comienza en el saco vitelino. Más tarde, la hemopoyesis definitiva tiene lugar en una localización periaórtica conocida como aorta-gónada-mesonefros, posteriormente en la placenta, el hígado fetal y, tras el alumbramiento, fundamentalmente en la médula ósea. Todos los elementos formes de la sangre tienen un precursor común: la **célula madre hematopoyética**. Estas células migran hacia las localizaciones de la hemopoyesis y residen en nichos en la médula ósea, que son microentornos que regulan a estas células. Los nichos de células madre en la médula ósea suelen localizarse en la zona de hueso trabecular en el endostio (es decir, una interfase entre la médula ósea y el hueso; v. [cap. 38](#)). Además de las células madre hematopoyéticas y otros tipos de células progenitoras, el nicho contiene células del estroma mesenquimales, macrófagos, células nerviosas simpáticas y células endoteliales. Los osteoblastos están en la vecindad. También están próximos los sinusoides de la médula ósea. El nicho proporciona un entorno complejo de citocinas y factores de crecimiento que regulan a las células madre. También tienen lugar interacciones con los osteoblastos y parece que estos últimos influyen en el desarrollo de los denominados progenitores restringidos, que son células que desarrollan su descendencia a partir de la célula madre. En la [figura 40.1](#) se muestran las vías principales para la hematopoyesis, desde las células madre pluripotenciales a través de las células progenitoras comunes y hacia los linajes encaminados hacia tipos celulares concretos. Hay tres componentes celulares principales circulando en el torrente sanguíneo: **glóbulos rojos (eritrocitos)**, **glóbulos blancos (leucocitos)** y **plaquetas (trombocitos)**.

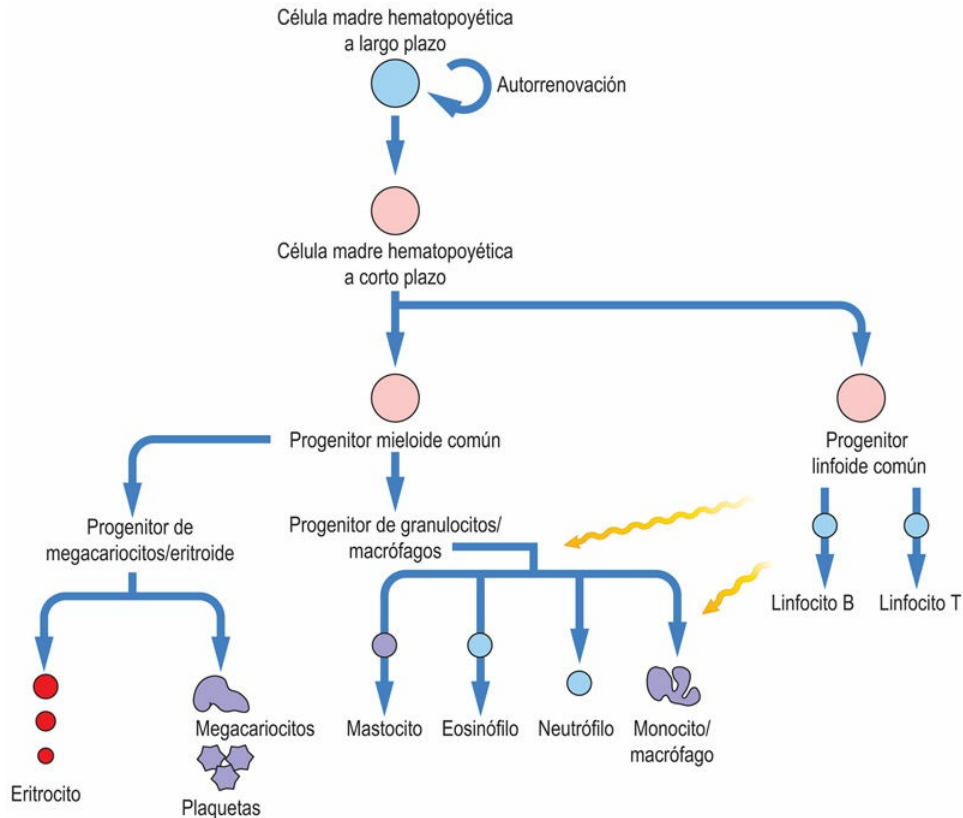


FIG. 40.1 Visión general de la hematopoyesis.

La figura muestra las principales vías de la hematopoyesis, desde la célula madre pluripotencial, a través de las células progenitoras comunes, hasta los linajes encaminados a diferentes tipos de células. A largo plazo, la célula madre hematopoyética posee la capacidad de autorrenovación, proporcionando una población de estas células indiferenciadas. Por motivos de claridad hemos omitido las células precursoras corriente abajo encaminadas hacia la formación de progenitores eritroides/megacariocitos, progenitores de granulocitos/macrófagos y células progenitoras linfoides comunes. Remitimos al lector a los libros de texto de hematología para más detalles. Basado en Orkin et al. (v. Lecturas recomendadas).

Los eritrocitos no poseen núcleo ni orgánulos intracelulares

Los eritrocitos son remanentes celulares que contienen proteínas específicas e iones, que pueden estar presentes en grandes concentraciones. Son el producto final de la eritropoyesis en la médula ósea, que está bajo el control de la eritropoyetina producida por el riñón (fig. 40.2). La hemoglobina se sintetiza en las células precursoras

de los eritrocitos (eritroblastos y reticulocitos) bajo un estricto control dictado por la concentración de hemo (v. [cap. 34](#)). Las funciones principales de los eritrocitos son el transporte de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono e iones hidrógeno (v. [caps. 5 y 25](#)). Los eritrocitos no son capaces de sintetizar ni reparar proteínas; en consecuencia, tienen una vida útil finita de aproximadamente 120 días antes de ser atrapados y destruidos en el bazo.

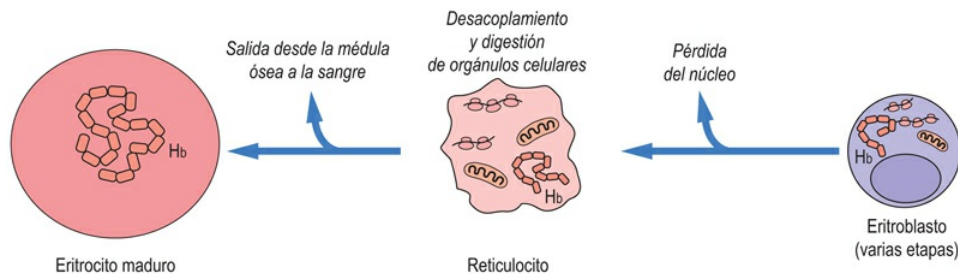


FIG. 40.2 Esquema simplificado de la formación de los eritrocitos.

En un día normal se forman 10^{11} eritrocitos. La hemoglobina se sintetiza en el eritrocito y el reticulocito antes de la pérdida de los ribosomas y las mitocondrias. La presencia de un aumento en el número de reticulocitos en la sangre indica normalmente una estimulación de la hematopoyesis.

Los leucocitos protegen al organismo de las infecciones

La mayoría de leucocitos se producen en la médula ósea; algunos se producen en el timo y otros maduran en varios tejidos diferentes ([fig. 40.3](#); v. [cap. 43](#)). Los leucocitos controlan su propio desarrollo segregando señales peptídicas que, posteriormente, actúan sobre las células madre de la médula ósea. Los leucocitos tienen la capacidad de migrar fuera del torrente sanguíneo hacia los tejidos circundantes.


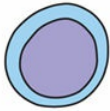
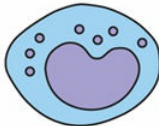
Grupo de los leucocitos	Subgrupo	Función
Granulocitos 	Neutrófilos	Dstrucción de organismos pequeños
	Basófilos	Secreción de histamina, mediación de la respuesta inflamatoria y secreción de factor activador de las plaquetas
	Eosinófilos	Dstrucción de parásitos y participación en las reacciones alérgicas
Linfocitos 	Linfocitos B	Síntesis de anticuerpos
	Linfocitos T	Participación en la respuesta inmunitaria específica
Monocitos 	Macrófagos	Dstrucción de organismos invasores

FIG. 40.3 Leucocitos.

Clasificación y funciones de los leucocitos. Los linfocitos B maduros se conocen como células plasmáticas. Véase también [capítulo 43](#) y [tabla 43.1](#).

Los trombocitos son fragmentos derivados de los megacariocitos

Los megacariocitos residen en la médula ósea. Dan origen a las plaquetas y son esenciales en el proceso de coagulación de la sangre (v. [cap. 41](#)).

Proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas pueden clasificarse ampliamente en dos grupos: la **albúmina** y **globulinas** heterogéneas. El componente más importante de estas últimas son las **inmunoglobulinas** producidas por las células plasmáticas de la médula ósea.

La albúmina actúa como regulador osmótico y es una de las principales proteínas de transporte

La albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas que se encuentran en el plasma humano. Carece de actividad enzimática u hormonal conocida. Su peso molecular es de unos 66 kDa y tiene una naturaleza sumamente polar. A un pH de 7,4 es un anión con 20 cargas negativas por molécula; esto le proporciona una amplia capacidad de unión no selectiva a numerosos ligandos. También desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la presión osmótica coloidal del plasma. Su concentración normal es de 35-45 g/l, y su semivida es de unos 20 días.

La tasa de síntesis de albúmina (14-15 g/día) depende del estado nutricional y su velocidad de síntesis es vulnerable a un aporte inadecuado de aminoácidos. Aunque su concentración no refleja el estado nutricional a largo plazo, en los pacientes hospitalizados los cambios a corto plazo en su concentración suelen deberse sobre todo a cambios en la hidratación (v. [cap. 35](#)).

La albúmina no es esencial para la supervivencia humana y se ha descrito un defecto congénito raro en el que está completamente ausente (**analbúminemia**).

La albúmina transporta ácidos grasos, bilirrubina y fármacos

La albúmina se une (y por tanto solubiliza) a una amplia gama de moléculas hidrofóbicas, como los ácidos grasos de cadena larga, esteroides y varios componentes extraños (xenobióticos), entre los que

se incluyen fármacos y sus metabolitos. La molécula de albúmina posee numerosos lugares de fijación de ácidos grasos con afinidades variables.

Se une a la bilirrubina no conjugada (v. [cap. 34](#)) y a muchos fármacos, como salicilatos, barbitúricos, sulfamidas, penicilina y warfarina. Estas interacciones son débiles y, por lo tanto, las **moléculas unidas (ligandos) pueden** verse desplazadas por otras sustancias que compiten por el lugar de unión común.

Proteínas que transportan iones metálicos

Una serie de proteínas plasmáticas diferentes de la albúmina tienen la capacidad de unirse a otras moléculas con gran afinidad y especificidad. Esto ayuda a controlar la distribución de moléculas como hormonas esteroideas y su disponibilidad para los tejidos. La unión a proteínas también puede dar lugar a una sustancia tóxica menos nociva. En la [tabla 40.1](#) se muestran las proteínas de unión más importantes y sus ligandos.

Tabla 40.1

Proteínas de transporte y sus ligandos

Proteínas	Ligandos
Unión a cationes	
Albúmina	Cationes divalentes y trivalentes (p. ej., Cu^{2+} , Fe^{3+})
Ceruloplasmina	Cu^{2+}
Transferrina	Fe^{3+}
Unión a hormonas	
Globulina de unión a hormonas tiroideas (TBG)	Tiroxina (T4), triyodotironina (T3)
Globulina de unión al cortisol (CBG)	Cortisol
Globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG)	Andrógenos (testosterona), estrógenos (estradiol)
Unión a hemoglobina/protoporfirina	
Albúmina	Hemo, bilirrubina, biliverdina
Haptoglobina	Dímeros de hemoglobina

La transferrina transporta hierro

La unión de los iones férricos (Fe^{3+}) a la transferrina protege contra los efectos tóxicos de estos iones. Durante una reacción inflamatoria, el complejo hierro-transferrina es degradado por el sistema reticuloendotelial sin un incremento correspondiente en la síntesis de cualquiera de sus componentes; esto da lugar a bajas concentraciones plasmáticas de transferrina y hierro (v. [cap. 7](#)).

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro que se encuentra en la mayoría de células del organismo

La ferritina actúa como la reserva de hierro en el hígado y en la médula ósea. La concentración de ferritina en plasma es proporcional a la cantidad de hierro almacenado. La medición de ferritina en plasma es uno de los mejores marcadores de una deficiencia de hierro.

La ceruloplasmina es la principal proteína de transporte para el cobre

La ceruloplasmina transporta cobre desde el hígado a los tejidos periféricos y es esencial para la regulación de las reacciones de oxidorreducción, para el transporte y la utilización del hierro ([fig. 40.4](#); v. también [cap. 7](#)).

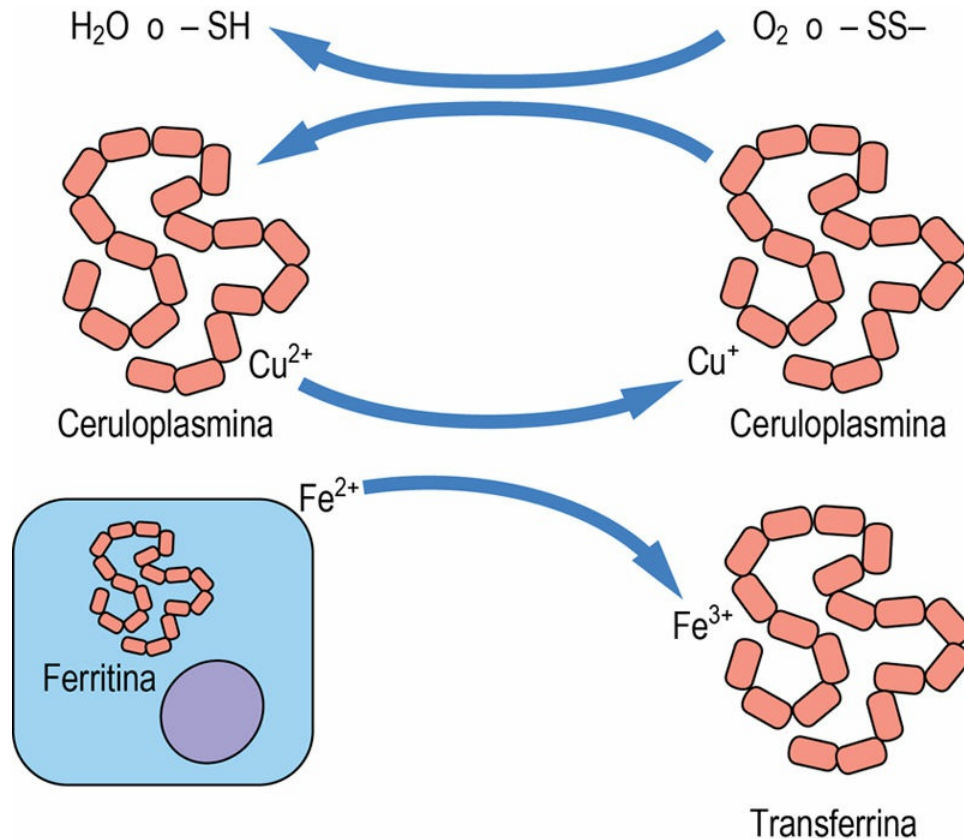


FIG. 40.4 Actividad ferroxidasa plasmática de la ceruloplasmina.

La oxidación del Fe^{2+} por la ceruloplasmina permite la unión y el transporte del hierro por la transferrina plasmática. El ion cúprico (Cu^{2+}) unido a la ceruloplasmina se regenera por reacción con el oxígeno o con grupos tiol oxidados.



Conceptos avanzados

Hemólisis y hemoglobina libre

Cuando los hematíes son hemolizados liberan hemoglobina al plasma; esta se disocia y forma dímeros que se fijan a la **haptoglobina**. En las células del hígado y del sistema reticuloendotelial, el complejo hemoglobina-haptoglobina es metabolizado más rápidamente que la haptoglobina sola. Si se produce una hemólisis excesiva, puede disminuir mucho la concentración plasmática de haptoglobina. De este modo, sirve de **marcador de hemólisis**. Si la hemoglobina se descompone en grupo

hemo y globina, el grupo hemo libre es fijado por la **hemopexina**. A diferencia de la haptoglobina, que es una proteína de fase aguda, la hemopexina no se ve afectada por la respuesta de fase aguda. El complejo hemo-hemopexina es captado por las células hepáticas, en las que el hierro se fija a la ferritina. Entre el grupo hemo oxidado y la albúmina puede formarse un tercer complejo, la **metahemalbúmina**. Estos mecanismos han evolucionado para permitir al organismo no solo evitar pérdidas importantes de hierro, sino también para formar complejos con el grupo hemo libre, que es tóxico para muchos tejidos.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son proteínas producidas en respuesta a sustancias extrañas (antígenos)

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) son secretadas por los linfocitos B (v. [cap. 43](#)). Tienen una especificidad definida para partículas extrañas que estimulan su síntesis. Sin embargo, no todas las sustancias extrañas que entran en el organismo pueden provocar esta respuesta, solo los llamados **inmunógenos**, mientras que cualquier sustancia que puede unirse a un anticuerpo se denomina **antígeno**. Las inmunoglobulinas forman un grupo excepcionalmente diverso de moléculas que reaccionan y reconocen a una amplia gama de estructuras antigénicas específicas (**epítomos**) y que dan lugar a una serie de efectos, cuyo resultado final es la eliminación del antígeno presentado. Algunas inmunoglobulinas tienen funciones efectoras adicionales; por ejemplo, la IgG interviene en la activación del complemento.



Conceptos clínicos

Joven de 14 años con dolor abdominal y hepatomegalia: enfermedad de Wilson

Una joven de 14 años ingresó en urgencias. Estaba icterica, con dolor

abdominal y hepatomegalia dolorosa. También presentaba somnolencia y asterixis (temblor aleteante) debido a una insuficiencia hepática aguda. La anamnesis reveló alteraciones de conducta, dificultad de movimientos en el pasado reciente y absentismo escolar. Su concentración de ceruloplasmina era de 0,05 g/l (intervalo normal, 0,16-0,47 g/l; 16-47 mg/dl), el cobre en suero era de 8 $\mu\text{mol/l}$ (intervalo normal, 10-22 $\mu\text{mol/l}$ [65-144 $\mu\text{g/dl}$]) y la excreción urinaria de cobre era de 4,2 $\mu\text{mol/24 h}$ (intervalo normal, 2-3,9 $\mu\text{mol/24 h}$ [13-25 $\mu\text{g/dl}$]). La biopsia hepática estableció el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Comentario

En la enfermedad de Wilson, una deficiencia de ceruloplasmina da lugar a una concentración baja de cobre en plasma. El defecto metabólico está en la excreción de cobre en la bilis y en su reabsorción en el riñón; el cobre se deposita entonces en el hígado, el cerebro y el riñón. Los síntomas hepáticos se presentan en pacientes jóvenes, y la cirrosis y los problemas neuropsiquiátricos se manifiestan a una edad más avanzada. La detección de bajas concentraciones plasmáticas de ceruloplasmina y cobre, el incremento en la excreción urinaria de cobre y las concentraciones notablemente aumentadas de cobre en el hígado confirman el diagnóstico.

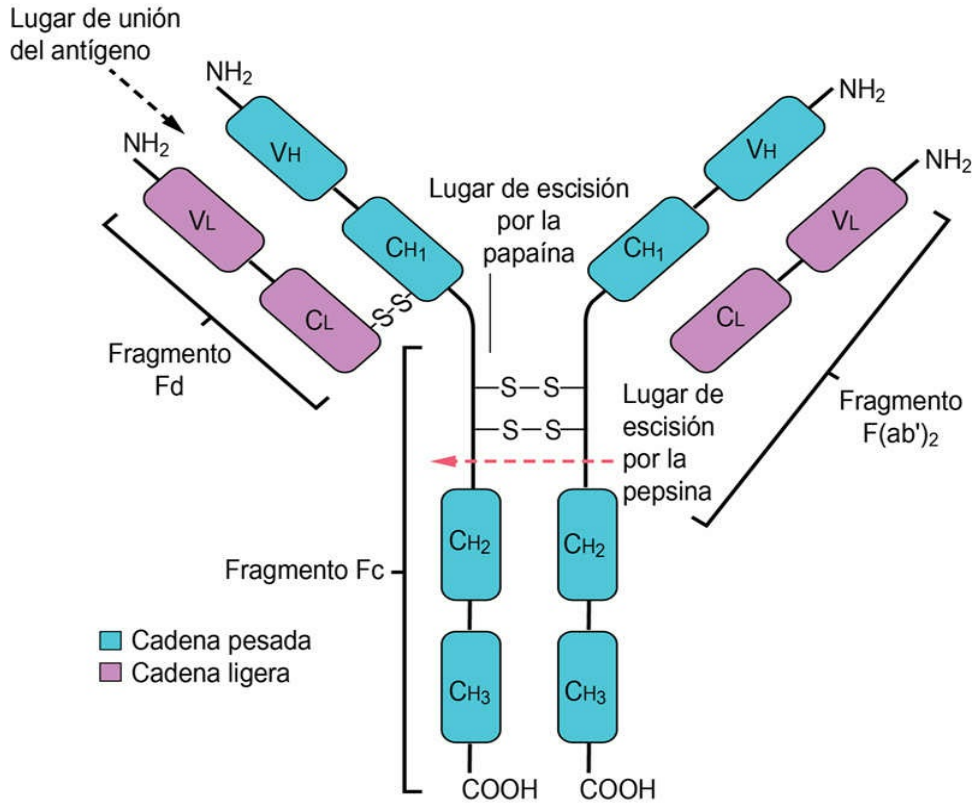
Las inmunoglobulinas tienen una estructura común en forma de Y de dos cadenas pesadas y dos ligeras

La inmunoglobulina es una molécula en forma de Y que contiene dos unidades idénticas denominadas cadenas pesadas (H) y dos unidades idénticas más pequeñas denominadas cadenas ligeras (L). Existen varias cadenas H y la naturaleza de la cadena H determina la clase de inmunoglobulina: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE están caracterizadas por cadenas pesadas γ , α , μ , δ y ϵ , respectivamente. Las cadenas L son solamente de dos tipos, κ y λ . Cada cadena polipeptídica de la inmunoglobulina se caracteriza por una serie de regiones globulares que tienen una considerable homología de secuencia y que, en términos de evolución, probablemente derivan de una duplicación de

protoformas.

Los dominios *N*-terminal, tanto de las cadenas H como L, contienen una región de una secuencia de aminoácidos variable (la región V); juntas, estas regiones determinan la especificidad antigénica. Tanto las cadenas H como las L son necesarias para una actividad anticuerpo completa, ya que las regiones V se hallan físicamente yuxtapuestas en las cadenas L y H formando un bolsillo funcional en el que el epítipo encaja perfectamente; esta es la denominada región de reconocimiento del anticuerpo (Fab'_{2}). El dominio inmediatamente adyacente a la región V es mucho menos variable, tanto en las cadenas H como en las L. El resto de la cadena H consiste en una región constante adicional (región Fc), formada por una región bisagra y dos dominios adicionales. Esta región constante es responsable de funciones de la inmunoglobulina diferentes del reconocimiento del epítipo, como la activación del complemento (v. [cap. 43](#)). Esta estructura básica de las inmunoglobulinas se muestra en la [figura 40.5](#). Cuando el antígeno se une a la inmunoglobulina se transmiten cambios conformacionales a través de la zona bisagra del anticuerpo a la región Fc, de la que entonces se dice que se activa.

Molécula de la inmunoglobulina G



IgM pentamérica

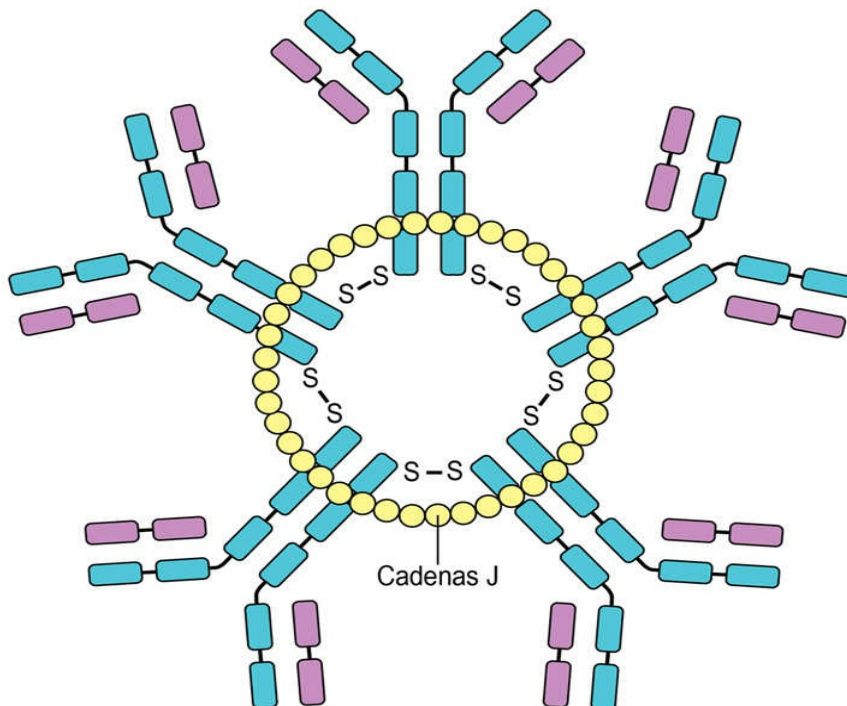


FIG. 40.5 Estructura de las inmunoglobulinas.

Diagrama de la estructura básica de una inmunoglobulina monomérica y de una inmunoglobulina pentamérica (IgM). C, región constante; cadena J, cadena de unión; F(ab')₂, fragmento generado por la escisión de la molécula por pepsina; Fc, Fd, fragmentos generados por la proteólisis con papaína; H, cadena pesada; L, cadena ligera; V, región variable.

Principales clases de inmunoglobulinas

La IgG es la inmunoglobulina más abundante, protege los espacios hísticos y cruza libremente la placenta

La IgG, con un peso molecular total de 160 kDa, consta de una subunidad de inmunoglobulina básica de 2H₂L unida por un número variable de puentes disulfuro. Las cadenas H γ tienen varias diferencias antigénicas y estructurales, lo que permite la clasificación de las IgG en un número de subclases de acuerdo al tipo de cadena H presente; sin embargo, las diferencias funcionales entre las subclases son menores.

La IgG circula a concentraciones altas en el plasma; representa el 75% de las inmunoglobulinas presentes en los adultos y tiene una semivida de 22 días. Está presente en todos los líquidos extracelulares y parece eliminar pequeñas proteínas antigénicas solubles mediante agregación y aumento de fagocitosis por el sistema reticuloendotelial. Desde las 18-20 semanas de gestación, la IgG es transportada activamente a través de la placenta y proporciona inmunidad humoral al feto y al neonato antes de la maduración del sistema inmunitario.

La IgA se encuentra en las secreciones y constituye una barrera antiséptica que protege las superficies mucosas

La IgA tiene una cadena H similar a la cadena γ de la IgG, y las cadenas α poseen 18 aminoácidos más en el extremo C-terminal. Esta secuencia peptídica extra permite la unión de una «junta» o cadena J. Este glucopéptido ácido corto (de 129 residuos) sintetizado por las células plasmáticas permite la dimerización de la IgA secretora. La

IgA se encuentra con frecuencia asociada de forma no covalente con un componente denominado secretor, un polipéptido muy glucosilado de 71 kDa sintetizado por células mucosas y capaz de proteger a la IgA contra la degradación proteolítica.

La IgA representa el 7-15% de las inmunoglobulinas del plasma y tiene una semivida de 6 días. Se encuentra, especialmente en forma dimerizada, en secreciones de la **parótida**, los **bronquios** y el **intestino**. Es un componente principal del **calostro** (la primera leche de las glándulas mamarias maternas después del parto). La IgA parece funcionar como la primera barrera inmunitaria contra la invasión patógena de las mucosas. Promueve la fagocitosis, provoca desgranulación eosinofílica y activa al complemento a través de la denominada vía alternativa.

La IgM está confinada al espacio intravascular y ayuda a eliminar los antígenos y microorganismos circulantes

Las inmunoglobulinas pertenecientes a la clase IgM son polivalentes, con un peso molecular alto. La IgM tiene una forma básica similar a la de la IgA, con el dominio extra en la cadena H, que permite la unión por la cadena J, y así es capaz de polimerización. La IgM circula normalmente como un pentámero, con un peso molecular de 971 kDa, unido por puentes disulfuro y la cadena J (v. [fig. 40.5](#)).

La IgM representa el 5-10% de las inmunoglobulinas plasmáticas y tiene una semivida de 5 días. Con su naturaleza polimérica y su alto peso molecular, la mayoría de la IgM se encuentra confinada en el espacio intravascular, aunque pueden encontrarse cantidades menores en secreciones, normalmente asociadas con el componente secretor. Es el primer anticuerpo que se sintetiza tras un ataque antigénico.

Clases de inmunoglobulinas menores

La IgD es el receptor de superficie de los linfocitos B

La IgD se descubrió en 1965 y difiere de la estructura estándar de las inmunoglobulinas principalmente por su elevado contenido en

hidratos de carbono de numerosas unidades de oligosacáridos, lo que determina un peso molecular alto (190 kDa). Sus cadenas δ se caracterizan por tener solo un enlace disulfuro, así como una larga región bisagra especialmente susceptible a la proteólisis.

Sirve como receptor de antígenos en los linfocitos B periféricos y también está presente en una forma secretora. Está presente en los linfocitos B en las vías respiratorias altas y probablemente contribuya a la protección contra antígenos transmitidos por el aire. La IgD representa menos del 0,5% de las inmunoglobulinas plasmáticas circulantes.

La IgE se fija a antígenos y favorece la liberación de aminas vasoactivas desde los mastocitos

La IgE tiene una estructura unitaria similar a la de la IgM. Posee cadenas pesadas ϵ , aunque no se asocia a la cadena J ni presenta polimerización. La cadena H ampliada explica el elevado peso molecular de la IgE, de unos 200 kDa. Está presente en cantidades ínfimas en el plasma.

La IgE presenta una alta afinidad por lugares de fijación en los mastocitos y los basófilos. La fijación del antígeno en la región Fab₂ determina el entrecruzamiento del receptor de alta afinidad, la granulación de la célula y la liberación de aminas vasoactivas. Mediante este mecanismo, la IgE participa en gran medida en los procesos de alergia y atopia e interviene en la inmunidad antiparasitaria.

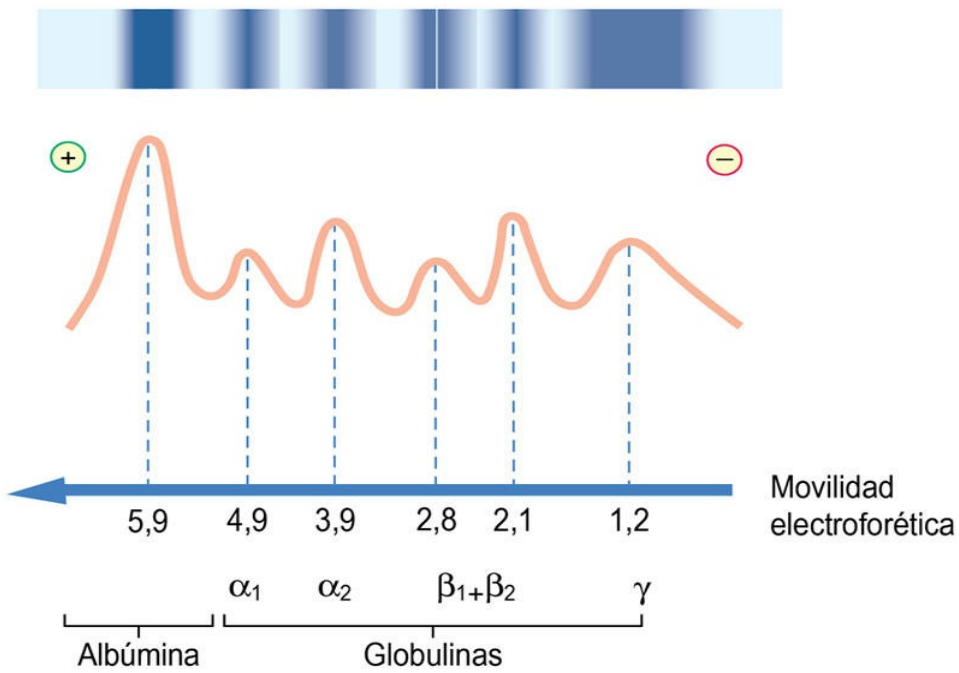
Las síntesis de las inmunoglobulinas monoclonales es el resultado de transformaciones benignas o malignas de los linfocitos B

Las inmunoglobulinas monoclonales son el resultado de la proliferación de un clon único de linfocitos B. En la electroforesis en gel, la inmunoglobulina monoclonal forma una banda única y densa en la región γ (la **banda paraproteica**; fig. 40.6). Las inmunoglobulinas monoclonales están asociadas con diversas neoplasias, como el

mieloma y la macroglobulinemia de Waldenström, y también con transformaciones más benignas que normalmente se denominan gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS).

Suero normal

A



Banda α₁: lipoproteína de alta densidad

α₁-glucoproteína ácida

α₁-antitripsina

Banda α₂: α₂-macroglobulina, haptoglobina

Banda α₁ + α₂: transferrina y lipoproteína de baja densidad

Banda γ: inmunoglobulinas

B

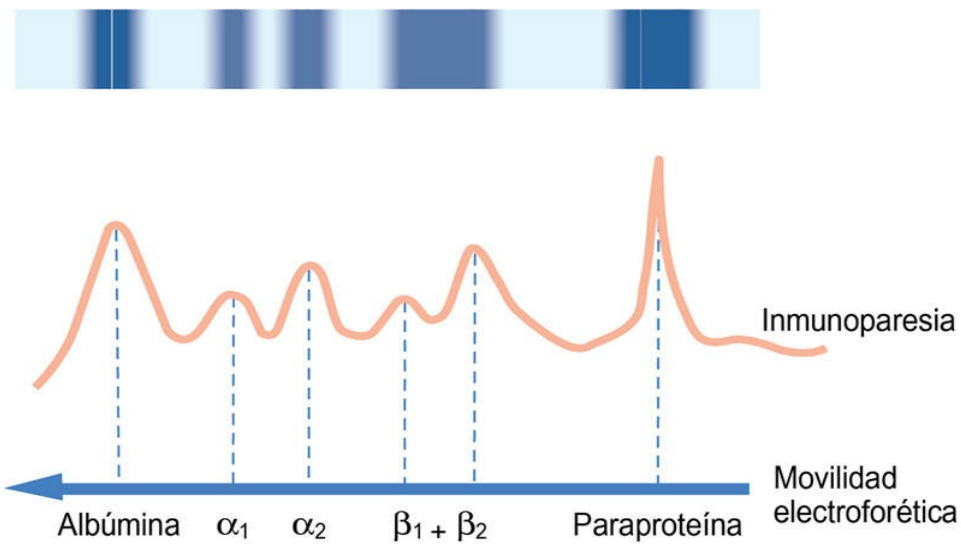


FIG. 40.6 Comparación del gel electroforético de un suero normal y otro con inmunoglobulinas monoclonales.

El patrón de barrido de los picos (línea continua) representa la concentración relativa de las distintas proteínas separadas. (A) Suero normal. (B) Gammapatía monoclonal: se presenta una banda fuertemente teñida en la región γ -globulina en la electroforesis, y existe una disminución asociada de la tinción en la región γ -restante (inmunoparesia).

Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda es una respuesta inespecífica a la lesión hística o la infección

La reacción de fase aguda es una respuesta sistémica a diferentes tipos de estrés, como infecciones, traumatismos, cirugías, cáncer o trastornos inmunológicos. Puede desencadenarse, por ejemplo, por toxinas bacterianas que estimulan la secreción de citocinas proinflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e IL-6. Estas citocinas desencadenan a su vez una serie de respuestas, entre las que destacan la estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, con elevación de la concentración de cortisol y también con la estimulación de la secreción de catecolaminas y de óxido nítrico. También hay activación del complemento y del sistema de la coagulación. La secreción de factores de crecimiento conduce a la activación de neutrófilos, monocitos y fibroblastos. Uno de los aspectos cruciales de la respuesta de fase aguda es un cambio importante en el patrón de la síntesis de proteínas en el hígado. Disminuye la síntesis de una serie de proteínas, como la albúmina, la transtiretina (prealbúmina) y la transferrina (conocidas como reactantes negativos de fase aguda; [fig. 40.7](#)), mientras que la síntesis de otras está aumentada. Entre las proteínas que aumentan de concentración (reactantes positivos de fase aguda) están la proteína C reactiva, la haptoglobina (globulina de unión a la hemoglobina libre), la ceruloplasmina (globulina de unión al cobre), el fibrinógeno, globulinas α_1 , como la α_1 -antitripsina (inhibidora de proteínasa) y la α_2 -macroglobulina, que se une a enzimas proteolíticas (v. también [cap. 34](#)).

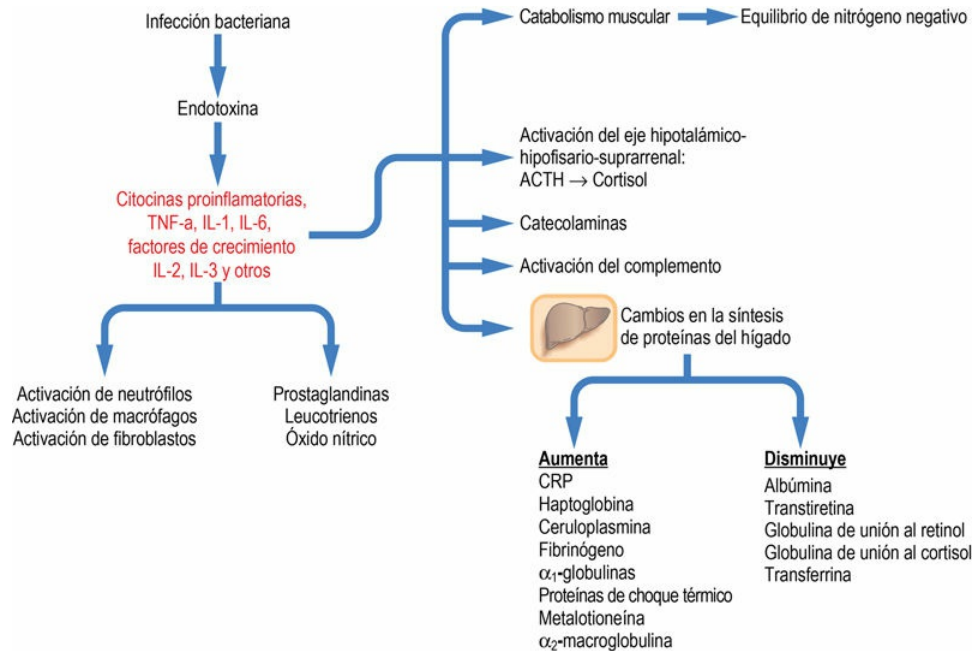


FIG. 40.7 Respuesta de fase aguda. Desarrollo y cambio resultante en el patrón de la síntesis proteica en el hígado. Obsérvese el papel inicial de las citocinas proinflamatorias en el desencadenamiento de la respuesta de fase aguda.



Conceptos clínicos

Varón con dolor lumbar de comienzo súbito: mieloma múltiple

Un hombre de 65 años acudió a consulta con dolor lumbar de inicio súbito. La radiografía reveló una fractura con aplastamiento de la segunda vértebra lumbar y lesiones «en sacabocados» en el cráneo. La electroforesis sérica demostró la presencia de inmunoglobulina monoclonal. Se demostró que era una IgG y en la electroforesis se observó un exceso de cadenas κ (proteína de Bence-Jones) libres en la orina del paciente.

Comentario

El mieloma múltiple afecta por igual a varones y mujeres, y mayoritariamente aparece después de los 50 años. Las manifestaciones clínicas se deben a la proliferación maligna de células

plasmáticas monoclonales y a la síntesis y secreción de anticuerpos por estas células. Las lesiones óseas afectan al cráneo, las vertebrae, las costillas y la pelvis. Puede haber osteoporosis generalizada o fracturas patológicas. Hasta en el 20% de los casos no se detecta la proteína en plasma, aunque la proteína de Bence-Jones está presente en la orina. Estos casos se asocian con frecuencia con la supresión de la producción de otras inmunoglobulinas (inmunoparesia). La presencia de un exceso de cadenas ligeras puede causar insuficiencia renal como resultado del depósito de la proteína de Bence-Jones en los túbulos renales, o amiloidosis. Otros hallazgos frecuentes son anemia e hipercalcemia.

Para la síntesis de estas proteínas se necesitan aminoácidos que se obtienen fundamentalmente del aumento del catabolismo muscular. Así pues, la reacción de fase aguda contribuye a un equilibrio negativo de nitrógeno (v. [cap. 32](#)).

La albúmina es un reactante negativo de fase aguda. Por lo tanto, obsérvese que una disminución de la concentración plasmática de albúmina que se observa de forma aguda en un paciente puede ser consecuencia de una infección, en lugar de ser un marcador del estado nutricional.

La proteína C reactiva es un componente fundamental de la respuesta de fase aguda y un marcador de infección bacteriana

La proteína C reactiva se sintetiza en el hígado y está formada por 5 subunidades polipeptídicas. Tiene un peso molecular de alrededor de 130 kDa. Está presente solo en cantidades mínimas (<1 mg/l en el suero normal). Promueve la fagocitosis, participa en la opsonización y facilita la activación de la vía clásica del complemento (v. [cap. 43](#)). La determinación de la proteína C reactiva en el plasma es una prueba esencial para el diagnóstico y la monitorización de la infección y la sepsis ([fig. 40.8](#)).

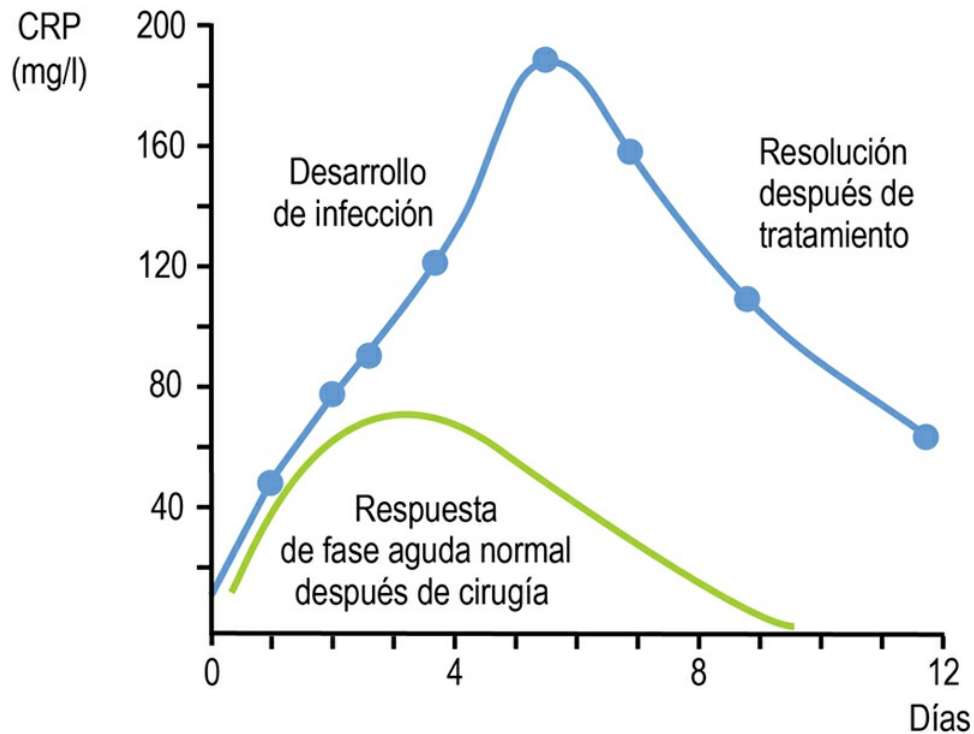


FIG. 40.8 Proteína C reactiva (CRP) y reacción postoperatoria de fase aguda.

La concentración de CRP aumenta como parte de la respuesta de fase aguda a un traumatismo quirúrgico y puede observarse un nuevo aumento si la recuperación se complica por una infección.

El análisis de alta sensibilidad de la proteína C reactiva se usa para valorar el riesgo cardiovascular

Un análisis de la proteína C reactiva, que es aproximadamente 100 veces más sensible que el método de medición convencional, permite detectar fluctuaciones mínimas en la concentración de esta proteína. Los aumentos muy pequeños en la concentración de la proteína C reactiva (en individuos sin infección) parecen reflejar un estado de **inflamación crónica de bajo grado** que se asocia, por ejemplo, con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (v. [cap. 33](#)). Otras patologías inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, se han asociado con estos mínimos aumentos en la concentración de proteína C reactiva en suero.



Conceptos clínicos

Mujer de 44 años con edema: síndrome nefrótico

Una mujer de 44 años ingresó en el hospital a causa de debilidad, anorexia, infecciones recurrentes, edema bilateral en las extremidades inferiores y dificultad respiratoria. Su concentración de albúmina plasmática era de 19 g/l (intervalo normal, 36-52 g/l) y su excreción urinaria de proteínas era de 10 g/24 h (valor normal, $\leq 0,15$ g/24 h). Presentaba hematuria microscópica. La biopsia renal confirmó el diagnóstico de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Comentario

Esta mujer presentaba la clásica tríada del síndrome nefrótico: hipoalbuminemia, proteinuria y edema. La nefritis había dado lugar a una lesión de la membrana basal glomerular, con la consiguiente pérdida de albúmina. En el síndrome nefrótico, las pérdidas continuas de albúmina superan la capacidad de síntesis del hígado y dan lugar a hipoalbuminemia; en consecuencia, la presión osmótica capilar se reduce significativamente. Esto conduce a edema periférico (piernas) y a edema pulmonar (dificultad respiratoria). Con el aumento de la lesión glomerular se pierden por la orina proteínas de alto peso molecular, como las inmunoglobulinas y el complemento.



Conceptos clínicos

Mujer ingresada después de un accidente de tráfico: respuesta de fase aguda

Una mujer de 45 años sufrió lesiones graves en las extremidades inferiores en un accidente de tráfico. Después de su ingreso en el hospital, el perfil bioquímico mostraba concentraciones ligeramente reducidas de proteínas totales en suero (58 g/l; normal, 60-80 g/l) y albúmina sérica (38 g/l; normal, 36-52 g/l). La electroforesis sérica reveló un aumento en las fracciones proteicas α_1 y α_2 . Cuatro días después de la cirugía, el estado de la paciente se deterioró y presentó

fiebre, sudoración y confusión. Se diagnosticó una infección aguda y se inició tratamiento con antibióticos. Las concentraciones de proteína C reactiva alcanzaron su valor máximo 5 días después de la intervención.

Comentario

El aumento de la concentración de las proteínas α_1 y α_2 (que incluyen α_1 -antitripsina, α_1 -glucoproteína ácida y haptoglobina), junto con una disminución en la concentración de la albúmina sérica, sugiere una respuesta de fase aguda. Esta respuesta está asociada también con un aumento de la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la viscosidad plasmática. La respuesta de la paciente al tratamiento de la infección puede valorarse por una disminución de la concentración de proteína C reactiva en plasma.

Biomarcadores

Un biomarcador es una sustancia o una característica que se mide como indicador de un proceso normal o patológico

Los biomarcadores, una vez establecidos, pueden usarse para estudios de cribado y de valoración del riesgo, para el diagnóstico y la monitorización de tratamientos o sus efectos secundarios. El proceso de descubrimiento de nuevos biomarcadores está impulsado actualmente por la aplicación de las tecnologías ómicas: genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica (v. [cap. 24](#)).

La metabolómica explora patrones de moléculas pequeñas

La metabolómica es el estudio de todos los metabolitos generados en el organismo, como los metabolitos de los fármacos, los compuestos derivados de los alimentos y las sustancias generadas por la flora microbiana. La base de datos del metaboloma humano (Human Metabolome Database, versión 3.6) contiene 43.000 entradas de metabolitos y abarca 5.701 secuencias proteicas (v. sección Páginas web relevantes). Una base de datos adicional, la Small Molecule Pathway Database (SMPDB), contiene compuestos individuales y descripciones extensas de vías metabólicas.

La exploración de los metabolitos es un proceso localizado «corriente abajo» desde la genómica y la transcriptómica, o estudio de los genes y su transcripción, respectivamente (v. [cap. 24](#)). Las metodologías metabolómicas permiten explorar vías enteras, generando **patrones de concentraciones de metabolitos**. De este modo, pueden proporcionar un cuadro dinámico del patrón de metabolitos global en cualquier proceso. El inconveniente de este cuadro complejo es que puede confundirse con compuestos derivados de alimentos ingeridos o por metabolitos de fármacos y otras

sustancias extrañas (**xenobióticos**). Por lo tanto, el proceso crucial es la comparación de dichos patrones de metabolitos entre poblaciones de referencia y afectadas mediante técnicas como la espectrometría de masas ligada a cromatografía de gases (GCMS) o cromatografía líquida (LC-MS). A continuación pueden identificarse metabolitos individuales mediante resonancia magnética (RM).

La validación de los biomarcadores obliga a realizar estudios en cohortes a gran escala. El tamaño exigible para estas poblaciones suele exceder las capacidades de un estudio único. Por dicho motivo suelen utilizarse ampliamente los **metaanálisis** (comparaciones de estudios diferentes). Un metaanálisis puede consistir en una simple comparación de varios estudios publicados, o puede implicar un análisis combinado de grupos de datos de estudios diferentes, o (lo que resulta más laborioso, pero más fiable) puede suponer el análisis de datos de participantes individuales procedentes de estudios distintos combinados en un «nuevo» grupo de gran tamaño.

Aprendizaje activo

1. Comparar y contrastar el plasma y el suero y comentar los diferentes tipos de muestras de sangre obtenidas para las pruebas de laboratorio.
2. Explicar el papel de transportador de la albúmina sérica.
3. Describir la estructura central de las inmunoglobulinas y sus diferentes cometidos en la inmunidad debida a las diferentes clases de inmunoglobulinas.
4. ¿Cómo afecta la reacción de fase aguda a los resultados de las pruebas sanguíneas?
5. ¿Cuáles son las características de la enfermedad de Wilson?
6. ¿Qué le ocurre a la hemoglobina cuando los eritrocitos se rompen?

Resumen

- Los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas constituyen los elementos formes de la sangre derivados de la célula madre hematopoyética. Están suspendidos en el plasma y desempeñan varias funciones especializadas, como el transporte de oxígeno, la destrucción de elementos externos y la coagulación de la sangre.
- La mayoría de las pruebas bioquímicas se realizan en el plasma. Para obtener plasma, la sangre se debe recoger en un tubo que contenga un anticoagulante. Cuando se permite que el plasma coagule, se forma suero.
- El plasma contiene numerosas proteínas clasificadas, en líneas generales, en albúmina y globulinas. La albúmina actúa como determinante de la presión osmótica y como la principal proteína transportadora. Otras proteínas se unen a ligandos específicos; por ejemplo, la ceruloplasmina se une al Cu^{2+} y la globulina de unión a tiroxina (*TBG, thyroxine-binding globulin*) se une a las hormonas tiroideas.
- Las inmunoglobulinas participan en la defensa contra los antígenos. Existen varias clases de inmunoglobulinas con diferentes funciones protectoras.
- Los cambios en la concentración de las proteínas del plasma proporcionan una información clínica importante. Un patrón característico de supresión y estimulación de la síntesis de proteínas en el hígado indica la respuesta de fase aguda.
- La electroforesis de las proteínas del suero y de la orina se utiliza para identificar la presencia de inmunoglobulinas monoclonales.

Lecturas recomendadas

- Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: An update. *Clinical Chemistry*. 2012;58:72–82.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science*. 2005;6B:1045–1056: doi:10.1631/jzus.2005.B1045.
- Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014;505:327–334: doi:10.1038/nature12984.
- Nature Outlook: Multiple myeloma. *Nature*. 2011;480:833–858.
- Orkin SH, Zon L. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2008;132:631–644.
- Pavlou MP, Diamandis EP, Blasutig IM. The long journey of cancer biomarkers from the bench to the clinic. *Clinical Chemistry*. 2013;59:147–157.
- Suhre K, Shin S-Y, Petersen A-K, et al. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*. 2011;477:54–60.
- Zimmermann MA, Selzman CH, Cothren C. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Archives of Surgery*. 2003;138:220–224.

Páginas web de interés

HMDB (Human Metabolome Database), versión 3.6:

<http://www.hmdb.ca/>

The Metabolomics Innovation Centre - SMPDB (Small Molecule Pathway Database), versión 2.0: <http://www.smpdb.ca>

Abreviaturas

CBG Globulina de unión al cortisol

CRP Proteína C reactiva

EDTA Ácido etilendiaminotetraacético

GC-MS Cromatografía de gases ligada a espectrometría de masas

HMDB Human Metabolome Database

Ig Inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE)

IL Interleucina (IL-1, IL-6, etc.)

LC-MS Cromatografía líquida ligada a espectrometría de masas

RM Resonancia magnética

SHBG Globulina de unión a hormonas sexuales

SMPDB Small Molecule Pathway Database

T3 Triyodotironina

T4 Tiroxina

TBG Globulina de unión a la tiroxina

TNF- α Factor de necrosis tumoral α

VSG Velocidad de sedimentación globular

CAPÍTULO 41

Hemostasia y trombosis

Catherine N. Bagot

Resumen

La eficacia de la hemostasia es esencial para prevenir los sangrados incontrolados cuando se produce una herida. Para ello se necesita el funcionamiento del endotelio, las plaquetas y los factores de la coagulación. La trombosis puede producirse cuando el sistema hemostático no está controlado, y si no es eficaz pueden producirse hemorragias.

El sistema hemostático puede valorarse en el laboratorio detectando anomalías de la función plaquetaria, los factores de la coagulación y la fibrinólisis. También existen pruebas de laboratorio para medir el efecto de los fármacos anticoagulantes. Pueden producirse trastornos, tanto hereditarios como adquiridos, en cualquiera de los aspectos del sistema hemostático. Entre los trastornos hereditarios destacan la deficiencia de antitrombina, que da lugar a un aumento del riesgo de trombosis, y la hemofilia A, una deficiencia del factor VIII que provoca un incremento del riesgo de sangrado. Entre los trastornos hemorrágicos adquiridos está la insuficiencia hepática. Se han diseñado fármacos que manipulan el sistema hemostático y que pueden inhibir las plaquetas (p. ej., ácido acetilsalicílico) y los factores de la coagulación (p. ej., warfarina).

Palabras clave

Anticoagulantes orales directos

Embolia

Enfermedad de von Willebrand

Factores de la coagulación

Fibrina

Hemofilia

Hemostasia

Plaquetas

Trombosis

Warfarina

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Destacar los mecanismos secuenciales que intervienen en la hemostasia normal.
- Resumir los procesos a través de los cuales la pared de los vasos regula la hemostasia y la trombosis.
- Describir el papel de las plaquetas en la

hemostasia y la trombosis.

- Subrayar las vías a través de las que actúan los fármacos antiplaquetarios.
 - Describir las vías de la coagulación de la sangre y explicar cómo se determinan en el laboratorio clínico para identificar trastornos de la coagulación.
 - Describir los inhibidores fisiológicos de la coagulación de la sangre.
 - Explicar las vías a través de las cuales actúan los fármacos anticoagulantes.
 - Describir los principales componentes del sistema fibrinolítico.
 - Describir cómo actúan los fármacos trombolíticos (fibrinolíticos).
-

Introducción

La circulación de la sangre en el sistema cardiovascular es esencial para el transporte de gases, nutrientes, minerales, productos metabólicos y hormonas entre órganos diferentes. También es esencial que la sangre no se escape excesivamente de los vasos sanguíneos cuando sufren lesiones por traumatismos de la vida diaria. Así, la evolución animal ha conducido al desarrollo de una serie eficaz pero compleja de mecanismos hemodinámicos celulares y bioquímicos que limitan dichas pérdidas de sangre formando tapones de plaquetas y fibrina en los focos de lesión vascular (**hemostasia**). Los trastornos genéticos que dan lugar a pérdida de funciones de proteínas individuales, y, por tanto, a un sangrado excesivo (p. ej., hemofilia), han cumplido un cometido importante en la identificación de muchos de los mecanismos bioquímicos en la hemostasia.

También es esencial que estos mecanismos hemostáticos sean controlados adecuadamente por mecanismos inhibidores, ya que, de lo contrario, un tapón exagerado de plaquetas y fibrina puede dar lugar a la oclusión local de un vaso sanguíneo principal (arteria o vena) en su lugar de origen (**trombosis**), o puede desprenderse y bloquear un vaso sanguíneo corriente abajo (**embolia**).

La **trombosis arterial** es la principal causa de crisis cardíacas, accidentes cerebrovasculares y amputaciones no traumáticas de extremidades en los países desarrollados (la aterotrombosis se comenta en el [cap. 33](#)). La trombosis y la embolia venosa también son causas importantes de mortalidad y discapacidad. La aplicación clínica de **fármacos antitrombóticos** (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos) en la actualidad está sumamente generalizada en los países desarrollados y requiere conocer cómo interfieren en los mecanismos hemostáticos para ejercer sus efectos antitrombóticos.

Hemostasia

Hemostasia significa «detención del sangrado»

Tras la lesión hística que rompe los vasos más pequeños (como traumatismos cotidianos, inyecciones, incisiones quirúrgicas y extracciones dentarias), normalmente tiene lugar una serie de interacciones entre la pared de los vasos y la sangre circulante, dando lugar al cese de la pérdida de sangre desde los vasos lesionados en unos pocos minutos (hemostasia). La hemostasia es el resultado del sellado de los vasos rotos por un coágulo hemostático compuesto de **plaquetas y fibrina**. La fibrina procede del fibrinógeno circulante, mientras que las plaquetas son pequeños fragmentos celulares que circulan en la sangre y que tienen un cometido importante en el inicio de la hemostasia.

La hemostasia exige el funcionamiento eficaz y coordinado de vasos sanguíneos, plaquetas, factores de coagulación y el sistema fibrinolítico

La [figura 41.1](#) proporciona una visión global de los mecanismos hemostáticos e ilustra algunas de las interacciones entre los vasos sanguíneos, las plaquetas y el sistema de coagulación en la hemostasia, ya que cada uno de estos componentes de la hemostasia también interactúa con el **sistema fibrinolítico**. La respuesta inicial de los vasos sanguíneos pequeños a la lesión es la vasoconstricción arteriolar, que reduce transitoriamente el flujo sanguíneo local. La reducción del flujo disminuye transitoriamente la pérdida de sangre y puede promover también la formación del coágulo de plaquetas y fibrina. Tras activarse, las plaquetas sanguíneas se adhieren a la pared del vaso en el foco de la lesión y después se agregan entre ellas, construyendo una masa de plaquetas que forma el **tapón hemostático inicial (primario)**. Este tapón plaquetario es quebradizo y, a menos que sea estabilizado posteriormente por la fibrina, será arrastrado por la presión sanguínea local cuando la vasoconstricción se revierta.

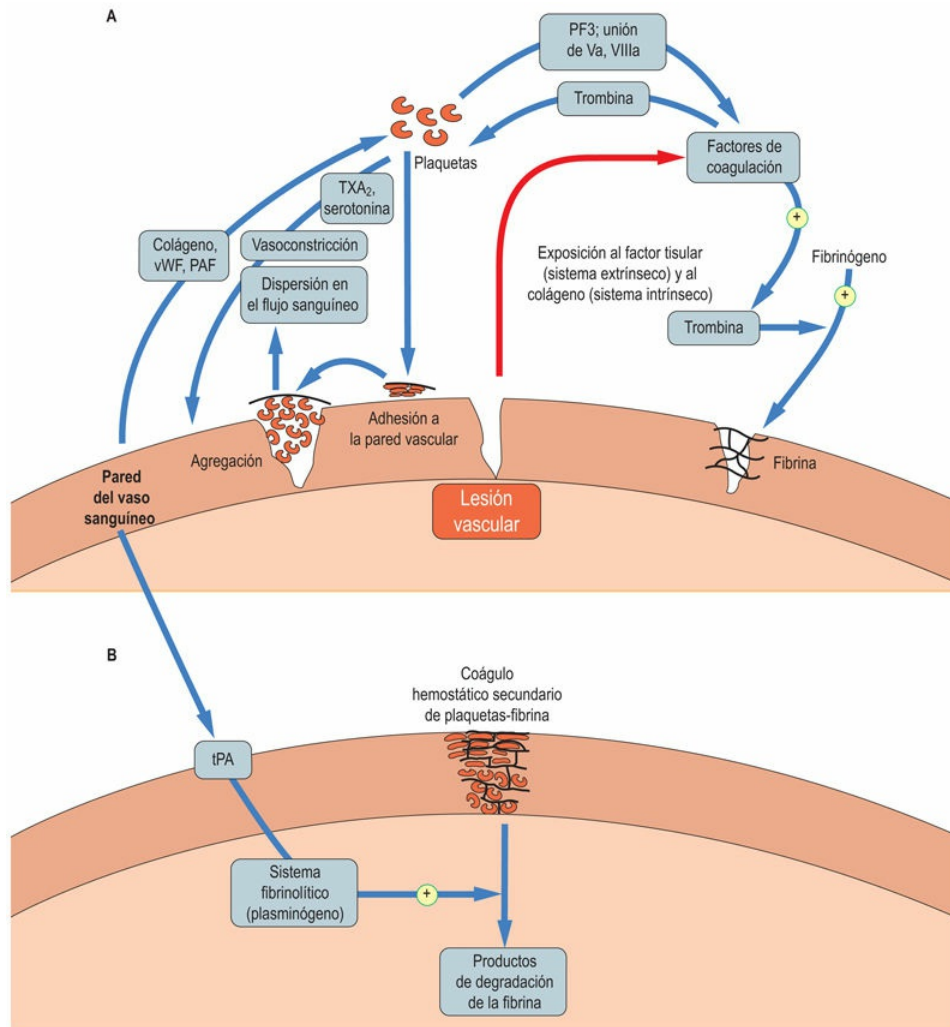


FIG. 41.1 Visión global de los mecanismos hemostáticos. (A) La lesión vascular pone en funcionamiento una serie de fenómenos que culminan en la formación de un tapón primario de plaquetas. Este puede dispersarse por el flujo sanguíneo a través de los vasos, a menos que el tapón esté estabilizado. (B) El tapón primario es estabilizado por una red de fibrina formada por fibrinógeno entrecruzado. El tapón secundario es estable y solo se degrada cuando el sistema fibrinolítico se ha activado. PAF, factor de activación de las plaquetas; PS, fosfatidilserina; tPA, activador de plasminógeno tisular; TXA₂, tromboxano A₂; Va, factor V de coagulación activado; VIIIa, factor VIII de coagulación activado; vWF, factor de von Willebrand. Reproducido de Dominiczak MH. Medical Biochemistry Flash Cards, London: Elsevier, 2012.

La lesión vascular también activa los factores de coagulación, que en consecuencia interactúan para formar **trombina**, que convierte el fibrinógeno plasmático circulante soluble en un entramado

entrecruzado de fibrina insoluble. Esto da lugar a la formación del **tapón hemostático (secundario)**, que es relativamente resistente a la dispersión por el flujo sanguíneo o fibrinólisis. Existen dos vías de activación de los factores de coagulación: la **vía extrínseca**, que se inicia por la exposición de la sangre en movimiento al factor hístico liberado desde el tejido subendotelial, y la **vía intrínseca**, que tiene un papel importante de amplificación en la generación de trombina y fibrina.

La lisis de la fibrina es tan importante para la salud como su formación

La hemostasia es un proceso continuo a lo largo de la vida y daría lugar a una formación excesiva de fibrina y a oclusión vascular si no se controlase. Por tanto, la evolución ha dado lugar a un **sistema fibrinolítico** que se activa mediante la formación local de fibrina y que da lugar a la generación local de **plasmina**, una enzima que digiere los tapones de fibrina (paralelamente a los procesos de reparación hística), manteniendo de este modo la permeabilidad vascular. La digestión de la fibrina hace que circulen productos de **degradación de la fibrina (PDF)** que pueden detectarse a bajas concentraciones en el plasma de individuos sanos, lo que ilustra que la formación y la lisis de fibrina son procesos continuos en condiciones normales.

El sangrado excesivo puede deberse a defectos en alguno de los componentes de la hemostasia, bien por enfermedad (congénita o adquirida) o por fármacos antitrombóticos ([tabla 41.1](#)). Los componentes vascular, plaquetario, de la coagulación y fibrinolítico de la hemostasia se tratarán por separado.

Tabla 41.1

Causas congénitas y adquiridas de sangrado excesivo

	Congénitas	Adquiridas
Pared de los vasos	Trastornos de la síntesis del colágeno (síndrome de Ehlers-	Deficiencia de vitamina C (escorbuto) Exceso de corticoides

	Danlos)	
Plaquetas	<p>Trastornos de adhesión Déficit de vWF (enfermedad de von Willebrand) Déficit de GPIb-IX plaquetario (síndrome de Bernard-Soulier)</p> <p>Trastornos de agregación Déficit de GPIIb-IIIa plaquetario (trombastenia de Glanzmann)</p> <p>Trastornos de los gránulos de almacenamiento (p. ej., trastornos de las reservas de almacenamiento que afectan a los gránulos alfa, los gránulos densos o a ambos)</p> <p>Trastornos de la secreción y la transducción de la señal plaquetaria (p. ej., defectos en las interacciones de agonistas plaquetarios, anomalías en la vía del ácido araquidónico)</p>	<p>Antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico, dipyridamol, clopidogrel) Formación defectuosa de las plaquetas Destrucción excesiva de plaquetas</p>
Coagulación	<p>Déficit de factores de coagulación (hemofilias): factor VIII factor IX factor XI fibrinógeno, etc.</p>	<p>Deficiencia de vitamina K (factores II, VII, IX, X) Anticoagulantes parenterales (p. ej., heparina no fraccionada [HNF], heparina de bajo peso molecular [HBPM]) Anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K, p. ej., warfarina; inhibidores directos de la trombina, p. ej., dabigatrán; inhibidores directos del Xa, p. ej., rivaroxabán), enfermedad hepática Coagulación intravascular diseminada (CID)</p>
Fibrinólisis	<p>Deficiencia de antiplasmina Deficiencia de PAI-1</p>	<p>Fármacos fibrinolíticos (p. ej., tPA, urocinasa, estreptocinasa)</p>

GPIb-IX, GPIIb-IIIa, receptores glucoproteicos Ib-IX y IIb-IIIa; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1; tPA, activador del plasminógeno tisular.

La pared de los vasos

La lesión vascular desempeña una función fundamental en el inicio de la formación local del tapón de plaquetas y fibrina y su consecuente eliminación por parte del sistema fibrinolítico

Todos los vasos sanguíneos están revestidos por una capa de células endoteliales que cumplen una función importante en el intercambio de sustancias, células y microbios entre la sangre y los tejidos corporales. Las células endoteliales en los vasos sanguíneos más pequeños (capilares) están sustentadas por la **íntima**, una fina capa de tejido conjuntivo rico en fibras de colágeno. En las venas, una fina capa (la **media**) de células musculares lisas contráctiles permite cierta vasoconstricción: por ejemplo, las venas superficiales bajo la piel se contraen en respuesta al enfriamiento de la superficie. En las arterias y las arteriolas, una capa muscular bien desarrollada permite una vasoconstricción potente, incluida la vasoconstricción después de una lesión local, lo cual forma parte de la respuesta hemostática. Los vasos grandes también tienen un tejido conjuntivo de sostén en la capa más externa (**adventicia**; v. también [cap. 33](#)).

El endotelio normal tiene una superficie antitrombótica

El endotelio normal intacto no inicia ni favorece la adhesión plaquetaria o la coagulación de la sangre. Su superficie es antitrombótica. Esta resistencia a la trombosis se debe principalmente a la producción endotelial de dos potentes vasodilatadores e inhibidores de la función de las plaquetas: la prostaciclina (prostaglandina I₂ [PGI₂]) y el óxido nítrico, conocido también como factor relajante derivado del endotelio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*).

El daño endotelial expone a la sangre al factor tisular y

al colágeno

La vasoconstricción que tiene lugar después de la lesión vascular está mediada principalmente por dos productos derivados de la activación de las plaquetas: la serotonina (5-hidroxitriptamina, v. [cap. 26](#)) y el tromboxano A₂ (TXA₂), un producto del metabolismo de las prostaglandinas plaquetarias. La lesión de las células endoteliales expone la sangre circulante al factor tisular subendotelial, que activa la vía extrínseca de la coagulación sanguínea (v. [fig. 41.1](#)). Además, después de una lesión vascular que rompe la capa de células endoteliales, la sangre circulante queda también expuesta al colágeno subendotelial, que activa la vía intrínseca de la coagulación sanguínea.



Conceptos avanzados

Prostaciclina y óxido nítrico: mediadores bioquímicos de la vasoconstricción y la vasodilatación

Los diámetros de las arterias y las arteriolas de todo el organismo varían continuamente para regular el flujo sanguíneo según los requerimientos metabólicos y cardiovasculares locales y generales. Los mecanismos de control comprenden vías neurogénicas (simpático/adrenérgico; v. [cap. 26](#)) y miogénicas y mediadores bioquímicos locales, como la prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico.

La **prostaciclina** es el principal metabolito del ácido araquidónico formado por las células vasculares. Es un potente vasodilatador y también un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Tiene una semivida breve en el plasma rico en plaquetas de unos 3 minutos.

El **óxido nítrico** es otro potente vasodilatador formado por las células endoteliales vasculares, también con una semivida breve. Inicialmente se denominó factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Al igual que la prostaciclina, su generación por parte de las células endoteliales aumenta en respuesta a numerosos compuestos, además de por el flujo sanguíneo y la tensión de cizallamiento (la fuerza tangencial aplicada a las células por el flujo de la sangre). En la circulación normal, el óxido nítrico parece tener una función básica en

la vasodilatación mediada por flujo. Es sintetizado por dos formas distintas de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS): la constitutiva y la inducible. La eNOS constitutiva proporciona rápidamente cantidades relativamente pequeñas de óxido nítrico durante períodos breves y guarda relación con la regulación del flujo vascular. Los efectos beneficiosos de los nitratos en la hipertensión y la angina pueden reflejar parcialmente sus efectos en esta vía. La eNOS inducible es estimulada por citocinas en las reacciones inflamatorias y libera grandes cantidades de óxido nítrico durante períodos prolongados. Su supresión mediante glucocorticoides puede explicar parcialmente sus efectos antiinflamatorios.

Tanto la prostaciclina como el óxido nítrico parecen ejercer sus acciones vasodilatadoras por difusión local desde las células endoteliales a las células del músculo liso vascular, donde estimulan la guanilato ciclasa, dando lugar a un aumento de la formación de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPC) y a la relajación del músculo liso vascular a través de la alteración de la concentración de calcio intracelular (v. cap. 25).



Conceptos avanzados

Tromboxano A₂ y ácido acetilsalicílico

Ya se ha comentado que la PGI₂, el principal metabolito del ácido araquidónico formado por las células vasculares, es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. En cambio, el principal metabolito del ácido araquidónico formado por las plaquetas es el **tromboxano A₂ (TXA₂)**, un potente vasoconstrictor que estimula la agregación plaquetaria. El TXA₂ tiene en común con la prostaciclina una semivida breve. A finales de la década de 1970, Salvador Moncada y John Vane contrastaron los efectos de la PGI₂ y del TXA₂ sobre los vasos sanguíneos y las plaquetas, y plantearon la hipótesis de que un equilibrio entre estos dos compuestos era importante para regular la hemostasia y la trombosis.

Las deficiencias congénitas de ciclooxigenasa o de tromboxano

sintasa (las enzimas involucradas en la síntesis del TXA₂) dan lugar a una leve tendencia al sangrado. La ingestión de incluso dosis pequeñas de **ácido acetilsalicílico (aspirina)** acetila irreversiblemente la ciclooxigenasa y suprime la síntesis de TXA₂ y la agregación plaquetaria durante varios días, dando lugar a un efecto antitrombótico y a una leve tendencia al sangrado. El sangrado es especialmente probable en el estómago, como resultado de la formación de úlceras gástricas secundarias a la inhibición de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica por la aspirina. Aunque en personas con alto riesgo de trombosis arterial (p. ej., infarto de miocardio previo) esta tendencia a la hemorragia pesaría más que una reducción del riesgo de trombosis, el ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o con úlceras gástricas o duodenales.

La exposición de la sangre circulante al colágeno como resultado de una lesión endotelial también estimula la activación de las plaquetas

Las plaquetas se unen al colágeno a través del factor von Willebrand (vWF), que es liberado por las células endoteliales. El vWF se une, a su vez, tanto a las fibras de colágeno como a las plaquetas (a través de un receptor glucoproteico de la membrana de las plaquetas [GPIb-IX]). El factor activador de las plaquetas (PAF) de la pared de los vasos puede activar también las plaquetas en la hemostasia (v. [fig. 41.1](#)).

El colágeno desempeña un papel crucial en la estructura y la función hemostática de los vasos sanguíneos pequeños

Puesto que el colágeno tiene un cometido fundamental en la estructura y la función hemostática de los vasos sanguíneos pequeños, entre las causas vasculares del sangrado excesivo están las deficiencias congénitas o adquiridas de la síntesis del colágeno (v. [tabla 41.1](#)). Los trastornos congénitos incluyen el **síndrome de Ehlers-Danlos**, sumamente raro. Entre los trastornos adquiridos se incluye la

deficiencia de vitamina C, escorbuto, todavía relativamente frecuente (v. [cap. 7](#)), y el exceso exógeno o endógeno de corticoides.

Plaquetas y trastornos hemorrágicos asociados a las plaquetas

Las plaquetas forman el tapón hemostático inicial en los vasos pequeños y el trombo inicial en las arterias y venas

Las plaquetas son microcélulas circulantes anucleadas de un diámetro medio de 2-3 μm . Son fragmentos de los megacariocitos de la médula ósea y circulan durante aproximadamente 10 días en la sangre. La concentración de plaquetas en la sangre normal es de $150\text{-}400 \times 10^9/\text{l}$.

Los defectos congénitos en la adhesión y agregación de las plaquetas pueden causar un sangrado excesivo a lo largo de toda la vida

Una prueba de cribado simple, como la medición del tiempo de sangrado de la piel (intervalo normal, 2-9 minutos), permite detectar con frecuencia defectos congénitos de la adhesión y agregación plaquetaria, en los que dicho tiempo suele estar prolongado. El más frecuente de estos defectos es la enfermedad de von Willebrand (v. [tabla 41.1](#)), un grupo de trastornos autosómicos dominantes y autosómicos recesivos que dan lugar a defectos cuantitativos o cualitativos de multímeros del vWF. Estos multímeros están compuestos de subunidades (peso molecular, 220-240 kDa) que se liberan desde gránulos de almacenamiento, conocidos como cuerpos de Weibel-Palade, en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. El vWF no solo cumple un cometido importante en la función hemostática plaquetaria, sino también en el transporte del factor VIII de la coagulación en la circulación y en su distribución en los focos de lesión vascular. Así pues, las concentraciones plasmáticas del factor VIII también pueden ser bajas en la **enfermedad de von Willebrand**. El tratamiento de esta enfermedad consiste en aumentar la actividad plasmática baja del vWF, normalmente mediante la

administración de desmopresina (un análogo sintético de la vasopresina [v. [cap. 35](#)] que libera vWF de las células endoteliales hacia el plasma) o administrando concentrados de vWF procedentes de plasma humano.



Conceptos avanzados

La activación de las plaquetas expone a los receptores glucoproteicos

Las plaquetas pueden ser activadas por diversas sustancias, como la adenosina difosfato (ADP, liberada por las plaquetas, los eritrocitos y las células endoteliales), la adrenalina, el colágeno, la trombina y el PAF; por infecciones (p. ej., VIH, *Helicobacter pylori*), y por una elevada tensión de cizallamiento. La mayoría de las sustancias químicas parecen actuar uniéndose a receptores específicos en la membrana superficial de las plaquetas. Después de la estimulación del receptor pueden iniciarse varias vías de activación de las plaquetas, que dan lugar a varios fenómenos:

- **Cambios en la forma de las plaquetas**, de discoidal a una esfera con seudópodos extendidos, que facilitan la agregación y la actividad coagulante.
- **Liberación de diversos compuestos que intervienen en la hemostasia** desde los gránulos intracelulares (p. ej, ADP, serotonina, fibronectina y el vWF).
- **Agregación**, a través de la exposición del receptor de membrana GPIb-IX y la unión por vWF (con una elevada tensión de cizallamiento), y a través de la exposición de otro receptor glucoproteico de membrana, GPIIb-IIIa, y la unión por fibrinógeno (con una baja tensión de cizallamiento).
- **Adhesión a la pared del vaso** mediante la exposición del receptor de membrana GPIb-IX, a través del cual el vWF une las plaquetas al colágeno subendotelial.

Finalmente, la estimulación de los receptores de la membrana de las plaquetas dispara la activación de las fosfolipasas de la membrana de las plaquetas, que hidrolizan los fosfolípidos de la membrana liberando ácido araquidónico. El ácido araquidónico es metabolizado por la ciclooxigenasa y la tromboxano sintetasa a TXA_2 , un mediador potente pero lábil (semivida, 30 segundos) de la activación de las plaquetas y la vasoconstricción.

Otros trastornos hemorrágicos congénitos menos frecuentes asociados a las plaquetas son el **déficit de GPIb-IX** (síndrome de Bernard-Soulier), el **déficit de GPIIb-IIIa** (trombastenia de Glanzmann) y la **deficiencia de fibrinógeno** (debido a que el fibrinógeno une los receptores GPIIb-IIIa de las plaquetas adyacentes).

Los trastornos adquiridos pueden deberse a una formación defectuosa y a una destrucción o un consumo excesivos de plaquetas

Los trastornos adquiridos de las plaquetas incluyen un recuento de plaquetas bajo (**trombocitopenia**), que puede ser resultado de un defecto en la formación de plaquetas por los megacariocitos de la médula ósea (p. ej., en la mielodisplasia o la leucemia mieloide aguda), de una destrucción excesiva de plaquetas (p. ej., por anticuerpos antiplaquetarios), de un consumo excesivo de plaquetas (p. ej., coagulación intravascular diseminada) o por el secuestro de plaquetas en la esplenomegalia.

Los antiagregantes plaquetarios se usan para la prevención o el tratamiento de la trombosis arterial

Los antiagregantes plaquetarios se emplean en la prevención o el tratamiento de la trombosis arterial; sus lugares de acción se ilustran en la [figura 41.2](#). El ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa y, por tanto, reduce la formación de TXA_2 . Puesto que también tiene el efecto de reducir la formación de PGI_2 , que por sí misma tiene actividad antiplaquetaria, se han investigado también como potenciales

antiagregantes plaquetarios las sustancias que actúan más específicamente como inhibidores de la síntesis de tromboxano (p. ej., picotamida), o como antagonistas de los receptores de tromboxano, como el ifetrobán. Sin embargo, no parece que sean más eficaces que el ácido acetilsalicílico. El dipiridamol actúa reduciendo la disponibilidad de ADP e inhibiendo la tromboxano sintasa, y la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel inhiben el receptor de ADP. El ticagrelor también inhibe al receptor de la ADP, pero su efecto es reversible, a diferencia de otros inhibidores del receptor de la ADP, lo que lo convierte potencialmente en un fármaco preferible en pacientes con aumento del riesgo hemorrágico. Estos fármacos tienen efectos antitrombóticos similares al ácido acetilsalicílico, pero causan menos sangrado gástrico porque no interfieren en la síntesis de prostaglandinas en el estómago. También pueden emplearse en la trombosis coronaria aguda los antagonistas de la GPIIb-IIIa (p. ej., tirofibán o abciximab). Cada uno de estos fármacos antiplaquetarios se suma a la eficacia antitrombótica del ácido acetilsalicílico, pero también aumenta el riesgo de sangrado cuando se usan en combinación.

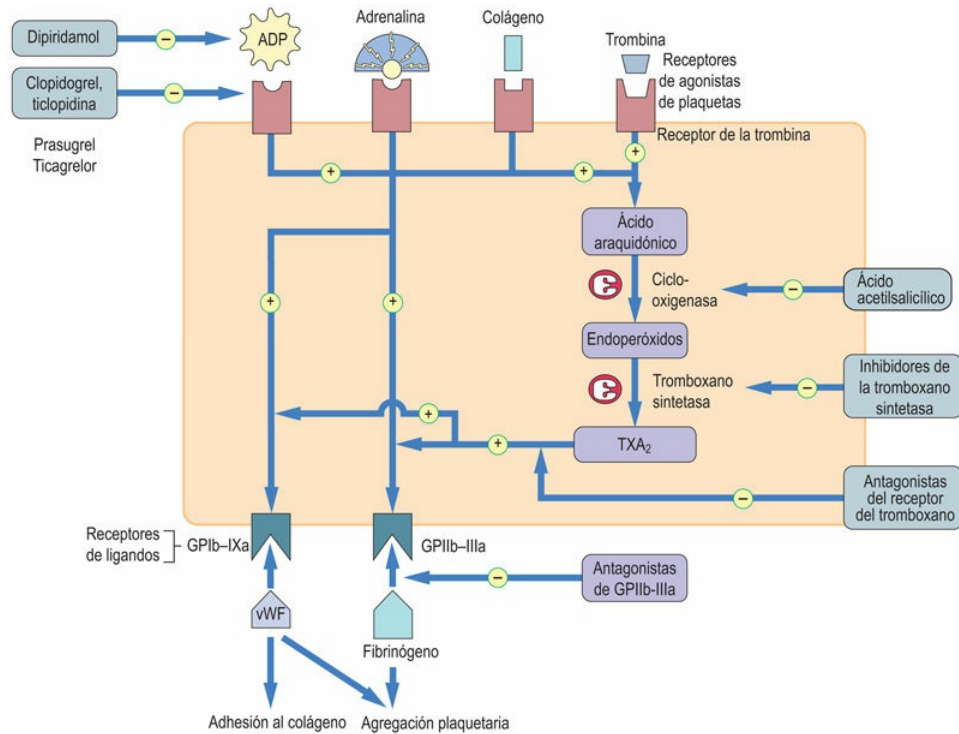


FIG. 41.2 Vías de activación de las plaquetas y mecanismos de acción de los antiagregantes plaquetarios.

Normalmente, la estimulación de los receptores agonistas de las plaquetas da lugar a la exposición de los receptores de los ligandos de las plaquetas, a través de la vía de las prostaglandinas en las plaquetas (ciclooxigenasa) y por otras rutas. Los receptores de los ligandos se unen al vWF y al fibrinógeno, lo que conduce a adhesión/agregación plaquetaria. Los antiagregantes plaquetarios bloquean este proceso en varias etapas. TXA₂, tromboxano A₂; vWF, factor von Willebrand.

Coagulación

Los factores de coagulación interactúan para formar el tapón hemostático secundario rico en fibrina en los vasos pequeños y el trombo de fibrina secundario en arterias y venas

Los factores de coagulación se identifican mediante números romanos. En la [tabla 41.2](#) se enumeran estos factores y algunas de sus propiedades. El factor tisular se denominó inicialmente factor III y el ion cálcico, factor IV; el factor VI no existe.

Tabla 41.2

Factores de la coagulación y sus propiedades

Factor	Sinónimo	Peso molecular (Da)	Concentración en plasma (mg/dl)
I	Fibrinógeno	340.000	200-400
II	Protrombina	70.000	10
III	Factor tisular (tromboplastina)	44.000	0
IV	Ion calcio*	40	9-10
V	Proacelerina, factor lábil	330.000	1
VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA), factor estable	48.000	0,05
VIII	Factor antihemofílico (AHF)	220.000	0,01
(vWF)		(250.000) n	1
IX	Factor Christmas	55.000	0,3
X	Factor Stuart-Prower	59.000	1
XI	Antecedente de tromboplastina en plasma (PTA)	160.000	0,5
XII	Factor Hageman	80.000	3
XIII	Factor estabilizador de la fibrina (FSF)	32.000	1-2
Precalicroína	Factor Fletcher	85.000	5
Cinínogeno de alto peso molecular (CAPM)	Factor Fitzgerald, Flauijeac o Williams, cofactor de activación de contacto	120.000	6

n indica número de subunidades.

* Para convertir el ion calcio a mmol/l se divide por 0,2495.

Cascada de la coagulación

La [figura 41.3](#) ilustra el esquema de la coagulación de la sangre aceptado actualmente. Desde principios de la década de 1960 se ha aceptado como una secuencia en «catarata» o «cascada» de conversiones interactivas de una proenzima a una enzima, de modo que cada enzima activa a la proenzima siguiente en la(s) secuencia(s). **Los factores enzimáticos activados se designan con la letra «a»: por ejemplo, factor XIa.** Aunque el proceso de la coagulación de la sangre es complejo y no lineal, tradicionalmente se ha dividido en tres partes:

- Vía intrínseca.
- Vía extrínseca.

- Vía final común.

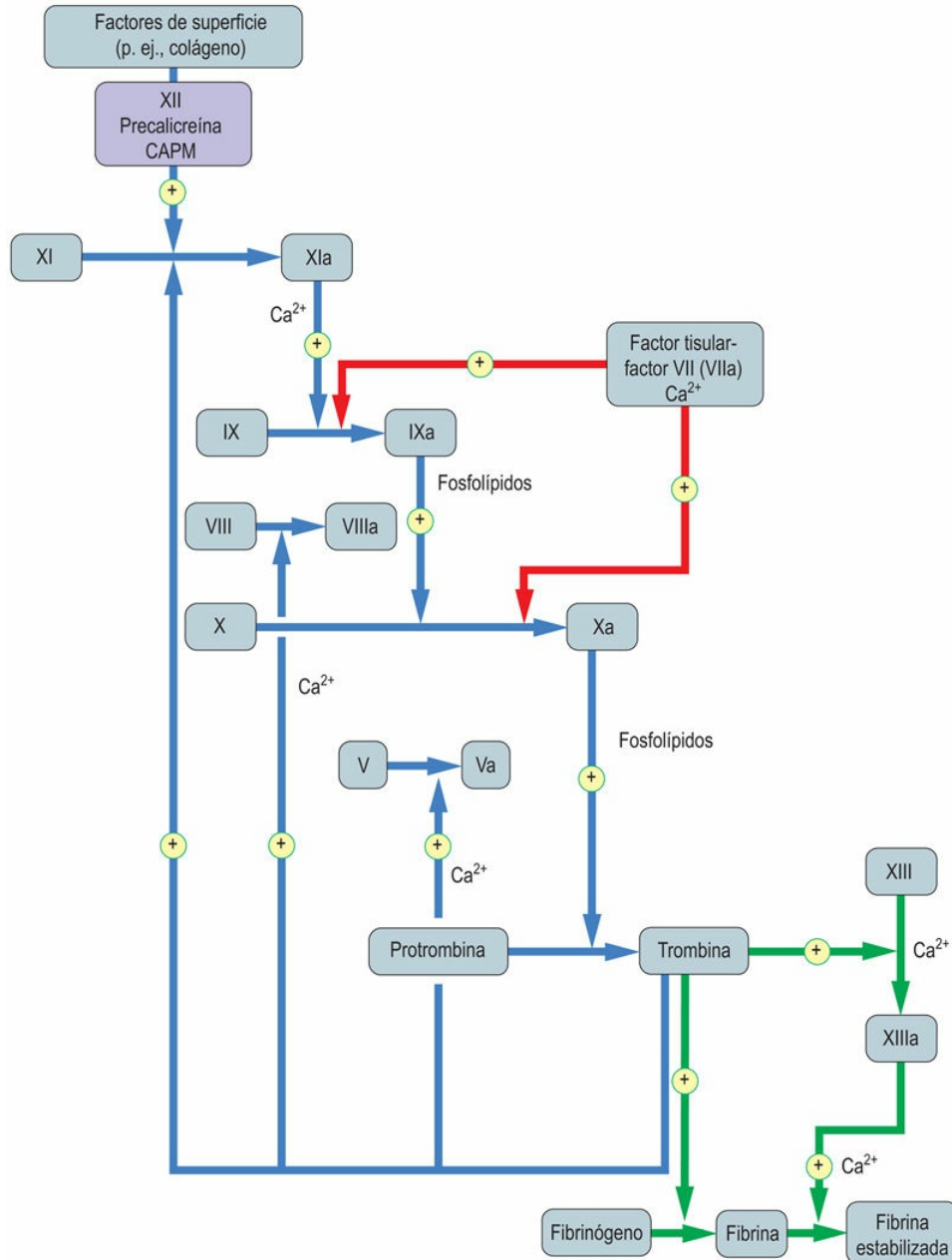


FIG. 41.3 Coagulación sanguínea: activación de factores de la coagulación.

Después del inicio de la coagulación de la sangre, las proenzimas de los factores de la coagulación son activadas secuencialmente; las enzimas de los factores activados se designan con la letra *a*. Vía intrínseca: *flechas azules*. Vía extrínseca: *flechas rojas*. Vía común: *flechas verdes*. CAPM, cininógeno de alto peso molecular. Reproducido de Dominiczak MH. Medical Biochemistry Flash Cards,



Conceptos avanzados

Receptores de la membrana de las plaquetas: sus ligandos vWF y fibrinógeno

Las plaquetas cumplen una función fundamental en la hemostasia y en la trombosis a través de la adhesión a la pared vascular y la posterior agregación para formar un tapón hemostático rico en plaquetas o trombo. Este proceso conlleva la exposición de receptores glucoproteicos de membrana específicos después de la activación de las plaquetas por varios compuestos.

El **receptor plaquetario GPIb-IX** desempeña un papel básico en la adhesión de las plaquetas al subendotelio. Se une al vWF, que también interactúa con receptores subendoteliales específicos, como los del colágeno subendotelial. Las deficiencias congénitas de GPIb-IX (síndrome de Bernard-Soulier) o, más frecuentemente, de vWF dan lugar a una tendencia al sangrado.

El **GPIIb-IIIa** es otro receptor con un cometido fundamental en la agregación plaquetaria. Después de la activación plaquetaria, cientos o miles de receptores GPIIb-IIIa pueden ser expuestos en una sola plaqueta. Estos receptores interactúan predominantemente con fibrinógeno, pero también con vWF, que reúnen a las plaquetas, formando un tapón hemostático o trombótico. La deficiencia congénita de GPIIb-IIIa (la infrecuente trombostenia de Glanzmann) causa un trastorno hemorrágico grave; en cambio, las deficiencias de fibrinógeno o de vWF originan un trastorno hemorrágico leve, pues estos dos ligandos pueden sustituirse uno al otro. Se han desarrollado inhibidores del GPIIb-IIIa (p. ej., tirofibán, abciximab) para pacientes que van a someterse a una angioplastia por una arteriopatía coronaria con el fin de evitar incidentes coronarios en el futuro.

El estado de las vías intrínseca, extrínseca y final común

se valora mediante pruebas de laboratorio específicas

Los tres componentes del sistema de la coagulación se distinguen a partir de la naturaleza del factor inicial y su prueba correspondiente en el laboratorio clínico de hemostasia; así, en los laboratorios clínicos se realizan tres pruebas de coagulación en plasma con citrato, pobre en plaquetas:

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), para analizar la vía intrínseca.
- Tiempo de protrombina (TP), para analizar la vía extrínseca.
- Tiempo de trombina (TT), para analizar la vía final común.

En estas pruebas se utiliza plasma pobre en plaquetas, ya que el número de plaquetas influye en los resultados del tiempo de coagulación. Para obtener plasma pobre en plaquetas, la sangre se recoge en tubos con citrato anticoagulante para secuestrar los iones calcio de forma reversible y se centrifuga a 2.000 g durante 15 minutos. Las pruebas de tiempo de coagulación se inician añadiendo calcio y sustancias iniciadoras apropiadas.

Sin embargo, estas pruebas tienen sus limitaciones para describir *in vivo* el fenotipo de coagulación eficaz de un paciente. Este ha sido el motivo de que se hayan elaborado análisis de la coagulación, denominados globales, que parece que reflejan mejor la capacidad de coagular de un paciente. Entre estos análisis están la **tromboelastografía** y la **generación de trombina**.



Aplicaciones clínicas

Análisis de coagulación globales

La **tromboelastografía (TEG)** y la **tromboelastometría rotacional (TEMRO)** valoran la capacidad de la sangre total para coagular en respuesta a un estímulo mecánico, permitiendo de este modo valorar todos los aspectos de la hemostasia: función de las plaquetas, entrecruzamiento de fibrina y fibrinólisis.

El **análisis de generación de trombina** es un análisis de coagulación global que al parecer permite mejorar la posibilidad de valorar la capacidad de coagular de un individuo con respecto a los análisis de coagulación convencionales. El TP y el TTPa, que acabamos de comentar, miden solamente el 5% del total de trombina generada, es decir, en el momento de la generación del primer coágulo.

La trombina desempeña un papel crucial en la cascada de la coagulación, ya que convierte el fibrinógeno en fibrina, además de desempeñar numerosos papeles de retroalimentación positiva y negativa. La determinación de la generación de trombina permite cuantificar en el tiempo toda la trombina generada en una muestra de plasma mediante su capacidad para «cortar» un cromóforo o un fluorocromo y medir la actividad cromógena o fluorescente resultante.

A pesar de los prometedores resultados de la TEMRO y de la generación de trombina, ambos análisis están limitados por infinidad de variables preanalíticas y analíticas, lo que dificulta la realización de comparaciones entre diferentes laboratorios. Aún no se ha alcanzado una estandarización fiable de estos análisis con un adecuado control de calidad interno y externo, y este es el motivo de que solo se apliquen con fines experimentales.

Las deficiencias congénitas de factores de la coagulación (I-XIII) provocan un sangrado excesivo

Las deficiencias congénitas de factores de la coagulación (I-XIII) provocan un sangrado excesivo, lo que ilustra su importancia fisiológica en la hemostasia. La excepción es el déficit del factor XII, que no aumenta la tendencia hemorrágica, a pesar de que los tiempos de coagulación están prolongados *in vitro*; lo mismo podría decirse para sus cofactores, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Más adelante comentamos una posible explicación de este hecho.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) valora la vía intrínseca

El término «intrínseco» implica que no se añaden a la sangre factores extrínsecos como el factor tisular o la trombina; solo existe contacto con la «superficie» no endotelial. La prueba clínica de esta vía es el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), también conocido como tiempo de coagulación de caolín y cefalina, debido a que el caolín (arcilla microparticulada) se añade como «superficie» estándar y la cefalina (extracto fosfolípídico cerebral), como sustituto del fosfolípido de las plaquetas. El intervalo de referencia del TTPa es de unos 30-40 segundos; las prolongaciones se observan en deficiencias de los factores XII (o sus cofactores, precalicreína o CAPM), XI, IX (o su cofactor, factor VIII), X (o su cofactor, factor V) o de la protrombina (factor II) (v. [tablas 41.1](#) y [41.2](#)).

La prueba se usa para descartar las hemofilias congénitas habituales (deficiencias de los factores VIII, IX u XI) y para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada. Las hemofilias causadas por las deficiencias de factor VIII o IX aparecen aproximadamente en 1 de cada 5.000 varones y en 1 de cada 30.000, respectivamente; la herencia es recesiva ligada al cromosoma X, transmitida por portadoras femeninas. El tratamiento suele consistir en concentrados de factor VIII o IX recombinantes.



Conceptos clínicos

Niño con hematomas extensos: hemofilia clásica (déficit congénito del factor VIII)

Un niño de 3 años ingresó desde el servicio de urgencias de su hospital local debido a hematomas extensos tras caerse por las escaleras. Una prueba estándar de coagulación mostró un TTPa muy prolongado, de más de 150 segundos (intervalo normal, 30-40 segundos). La valoración del factor de coagulación VIII demostró la existencia de valores muy bajos y una concentración de vWF

normal. La madre refirió la existencia de antecedentes familiares de sangrados excesivos en un hermano y en su padre.

Comentario

Se estableció el diagnóstico de déficit congénito de factor VIII debido a esta historia típica de un trastorno hemorrágico recesivo ligado al cromosoma X, con una concentración baja de factor VIII y normal de vWF. Se remitió a la familia al centro de hemofilia local y se le dieron consejos acerca de los riesgos de futuros hermanos afectados y hermanas portadoras. El niño fue tratado con concentrado de factor VIII recombinante intravenoso para el sangrado presente, y profilácticamente para prevenir nuevos episodios hemorrágicos en el futuro.

El tiempo de protrombina valora la vía extrínseca

El término «extrínseco» indica el efecto del factor tisular, el cual (después de su combinación con el factor VII) acelera considerablemente la coagulación, activando el factor IX y el X (v. [fig. 41.3](#)). El factor tisular es un polipéptido que se expresa en todas las células, además de las células endoteliales. La prueba clínica de esta vía es el **tiempo de protrombina (TP)**, en la que se añade factor tisular al plasma. El intervalo de referencia es de aproximadamente 10-15 segundos; las prolongaciones se observan en las deficiencias de los factores VII, X, V o II. En la práctica clínica, esta prueba se utiliza para diagnosticar tanto los infrecuentes defectos congénitos de estos factores como los mucho más frecuentes trastornos hemorrágicos adquiridos, que son resultado de:

- **Déficit de vitamina K** (p. ej., malabsorción o ictericia obstructiva; v. también [cap. 7](#)), que reduce la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X. El tratamiento consiste en la administración de vitamina K por vía oral o intravenosa.
- **Administración de antagonistas de la vitamina K por vía oral**

(p. ej., warfarina), que reducen la síntesis hepática de estos factores. Un sangrado excesivo en pacientes que toman warfarina puede tratarse suspendiendo el fármaco, administrando vitamina K o sustituyendo los factores II, VII, IX y X por plasma fresco congelado o concentrados de complejo protrombínico que contienen únicamente los factores relevantes (p. ej., Beriplex).

- **Enfermedad hepática**, que reduce la síntesis hepática de todos los factores de la coagulación, incluyendo aquellos que afectan al TP. Por ejemplo, el tiempo de protrombina es un marcador pronóstico de insuficiencia hepática después de una sobredosis de paracetamol (v. [cap. 34](#)). El tratamiento consiste en la restitución de los factores de la coagulación con plasma fresco congelado.



Aplicaciones clínicas

Monitorización de la terapia anticoagulante oral

El tratamiento anticoagulante oral con **antagonistas de la vitamina K** (p. ej., **warfarina**) se administra a largo plazo a pacientes con riesgo de trombosis en las cámaras cardíacas (p. ej., pacientes con fibrilación auricular o prótesis valvulares cardíacas, que pueden embolizar al cerebro y causar un accidente cerebrovascular).

La monitorización del tiempo de protrombina estandarizado internacionalmente (es decir, el **Índice Normalizado Internacional [INR]**), cada pocas semanas es esencial para minimizar el riesgo, no solo de tromboembolia, sino también de un sangrado excesivo. Hasta el 1% de la población adulta en países desarrollados recibe actualmente anticoagulantes orales a largo plazo; por tanto, la monitorización tradicional realizada por médicos y enfermeras (que implica toma de muestras de sangre, envío al laboratorio, obtención de resultados y dar instrucciones de dosificación a los pacientes) ha generado una sobrecarga de trabajo insostenible.

En los últimos años, las determinaciones del INR cerca del paciente o en su centro de salud permiten monitorizar el estado de

anticoagulación con warfarina mediante una muestra capilar obtenida mediante un «pinchazo del dedo» que se introduce en el analizador portátil de INR. Gracias a esta técnica, algunos pacientes pueden autocomprobar y, en ocasiones, autogestionar su dosis de warfarina, de manera parecida a la autogestión de la glucemia en los pacientes diabéticos. También se han desarrollado algoritmos computarizados para la dosificación de la warfarina para que los profesionales sanitarios puedan modificar más fácilmente la dosificación con mayor exactitud. En la actualidad existen anticoagulantes orales directos (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) para pacientes con fibrilación auricular que no requieren monitorización de sus valores de anticoagulación.

El tiempo de trombina valora la vía final común

El término «vía final común» hace referencia a la conversión de la protrombina en trombina a través del factor Xa, actuando el factor Va como cofactor

Esto permite, a su vez, la conversión del fibrinógeno en fibrina. La etapa final de la producción de fibrina en la vía común se comprueba clínicamente midiendo el **tiempo de trombina (TT)**, añadiendo trombina exógena al plasma. El intervalo de referencia es de aproximadamente 10-15 segundos; las prolongaciones se observan en el déficit de fibrinógeno y en presencia de inhibidores (p. ej., heparina, dabigatrán o productos de degradación de la fibrina). El déficit de fibrinógeno puede ser congénito o deberse a un consumo adquirido de fibrinógeno en la coagulación intravascular diseminada (CID), o puede ocurrir después de la administración de fibrinolíticos (v. más adelante). El tratamiento consiste en crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno.

Varios análisis valoran la función plaquetaria

Aparte de valorar el número, el tamaño y la morfología de las

plaquetas mediante un «hemograma completo» y una revisión de película sanguínea, la función plaquetaria puede evaluarse de otras formas.

Un método para valorar la función de las plaquetas lo constituye el **analizador de función plaquetaria** (PFA-100, Siemens). Se hace pasar sangre total a través de un cartucho que contiene una abertura revestida con una combinación de dos agonistas plaquetarios: colágeno/adrenalina o colágeno/ADP. A continuación se mide el tiempo de cierre de la abertura como consecuencia de la agregación plaquetaria. No puede definir trastornos concretos, pero un resultado anormal sugiere un trastorno de las plaquetas y puede usarse como prueba de cribado.

La **agregometría de transmisión de luz** (ATL) se considera la prueba de referencia para la investigación de trastornos específicos de la función plaquetaria. Se expone plasma rico en plaquetas a diversos agonistas plaquetarios (p. ej., colágeno, ADP y adrenalina) y se monitoriza la transmisión de luz para generar una serie de curvas estándar. El patrón de las curvas obtenidas con una combinación de agonistas puede ayudar a determinar el defecto de la función plaquetaria presente.

Puede medirse la **producción y liberación de nucleótidos plaquetarios** (es decir, ATP y ADP) para valorar la producción y liberación de nucleótidos desde los gránulos. También puede llevarse a cabo un análisis de citometría de flujo de diversos **receptores plaquetarios**.

Con toda esta batería de pruebas lo fácil sería pensar que los trastornos de la función plaquetaria son sencillos de diagnosticar. Sin embargo, la existencia de variables preanalíticas y analíticas hace que a menudo los resultados no sean fiables y que resulten difíciles de interpretar.

Trombina

La trombina convierte el fibrinógeno circulante en fibrina y activa el factor XIII, el cual entrecruza la fibrina,

formando un coágulo

Actualmente se cree que la activación de la coagulación de la sangre se inicia normalmente por una lesión vascular, que causa la exposición de la sangre circulante al factor tisular, lo que da lugar a la activación de los factores VII y IX (v. [fig. 41.3](#)). Seguidamente tiene lugar la activación de los factores X y II (protrombina), preferentemente en los focos de lesión vascular, donde se han activado plaquetas que proporcionan actividad procoagulante como resultado de la exposición de fosfolípidos de membrana en la superficie de las plaquetas cargados negativamente, como la fosfatidilserina, y de la presencia de lugares de unión de alta afinidad para varios factores de coagulación activados, lo que permite la formación del complejo protrombinasa (Va, Xa y II) y del complejo tenasa (VIIIa, IXa y Xa), que favorecen notablemente la producción de trombina. Como resultado de estas interacciones bioquímicas, la formación de trombina y fibrina se localiza eficientemente en los focos de lesión vascular.

La trombina desempeña una función fundamental en la hemostasia

La trombina no solo convierte el fibrinógeno circulante en fibrina en los focos de lesión vascular, produciendo el coágulo hemostático secundario rico en fibrina, sino que también activa el factor XIII, una transglutaminasa, que entrelaza dicha fibrina, volviéndola resistente a la dispersión por la presión sanguínea local o por la fibrinólisis (v. [figs. 41.1](#) y [41.3](#)). Además, la trombina estimula su propia generación en un ciclo de retroalimentación positiva por tres vías:

- **Cataliza la activación del factor XI.** Esto puede explicar por qué las deficiencias congénitas del factor XII, de precalicreína o de CAPM, no están asociadas a un sangrado excesivo (v. [fig. 41.3](#)).
- **Cataliza la activación de los factores VIII y V.**
- **Activa las plaquetas** (v. [fig. 41.2](#)).

Se han desarrollado inhibidores de la trombina como anticoagulantes

Ahora que se ha reconocido el papel central de la trombina en la hemostasia y la trombosis, se han desarrollado varios **inhibidores directos de la trombina (IDT)** como anticoagulantes. El dabigatrán, un IDT por vía oral, ha demostrado en ensayos clínicos controlados y aleatorizados a gran escala ser tan eficaz como la warfarina para el tratamiento y la prevención secundaria de la trombosis venosa y en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Está aprobado para su uso en Reino Unido para estas dos indicaciones. La principal ventaja de este fármaco para estas indicaciones es que no se necesita monitorizar la dosis. El dabigatrán es el primero de los anticoagulantes directos por vía oral en tener un antídoto eficaz, el idarucizumab, un anticuerpo monoclonal que puede revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán en cuestión de minutos.

El argatrobán es otro IDT por vía oral que puede ser una alternativa eficaz a la heparina cuando esta está contraindicada después de un episodio de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Recientemente se ha autorizado su administración en Reino Unido para esta indicación. La bivalirudina, un derivado de la hirudina, obtenida originalmente de una sanguijuela medicinal, *Hirudo medicinalis*, es un IDT parenteral cuya administración ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. También puede ser una alternativa a la heparina en pacientes con síndromes coronarios agudos con TIH.

Este papel central de la trombina también constituye la base de las investigaciones que están llevándose a cabo para refinar los análisis de generación de trombina y aplicarla tanto a las patologías clínicas trombóticas como a las hemorrágicas.

Los inhibidores de la coagulación son esenciales para prevenir la formación excesiva de trombina y la trombosis

Se han identificado tres sistemas naturales de inhibidores de la

coagulación (fig. 41.4 y tabla 41.3).

- **Antitrombina:** es una proteína sintetizada en el hígado. Su actividad es catalizada por la heparina antitrombótica (heparina no fraccionada y de bajo peso molecular) y por glucosaminoglucanos (GAG) endógenos similares a la heparina, presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares. Inactiva no solo a la trombina, sino también a los factores IXa y Xa (v. fig. 41.3). Como consecuencia, las deficiencias congénitas de antitrombina dan lugar a un aumento significativo del riesgo de tromboembolia venosa.
- Las **heparinas** son inhibidores indirectos del factor Xa debido a su capacidad de aumentar la actividad antitrombótica. Las heparinas se usan tanto en el tratamiento como en la prevención de la trombosis venosa aguda, habitualmente en forma de heparina de bajo peso molecular (HBPM), como enoxaparina o dalteparina. Suelen ser reemplazadas por anticoagulantes orales, como la warfarina, para la anticoagulación a largo plazo. Las HBPM también son importantes en el tratamiento de la trombosis arterial aguda, ya que pertenece a los síndromes coronarios agudos (p. ej., enoxaparina o fondaparinux).
- Actualmente se han desarrollado **inhibidores directos del factor Xa** como anticoagulantes. El rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán pueden ser una alternativa eficaz a la warfarina para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa y para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Todos estos fármacos están disponibles en formulación oral y no necesitan monitorización de su efecto anticoagulante. Actualmente se está investigando un derivado recombinante del factor Xa como antídoto potencial de todos estos fármacos.
- **Proteína C y su cofactor, la proteína S:** son proteínas dependientes de la vitamina K sintetizadas en el hígado. Cuando se genera trombina, se une a la **trombomodulina**

(peso molecular, 74 kDa), que está presente en la superficie de las células endoteliales vasculares. El complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C, que forma un complejo con su cofactor, la proteína S. Este complejo degrada selectivamente los factores Va y VIIIa mediante proteólisis limitada (v. [fig. 41.3](#)). Por tanto, esta vía forma una retroalimentación negativa sobre la generación de trombina. Las deficiencias congénitas de proteína C o de proteína S dan lugar a un aumento del riesgo de tromboembolia venosa. Otra causa de aumento del riesgo de tromboembolia venosa es una **mutación en el factor de coagulación V (factor V Leiden)**, que confiere resistencia a su inactivación por la proteína C activada. Esta mutación es frecuente y se da en alrededor del 5% de la población de los países occidentales.

- **Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI):** esta proteína se sintetiza en el endotelio y el hígado; circula unida a lipoproteínas. Inhibe el complejo factor tisular-VIIa (v. [fig. 41.3](#)). Sin embargo, la deficiencia de TFPI no parece aumentar el riesgo de trombosis.

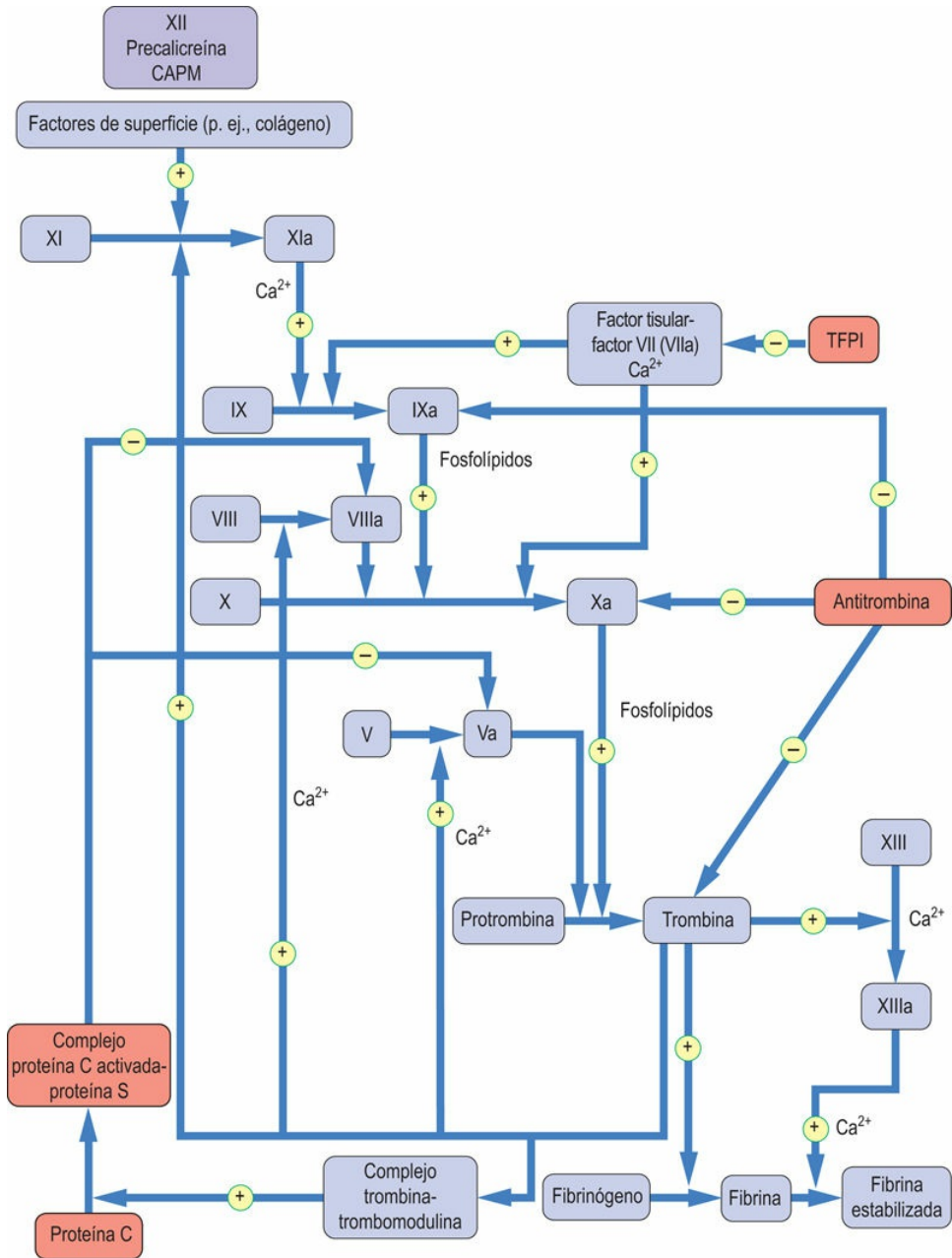


FIG. 41.4 Lugares de acción de los inhibidores de la coagulación.

Antitrombina, proteína C y proteína S, e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Véanse los detalles en el texto.

Tabla 41.3

Propiedades de los inhibidores de la coagulación

	Peso molecular	Concentración en plasma
--	----------------	-------------------------

Inhibidor (sinónimo)	(Da)	(mg/dl)
Antitrombina (antitrombina III)	65.000	18-30
Proteína C	56.000	0,4
Proteína S	69.000	2,5
Inhibidor de la vía del factor tisular, TFPI (inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas, LACI)	32.000	0,1



Conceptos clínicos

Varón de 40 años con dolor y tumefacción de la pierna: deficiencia de antitrombina

Un hombre de 40 años ingresó desde el servicio de urgencias de su hospital local por dolor agudo y edema de la pierna izquierda 10 días después de una cirugía mayor. La ecografía de la pierna confirmó la oclusión de la vena femoral izquierda por un trombo.

Comentario

Se le prescribió tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular a dosis estándar. El paciente refirió antecedentes familiares de «coágulos en las piernas» a edades tempranas. Se instauró tratamiento con warfarina y HBPM, retirando esta última cuando el INR alcanzó un valor >2. Se instauró un seguimiento en la clínica especializada en anticoagulación y trombofilia.

Fibrinólisis

El sistema fibrinolítico limita la formación excesiva de fibrina a través de la fibrinólisis mediada por plasmina

El sistema de coagulación actúa para formar fibrina; el sistema fibrinolítico actúa para limitar el exceso de formación de fibrina (tanto intravascular como extravascular) a través de la **fibrinólisis mediada por plasmina**. El plasminógeno circulante se une a la fibrina por medio de los lugares de unión a lisina: los activadores del plasminógeno lo convierten en plasmina activa. El **activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA)** es sintetizado por las células endoteliales; normalmente circula en plasma a concentraciones bajas (5 ng/ml), pero es liberado hacia el plasma por estímulos como la oclusión venosa, el ejercicio y la adrenalina. Junto con el plasminógeno se une firmemente a la fibrina, lo que estimula su actividad (la K_m para el plasminógeno disminuye de 65 a 0,15 mmol/l en presencia de fibrina), localizando de ese modo la actividad de la plasmina en los depósitos de fibrina.



Aplicaciones clínicas

Medición del dímero-D de fibrina en el diagnóstico de la sospecha de trombosis venosa profunda

El **dímero-D de fibrina** (un producto de degradación de la fibrina entrelazada y un marcador del recambio de fibrina) normalmente está presente en sangre a concentraciones menores de 250 $\mu\text{g/l}$. En la **trombosis venosa profunda (TVP) de la pierna**, el depósito de una gran cantidad de fibrina entrelazada en las venas profundas de la pierna, seguido de la lisis parcial por el sistema fibrinolítico corporal, aumenta el recambio de fibrina y las concentraciones de dímero-D en sangre. Numerosos pacientes llegan a los departamentos de urgencias con una extremidad edematosa y/o dolorosa, que puede ser

consecuencia de una TVP.

Las pruebas de inmunoanálisis rápidas para el dímero-D en sangre pueden realizarse en el servicio de urgencias y actualmente su uso está muy extendido como complemento del diagnóstico clínico. Alrededor de un tercio de los pacientes con sospecha clínica de TVP tiene concentraciones normales de dímero-D, lo cual, en combinación con una probabilidad clínica baja, normalmente descarta el diagnóstico y puede permitir el alta temprana de estos pacientes sin necesidad de nuevas pruebas o tratamientos. En pacientes con concentraciones de dímero-D elevadas se inicia el tratamiento con heparina y se realizan pruebas de imagen de la pierna (normalmente mediante ecografías) para confirmar la presencia y la extensión de la TVP.

Los inhibidores de la plasmina impiden una actividad fibrinolítica excesiva

En el plasma normalmente se impide que haya una actividad excesiva de tPA mediante la presencia de un exceso de su principal inhibidor, el **inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)**, que es sintetizado por las células endoteliales y los hepatocitos. El **activador del plasminógeno de tipo urocinasa (uPA)** circula en plasma tanto como un precursor de cadena simple activo (scuPA, prourocinasa) como en una forma de cadena doble más activa (tcuPA, urocinasa). El factor XII activado de superficie es un activador del scuPA, que conecta así los sistemas de coagulación con los sistemas fibrinolíticos. Los principales componentes del sistema fibrinolítico se enumeran en la [tabla 41.4](#) y se ilustran en la [figura 41.5](#). La formación excesiva de plasmina se previene normalmente mediante:

- Unión del 50% del plasminógeno a la glucoproteína rica en histidina (HRG).
- Inactivación rápida de la plasmina libre por su principal inhibidor, la α_2 -antiplasmina.

Tabla 41.4

Componentes del sistema fibrinolítico

Componente (sinónimo)	Peso molecular (Da)	Concentración en plasma (mg/dl)
Plasminógeno	92.000	0,2
Activador del plasminógeno tisular (tPA)	65.000	5 (basal)
Activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA)	51.600	20
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)	48.000	200
Antiplasmina (α_2 -antiplasmina)	70.000	700

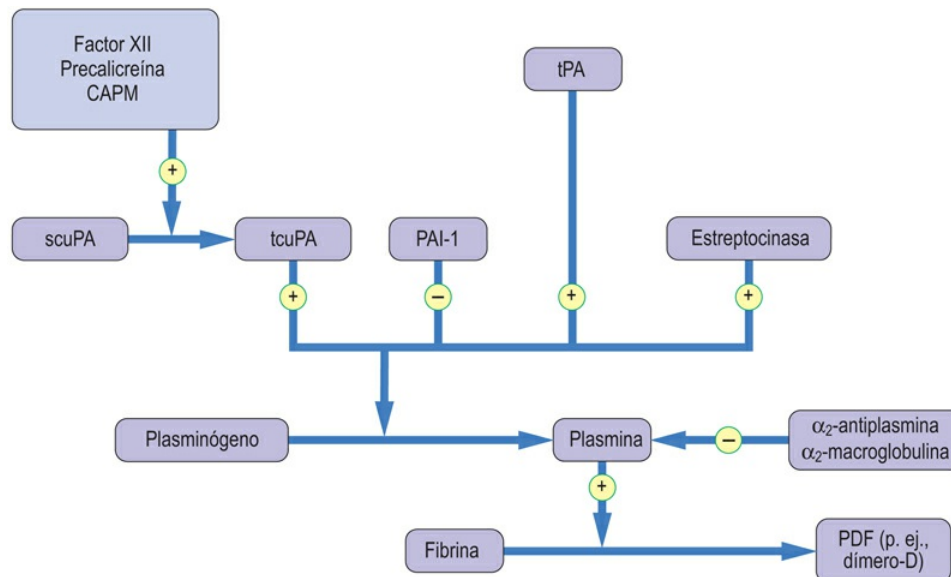


FIG. 41.5 Sistema fibrinolítico.

El plasminógeno puede ser activado a plasmina por la tcuPA (urocinasa), el tPA o la estreptocinasa. La tcuPA y el tPA son inhibidos por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). La plasmina es inhibida por la α_2 -antiplasmina y la α_2 -macroglobulina. La plasmina degrada la fibrina a productos de degradación de la fibrina (PDF).

CAPM, cininógeno de alto peso molecular; scuPA, activador del plasminógeno monocatenario (prourocinasa); tcuPA, activador del plasminógeno de tipo urocinasa bicatenaria (urocinasa); tPA, activador del plasminógeno tisular. Reproducido de Dominiczak MH. Medical Biochemistry Flash Cards, London: Elsevier, 2012.



Conceptos clínicos

Tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario agudo

La oclusión de una arteria coronaria por un trombo es responsable de las características del síndrome coronario agudo, que incluyen cambios electrocardiográficos y bioquímicos. Se entiende por **infarto de miocardio** la muerte permanente de la parte del músculo cardíaco irrigado por dicha arteria. En los síndromes coronarios agudos, como el infarto de miocardio, el paciente suele experimentar un **dolor torácico intenso**.

Normalmente, en caso de infarto agudo de miocardio y otros síndromes coronarios agudos se administra ácido acetilsalicílico y heparina para inhibir las plaquetas y los componentes del trombo que está desarrollándose en la arteria coronaria. Algunos pacientes necesitan además clopidogrel y/o antagonistas del receptor ADP y/o inhibidores de la GPIIb-IIIa.

Muchos pacientes con infarto agudo de miocardio en curso son candidatos a **tratamiento trombolítico** con un fármaco activador del plasminógeno administrado por vía intravenosa. La trombólisis precoz disuelve el trombo de la arteria coronaria y reduce el tamaño del infarto y el riesgo de mortalidad y de complicaciones como la insuficiencia cardíaca. No obstante, el procedimiento que se utiliza más recientemente es eliminar directamente el trombo (**intervención coronaria percutánea [ICP]**) en lugar de aplicar un tratamiento trombolítico, ya que parece que los resultados son favorables en la trombólisis y no aumenta el riesgo de hemorragia, como por ejemplo en el cerebro. Los pacientes que se someten a una ICP deben recibir además un inhibidor de la GPIIb-IIIa.

La importancia fisiológica del PAI-1 y de la α_2 -antiplasmina se ilustra por el aumento de la tendencia al sangrado que se asocia con los casos infrecuentes de sus deficiencias congénitas (v. [tabla 41.1](#)); la excesiva actividad de la plasmina en plasma que resulta de las

deficiencias tiene el efecto de romper los coágulos hemostáticos.

Aprendizaje activo

1. Cuando un paciente acude con una hemorragia en múltiples focos, ¿qué pruebas de laboratorio deben realizarse para identificar la causa de su defecto hemostático?
2. Cuando un paciente se presenta con una pierna dolorosa y edematosa, posiblemente debido a una trombosis venosa profunda (TVP) aguda, ¿qué pruebas de laboratorio deben realizarse para ayudar al médico a:
 - establecer o descartar este diagnóstico?
 - monitorizar el tratamiento anticoagulante, después de que el diagnóstico se ha confirmado?
3. Cuando un paciente se presenta con una trombosis arterial coronaria aguda (que ha causado un infarto de miocardio), ¿qué antitrombóticos deben considerarse de forma urgente para reducir el riesgo de complicaciones?

Resumen

- La hemostasia constituye un conjunto de procesos que protege al organismo de la pérdida de sangre.
- La lesión de la pared de los vasos sanguíneos pone en funcionamiento fenómenos complejos en los que intervienen las plaquetas (activación, adhesión, agregación) y una cascada de factores de coagulación que se clasifican en las vías intrínseca, extrínseca y final común.
- La integridad de estas tres vías puede estudiarse mediante análisis simples de laboratorio. Los análisis de coagulación globales, como la generación de trombina y la tromboelastografía, usados actualmente en estudios experimentales, pueden ser más eficaces para valorar el fenotipo de coagulación individual.
- Las deficiencias de los factores que intervienen en la cascada de la coagulación y/o la función plaquetaria alterada dan lugar a trastornos hemorrágicos.
- Con el tiempo, los coágulos son degradados por el sistema fibrinolítico. El proceso de la fibrinólisis previene fenómenos trombóticos y normalmente existe un equilibrio entre hemostasia y trombosis.
- El ácido acetilsalicílico y la heparina se emplean en pacientes con infarto agudo de miocardio o síndromes coronarios agudos.
- El ácido acetilsalicílico (u otros antiagregantes plaquetarios) también se emplea para reducir el riesgo de infarto de miocardio recurrente y de accidentes cerebrovasculares.
- Los fármacos anticoagulantes (p. ej., heparina, warfarina o rivaroxabán) se emplean en el tratamiento de la trombosis venosa aguda o la embolia.
- Los fármacos anticoagulantes (p. ej., warfarina, dabigatrán y rivaroxabán) se emplean a largo plazo para prevenir

tromboembolias de origen cardíaco (fibrilación auricular, prótesis valvulares cardíacas).

Lecturas recomendadas

Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease 2016. *Chest*. 2016;149:315–352.

Key NS, Marris M, O'Shaughnessy D, eds. *Practical hemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Oxford: Wiley; 2009.

Ozaki, Y., (Ed.), (2011). State of the art 2011. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(Suppl.s1), 1–395.

Holbrook, A., Schulman, S., Witt, D. M., Vandvik, P. O., Fish, J., Kovacs, M. J., et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed.). American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2012. *Chest*, 141(Suppl. 2), e152S–e184S.

Wright IS. The nomenclature of blood clotting factors. *Canadian Medical Association Journal*. 1962;86:373–374.

Páginas web de interés

Practical-Haemostasis.com: guía práctica para la hemostasia en el laboratorio: <http://www.practical-haemostasis.com/>.

BSH Guidelines: Hemostasia y trombosis: http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/?status=Guideline&category=Haemostasis+and+Thrombosis&p=1&sefilters__select__status.

International Society on Thrombosis and Haemostasis:
<http://www.isth.org>.

Abreviaturas

AHF Factor antihemofílico

ATL Agregometría de transmisión de luz

CAPM Cininógeno de alto peso molecular

CID Coagulación intravascular diseminada

EDRF Factor relajante derivado del endotelio, óxido nítrico

eNOS Óxido nítrico sintasa endotelial

FSF Factor estabilizador de la fibrina

GAG Glucosaminoglucanos

GMPc Guanosina 3',5'-monofosfato cíclico

GPIb-IX, GPIIb-IIIa Receptores de glucoproteínas de la membrana plaquetaria

HBPM Heparina de bajo peso molecular

HNF Heparina no fraccionada

HRG Glucoproteína rica en histidina

ICP Intervención coronaria percutánea

IDT Inhibidor directo de la trombina

INR Índice Internacional Normalizado

KCCT Tiempo de coagulación de caolina-cefalina, TTPa

LACI Inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas

PAF Factor activador de las plaquetas

PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PDF Productos de degradación de la fibrina
PGI₂ Prostaglandina I₂
PTA Antecedente de tromboplastina en plasma
SPCA Acelerador de la conversión de la protrombina sérica
TEG Tromboelastografía
TEMRO Tromboelastometría rotacional
TFPI Inhibidor de la vía del factor tisular
TIH Trombocitopenia inducida por heparina
TP Tiempo de protrombina
tPA Activador del plasminógeno tisular
TT Tiempo de trombina
TTPa Tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP Trombosis venosa profunda
TXA₂ Tromboxano A₂
uPA Activador del plasminógeno de tipo urocinasa
vWF Factor von Willebrand

CAPÍTULO 42

Estrés oxidativo e inflamación

John W. Baynes

Resumen

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son formas reactivas del oxígeno parcialmente reducidas entre las que se encuentran el superóxido, el radical hidroperoxilo, el radical hidroxilo, el peroxinitrito y el hipocloroso. Las ROS aumentan durante el estrés oxidativo y la inflamación y dañan a todas las biomoléculas; entre los biomarcadores característicos del daño oxidativo están los peróxidos de lípidos, los nucleótidos oxidados en el ADN (8-oxoguanina, timina glicol), los ácidos sulfénicos y las proteínas con puentes disulfuro, los aminoácidos nitrados, la metionina sulfóxido y los productos finales de la glucoxidación (glucosilación) y la lipoxidación avanzadas (AGE/ALE, *advanced glycoxidation and lipoxidation end-products*). Varios sistemas antioxidantes proporcionan protección frente a las ROS, entre los que destacan proteínas que quelan iones metálicos catalíticos (hierro y cobre), como la albúmina; enzimas antioxidantes como la catalasa, la superóxido dismutasa y las peroxidasas dependientes de glutatión, que son inducidas por el elemento de respuesta antioxidante (ERA) y que detoxifican las ROS; y las vitaminas antioxidantes A, C y E, que atrapan radicales intermedios. Las ROS también pueden ser beneficiosas; por ejemplo, en la regulación del metabolismo intermedio y durante el estallido respiratorio asociado a la fagocitosis y la destrucción de microorganismos infecciosos.

Palabras clave

Ácido hipocloroso

Ácido mercaptúrico

Ácido sulfénico

Ascorbato

Catalasa

Cuerpo de Heinz

Elemento de respuesta antioxidante

Enfermedad granulomatosa crónica

Especies reactivas de carbonilo

Especies reactivas del nitrógeno

Especies reactivas del oxígeno (ROS)

Estallido respiratorio

Glutación peroxidasa

Glutación S-transferasa

Haptoglobina

Hemopexina

Hidroxinonenal

Isquemia

Malondialdehído

Metahemoglobina

Metahemoglobinemia

Metilglioxal

Metionina sulfóxido

Metionina sulfóxido reductasa

Mieloperoxidasa

NADPH oxidasa

Nitrotirosina

8-oxoguanina
Peroxidación de lípidos
Peroxinitrito
Productos finales de la glucosilación avanzada (AGE)
Productos finales de la lipoxidación avanzada (ALE)
Rabdomiólisis
Radical hidroxilo
Reacción de Fenton
Reacción de Haber-Weiss
Selenio
Selenocisteína
S-glutationilación
Superóxido
Superóxido dismutasa
Timina glicol
Tioredoxina
Vía de la glioxalasa
Vitaminas A, C, E

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Identificar las especies reactivas del oxígeno

(ROS) principales y explicar cómo se forman en la célula.

- Describir los efectos de las ROS en diferentes biomoléculas, incluyendo a los biomarcadores característicos del daño oxidativo a los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos.
 - Identificar las enzimas antioxidantes, las vitaminas y las biomoléculas más importantes que proporcionan protección frente a la formación y el daño que ocasionan las ROS.
 - Describir el papel del oxígeno reactivo en la biología reguladora y las defensas inmunológicas.
 - Describir el papel de las ROS en las enfermedades inflamatorias.
 - Describir las funciones del elemento de respuesta antioxidante en la protección frente a las ROS.
-

Introducción

El oxígeno es un antioxidante relativamente lento a la temperatura corporal

El oxígeno (O_2) es un elemento esencial para la vida de los organismos aerobios. Aunque es sumamente reactivo en las reacciones de combustión a temperaturas altas, es relativamente inerte a la temperatura corporal; posee una energía de activación alta para las reacciones de oxidación. Esto es una suerte, ya que de otro modo arderíamos de forma espontánea. Cerca del 90% del O_2 que usamos va dirigido hacia la fosforilación oxidativa. Las enzimas que emplean el oxígeno para las reacciones de hidroxilación y oxigenación consumen otro 10%, y una proporción residual, menor del 1%, se convierte en **especies reactivas del oxígeno (ROS)**, como superóxido y peróxido de hidrógeno, que son formas reactivas del oxígeno. Las ROS son importantes en el metabolismo: algunas enzimas usan H_2O_2 como sustrato. Las ROS también desempeñan un cometido en la regulación del metabolismo y en las defensas inmunológicas frente a la infección. Sin embargo, también son una fuente de daño crónico a las biomoléculas tisulares. Uno de los riesgos de la utilización del oxígeno como sustrato para el metabolismo energético es que podríamos quemarnos, y de hecho lo hacemos. Por dicho motivo, disponemos de una serie de defensas antioxidantes que nos protegen de las ROS.

En este capítulo comentaremos la bioquímica del oxígeno reactivo, los mecanismos de la formación y la detoxificación de las ROS y su papel en la salud y la enfermedad del ser humano.

El oxígeno es un gas inerte

En la mayoría de los libros de texto se muestra al oxígeno como una molécula diatómica con dos enlaces entre los átomos de oxígeno. Es una presentación atractiva desde el punto de vista de las estructuras de puntos de los electrones y del emparejamiento de los electrones para formar enlaces químicos, pero es incorrecta. De hecho, a la temperatura corporal, el O_2 es una molécula birradical con dos electrones desapareados (fig. 42.1). Estos electrones tienen espines paralelos y están desapareados. Dado que la mayoría de las reacciones de oxidación orgánicas (p. ej., la oxidación de un alcano a un alcohol o de un aldehído a un ácido) son reacciones de oxidación de dos electrones, el O_2 no suele ser muy reactivo en estas reacciones. De hecho, es completamente estable, incluso ante la presencia de un reductor fuerte como es el H_2 . Cuando se aplica el calor suficiente (energía de activación), uno de los electrones desapareados gira para formar una pareja de electrones, que posteriormente participa en la reacción de combustión. Una vez empezada, la combustión proporciona el calor necesario para propagar la reacción, a veces de forma explosiva.

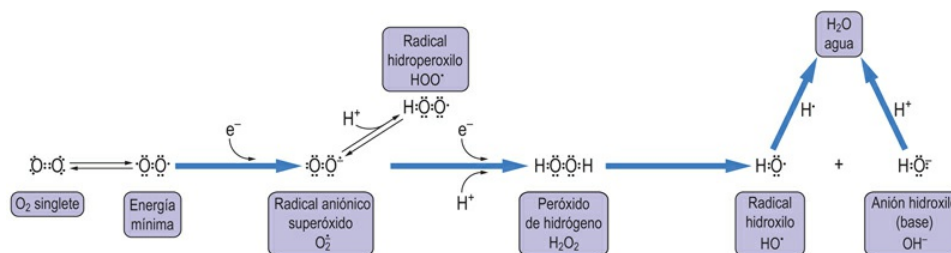


FIG. 42.1 Estructura del oxígeno y especies reactivas del oxígeno (ROS).

El oxígeno se muestra en el extremo izquierdo como la forma diatómica incorrecta de doble enlace. Esta forma, conocida como oxígeno singlete, existe en una cantidad significativa solamente a una temperatura alta o en respuesta a la irradiación. El radical doble es el estado de energía más bajo natural del oxígeno a temperatura corporal. Las ROS son formas del oxígeno reactivas y parcialmente reducidas. El primer producto de la reducción es el radical aniónico, el

superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que está en equilibrio con el ácido débil, el radical hidropéroxilo (pK_a , ~4,5). La reducción del superóxido da lugar a hidropéroxido O_2^{-2} en la forma de H_2O_2 . La reducción del H_2O_2 provoca una reacción de escisión homolítica que libera radical hidroxilo (OH^{\cdot}) e ion hidroxilo (OH^-). El agua es el producto final de la reducción completa del O_2 .

El oxígeno se activa por iones de metales de transición, como el hierro o el cobre, en la localización activa de las metaloenzimas

Las reacciones metabólicas se llevan a cabo a temperatura corporal, bastante inferior a la necesaria para activar al oxígeno libre. En las reacciones biológicas de oxidorreducción en las que está implicado el O_2 , este se activa siempre por iones metálicos con actividad de oxidorreducción, como el hierro y el cobre; estos metales tienen también electrones desapareados y forman complejos reactivos metal-oxo. Todas las enzimas que utilizan O_2 *in vivo* son metaloenzimas, así como lo son también las proteínas de unión al oxígeno, la hemoglobina y la mioglobina, que contienen hierro en forma de hemo (v. [cap. 5](#)). Estos iones metálicos proporcionan un electrón cada vez al oxígeno, activando al O_2 para el metabolismo. Como el hierro y el cobre, y en ocasiones el manganeso y otros iones, activan al oxígeno, estos iones metálicos con actividad de oxidorreducción se mantienen a concentraciones libres sumamente bajas (submicromolares) *in vivo*. Normalmente, son secuestrados estrictamente (compartimentalizados) en proteínas de almacenamiento o de transporte, y se activan localmente en los centros activos de las enzimas, donde la oxidación química puede contenerse y centrarse sobre un sustrato específico. Los iones metálicos libres con actividad de oxidorreducción son peligrosos en los sistemas biológicos, ya que en su forma libre activan al O_2 y las ROS formadas en estas reacciones ocasionan daños oxidativos a las biomoléculas. Los daños a las proteínas en ocasiones son específicos de la localización (ocurren en lugares en los que los metales se unen a las proteínas), lo que indica que los complejos metal-oxo participan en

el daño mediado por las ROS *in vivo*.



Conceptos clínicos

La sobrecarga de hierro aumenta el riesgo de diabetes y de miocardiopatía

Los pacientes con trastornos hematológicos como la hemocromatosis, las talasemias y la drepanocitosis o aquellos que reciben con frecuencia transfusiones sanguíneas, desarrollan gradualmente **sobrecarga de hierro**, una situación que aumenta el riesgo de desarrollar miocardiopatía y diabetes. El corazón y las células β son ricos en mitocondrias. El desarrollo de una patología secundaria en la sobrecarga de hierro parece ser el resultado del incremento en la producción de ROS en estos tejidos mediada por el hierro.

Mutaciones en el genoma mitocondrial pueden conducir a una disfunción mitocondrial progresiva, comprometiendo la función del corazón y de las células β .

Especies reactivas del oxígeno y estrés oxidativo

Las ROS son formas reactivas del oxígeno con gran capacidad de oxidación

El **estrés oxidativo** se define como una situación en la que la tasa de generación de ROS supera nuestra capacidad de autoprotección frente a estas, provocando un aumento del daño oxidativo a las biomoléculas ([fig. 42.2](#)). El estrés oxidativo es un rasgo característico de las enfermedades inflamatorias, en las que las células del sistema inmunitario producen ROS en respuesta a un estímulo. El estrés oxidativo puede ser localizado, como por ejemplo en las articulaciones en los casos de artritis, o en la pared vascular en la aterosclerosis, o puede ser sistémico, como por ejemplo en el lupus eritematoso sistémico (LES) o en la diabetes.



FIG. 42.2 Estr3s oxidativo: desequilibrio entre los sistemas prooxidante y antioxidante.

Tal y como se describe en este cap3tulo, numerosos factores contribuyen a potenciar e inhibir el estr3s oxidativo. AGE, producto final de la glucosilaci3n avanzada; CAT, catalasa; GPx, glutati3n peroxidasa; MPO, mieloperoxidasa; SOD, super3xido dismutasa.

De las ROS, el H_2O_2 est3 presente en su concentraci3n m1xima en la sangre y en los tejidos, si bien lo est3 a concentraciones micromolares o menores. El H_2O_2 es relativamente estable; puede almacenarse en el laboratorio o en un botiqu3n durante a3os, pero se descompone en presencia de iones met1licos con actividad redox. El **radical hidroxilo** (OH^\bullet) es la especie m1s reactiva y da3ina. Su semivida, medida en nanosegundos, est3 limitada por la difusi3n (es decir, est3 determinada por el tiempo que tarda en colisionar con una

biomolécula diana). El **superóxido** ($O_2^{\bullet-}$) tiene una estabilidad intermedia y realmente puede servir como sustancia oxidante o reductora, formando H_2O_2 y O_2 , respectivamente. A pH fisiológico, el **radical hidroperoxilo** (HOO^{\bullet} , $pK_a < 4,5$), la forma protonada del superóxido (v. [fig. 42.1](#)), representa solamente una fracción pequeña del $O_2^{\bullet-}$ total (aproximadamente un 0,1%), pero este radical tiene una reactividad intermedia entre el $O_2^{\bullet-}$ y el OH^{\bullet} . El HOO^{\bullet} y el H_2O_2 son moléculas pequeñas sin carga que difunden con facilidad a través de las membranas celulares.

Las ROS se forman *in vivo* por tres mecanismos fundamentales: mediante la reacción del oxígeno con iones metálicos descompartimentalizados ([fig. 42.3](#)), como una reacción colateral del transporte de electrones mitocondrial ([fig. 42.4](#)) o mediante reacciones enzimáticas normales, como la formación de H_2O_2 por oxidasas de ácidos grasos en el peroxisoma (v. [cap. 11](#)). Las ROS secundarias también se forman por reacciones enzimáticas; por ejemplo, la mieloperoxidasa en el macrófago cataliza la reacción del H_2O_2 con Cl^- para producir ácido hipocloroso (HOCl).

A Reacción de Fenton



B Reacción de Haber-Weiss



C Reacciones de Haber-Weiss catalizadas por metales

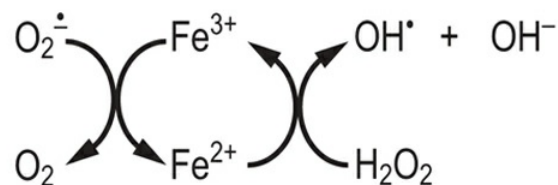


FIG. 42.3 Formación de ROS por las reacciones de Fenton y de Haber–Weiss.

(A) Fenton fue el primero en describir el poder oxidante (blanqueante) de las soluciones de Fe^{2+} y H_2O_2 . Esta reacción genera un oxidante fuerte, el OH^\bullet . El cobre (Cu^+) cataliza la misma reacción. (B) La reacción de Haber–Weiss describe la producción de OH^\bullet a partir de O_2^\bullet y H_2O_2 . (C) En condiciones fisiológicas, la reacción de Haber–Weiss está catalizada por iones metálicos con actividad redox.

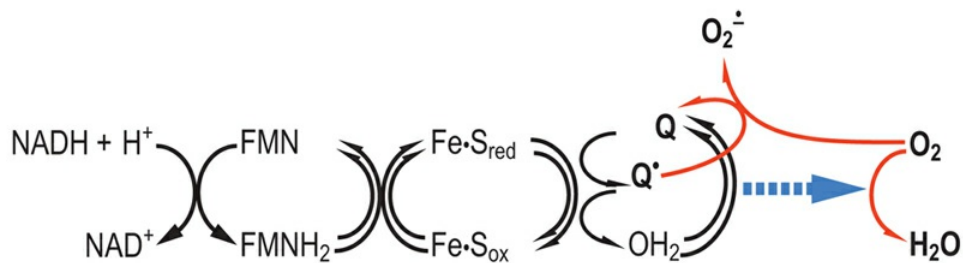


FIG. 42.4 Formación de superóxido por la mitocondria.

La mitocondria se considera la fuente principal de ROS en las células nucleadas: es donde ocurre la mayor parte del metabolismo oxidativo. Tras la oxidación del NADH (complejo I) o el FADH_2 (complejo II), la cadena de transporte de electrones cataliza reacciones redox de un solo electrón. El radical semiquinona, un producto intermedio en la reducción de Q a QH_2 (v. [cap. 8](#)), es sensible a la oxidación por el oxígeno molecular y se considera una fuente importante de radicales superóxido en la célula.



Conceptos avanzados

Radioterapia: aplicación médica del oxígeno reactivo

La radioterapia utiliza un haz focalizado de electrones de alta energía o rayos γ procedentes de una fuente de rayos X o de cobalto-60 para destruir tejido tumoral. La radiación produce un flujo de radicales hidroxilo (a partir del agua) y radicales orgánicos hacia el foco del tumor. El estrés oxidativo localizado provoca un daño de todas las biomoléculas en la célula tumoral, pero el daño generado al ADN es crucial, ya que impide la replicación de la célula tumoral, inhibiendo

el crecimiento del tumor. La irradiación se emplea también como método de esterilización de alimentos, destruyendo el ADN de contaminantes víricos o bacterianos o infestaciones por insectos y preservando los productos alimenticios durante su almacenamiento a largo plazo.

La exposición a la radiación ionizante procedente de explosiones o accidentes nucleares, o la respiración o la ingestión de elementos radioactivos, como el radón o el estroncio-90, también ocasiona daños oxidativos al ADN. Las células que sobreviven pueden presentar mutaciones en el ADN que, a la larga, conducen al desarrollo de cánceres. Las leucemias son particularmente sobresalientes, dada la rápida división de las células de la médula ósea.



Conceptos clínicos

Toxicidad de la hiperoxia

La oxigenoterapia suplementaria puede usarse para el tratamiento de pacientes con hipoxemia, con dificultades respiratorias o en aquellos que se han visto expuestos a monóxido de carbono. En condiciones normobáricas, la fracción de oxígeno en el aire puede incrementarse hasta llegar casi al 100% utilizando una mascarilla facial o cánulas nasales. Sin embargo, los pacientes desarrollan dolor torácico, tos y daños alveolares a las pocas horas de su exposición a oxígeno al 100%. El edema va desarrollándose gradualmente y compromete la función respiratoria. El daño se debe a la sobreproducción de ROS en el pulmón. Las ratas pueden protegerse de la toxicidad del oxígeno al aumentar gradualmente la tensión del oxígeno a lo largo de un período de varios días. Durante este tiempo se inducen en el pulmón enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, que proporcionan una mayor protección frente a la toxicidad del oxígeno.

El pulmón no es el único tejido afectado por la hiperoxia. Los lactantes prematuros, y en especial aquellos con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), suelen requerir oxígeno suplementario para sobrevivir. Durante la década de 1950 se observó que la tensión de oxígeno elevada que se usaba en las incubadoras

para los lactantes prematuros aumentaba el riesgo de desarrollar ceguera secundaria a retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retrolental).

Especies reactivas del nitrógeno (RNS) y estrés nitrosativo

El peroxinitrito es una especie reactiva del nitrógeno con gran capacidad oxidativa

Las sintetasas del óxido nítrico (NOS) catalizan la producción del radical libre de óxido nítrico (NO^\bullet) a partir del aminoácido L-arginina. Las NOS tienen tres isoformas: nNOS en el tejido neuronal, donde el NO^\bullet tiene una función de neurotransmisor; iNOS en el sistema inmunitario, donde está implicado en la regulación de la respuesta inmunitaria, y eNOS en las células endoteliales, donde el NO^\bullet , conocido como factor relajante derivado del endotelio (EDRF), desempeña un papel en la regulación del tono vascular.



Conceptos clínicos

Lesión por isquemia/reperfusión: un paciente con infarto de miocardio

Un paciente sufrió un infarto de miocardio grave que se trató con activador del plasminógeno tisular, una enzima que disuelve los coágulos (trombolítica). Durante los días posteriores a su ingreso hospitalario, el paciente experimentó palpitaciones, o latidos cardíacos rápidos e irregulares, asociadas a debilidad y desfallecimiento. El paciente fue tratado con antiarrítmicos.

Comentario

La isquemia, que significa una limitación del flujo sanguíneo, es una situación en la que un tejido se ve privado de oxígeno y nutrientes. El daño al tejido cardíaco durante un infarto de miocardio no sucede durante la fase hipóxica o isquémica, sino durante la reoxigenación del tejido. Este tipo de daño ocurre también después de los

trasplantes o de la cirugía cardiovascular. Parece que las ROS desempeñan un papel crucial en la lesión por reperfusión. Cuando las células se ven privadas de oxígeno, deben basarse en la glucólisis anaerobia y en los depósitos de glucógeno para sintetizar ATP. Como consecuencia, se acumula NADH y lactato, y todos los componentes del sistema de transporte de electrones mitocondrial se saturan de electrones (se reducen), ya que los electrones no pueden transferirse al oxígeno. El potencial de membrana mitocondrial aumenta (se hiperpolariza), y cuando se reintroduce el oxígeno, se generan con rapidez grandes cantidades de ROS, abrumando a las defensas antioxidantes. La inundación de ROS por toda la célula y el daño generado en los lípidos de la membrana, en el ADN y en otros componentes celulares vitales conducen a la aparición de necrosis. Están evaluándose suplementos y fármacos antioxidantes para su aplicación durante la recuperación de un infarto de miocardio o un ictus, durante la cirugía y para la protección de los tejidos antes de los trasplantes.

En una reacción secundaria en los focos de inflamación, el NO^\bullet reacciona con el O_2^\bullet para formar peroxinitrito (ONOO^-), una RNS y un oxidante fuerte. Al igual que las ROS, que producen estrés oxidativo, las RNS producen estrés nitrosativo al reaccionar con biomoléculas. El ONOOH posee muchas de las propiedades oxidantes fuertes del OH^\bullet , pero su semivida biológica es más larga. También es un potente agente nitrante, produciendo nitrotirosina en las proteínas, fosfolípidos nitrados en las membranas y nucleótidos en el ADN. La producción simultánea de NO^\bullet y O_2^\bullet , junto al incremento simultáneo en el ONOO^- y el descenso en el NO^\bullet , parece que limita la vasodilatación y agrava la hipoxia y el estrés oxidativo en la pared vascular durante la lesión de isquemia-reperfusión, estableciendo la etapa de la vasculopatía. El ONOOH se degrada, en parte, por escisión homolítica para producir dos especies sumamente reactivas, OH^\bullet y NO_2^\bullet . El NO_2^\bullet también se forma gracias a la eosinófilo peroxidasa o la oxidación del NO^\bullet por H_2O_2 catalizada por la

mieloperoxidasa.

Naturaleza del daño por radicales de oxígeno

El radical hidroxilo es la ROS más reactiva y dañina

La reacción de las ROS con biomoléculas da lugar a productos característicos descritos como biomarcadores del estrés oxidativo. Estos compuestos pueden formarse directamente en la reacción de oxidación con la ROS o por reacciones secundarias entre los productos de la oxidación y otras biomoléculas. El radical hidroxilo reacciona con biomoléculas, fundamentalmente mediante reacciones de extracción o de adición de hidrógeno. Uno de los lugares más sensibles del daño de los radicales libres son las membranas celulares, que son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) fácilmente oxidables. El daño peroxidativo de la membrana plasmática afecta a la integridad y la función de la membrana, comprometiendo la capacidad de la célula para mantener gradientes iónicos y la asimetría de la membrana fosfolipídica. Como se muestra en la [figura 42.5](#), cuando el OH^\bullet extrae un átomo de hidrógeno de los AGPI, inicia una cadena de reacción de peroxidación de lípidos, generando productos de oxidación secundarios, peróxidos lipídicos y radicales de peróxido lipídico. Los productos de la oxidación de los lípidos formados en esta reacción se degradan para formar compuestos de carbonilo reactivos, como **malondialdehído (MDA)** e **hidroxinonenal (HNE)**. Estos compuestos reaccionan con proteínas para formar aductos y entrecruzamientos, conocidos como **productos finales de la lipoxidación avanzada (ALE)**. Los aductos de MDA y HNE con residuos de lisina están aumentados en las lipoproteínas plasmáticas y en la pared vascular en la aterosclerosis y en la placa amiloide en la enfermedad de Alzheimer, de manera que el estrés oxidativo y el daño están implicados en la patogenia de estas enfermedades.

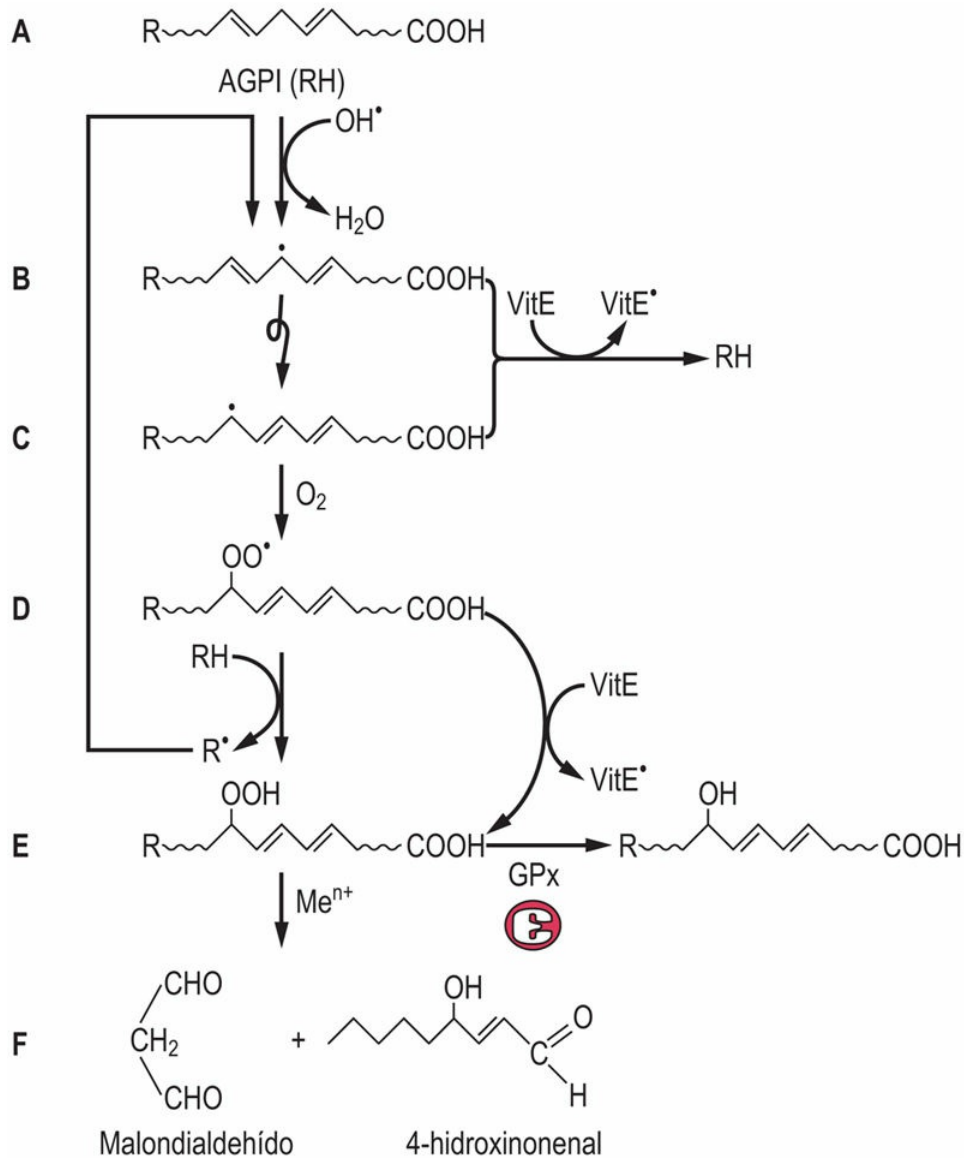


FIG. 42.5 Vía de la peroxidación lipídica.

El OH^\bullet se une a AGPI (A), formando un radical lipídico con un carbono central (B). El radical se reorganiza para formar un radical dienil conjugado (C). Este radical reacciona con el O_2 ambiental, formando un radical hidroperoxilo (D), que a continuación sustrae un hidrógeno de un lípido de la vecindad, formando un peróxido lipídico (E) y regenerando R^\bullet (B), iniciando una reacción en cadena cíclica. Esta reacción continúa hasta que el suministro de AGPI se agota, a menos que ocurra una reacción de terminación. La vitamina E (comentada más adelante en el capítulo) es el antioxidante finalizador de cadena más importante en las membranas; reduce tanto el radical dienil conjugado como el radical hidroperoxilo, desactivando la cadena o el ciclo de las reacciones de peroxidación lipídica. Los peróxidos lipídicos también pueden reducirse por la glutatión peroxidasa (GPx), formando alcoholes lipídicos inertes. De otro modo, se descomponen para formar

una serie de «**especies reactivas de carbonilo**», como el malondialdehído y el hidroxinonenal (F), que reaccionan con la proteína para formar productos finales de la lipoxidación avanzada (ALE), que son biomarcadores del estrés oxidativo. El esquema de la reacción mostrada aquí para los AGPI también ocurre con los fosfolípidos intactos y los ésteres de colesterol en las lipoproteínas y en las membranas celulares.

Los radicales hidroxilo también reaccionan añadiendo fenilalanina, tirosina y ácidos nucleicos básicos para formar derivados hidroxilados y entrecruzamientos (fig. 42.6). Otras ROS y RNS dejan rastros detectables, como nitrotirosina y clortirosina, formadas por el ONOOH y el HOCl, respectivamente, y metionina sulfóxido, formada por la reacción del H₂O₂ o el HOCl con residuos de metionina en las proteínas (v. fig. 42.6). La nitrotirosina, al igual que los ALE, aumenta en las placas de la aterosclerosis y de la enfermedad de Alzheimer.

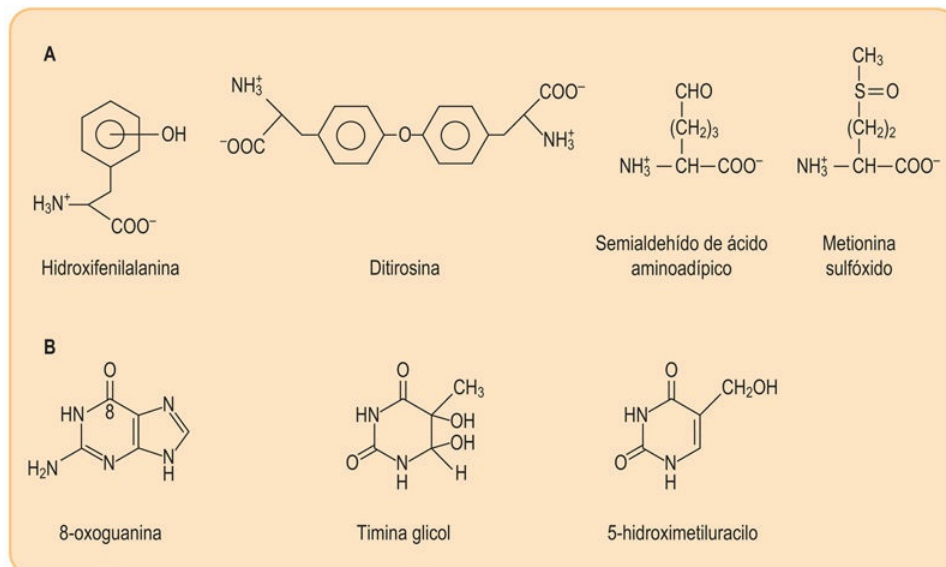


FIG. 42.6 Productos del daño de los radicales hidroxilo a las biomoléculas.

(A) Productos de la oxidación de aminoácidos: *o*-, *m*- y *p*-tirosina y ditirosina a partir de la fenilalanina; semialdehído de ácido aminoadípico a partir de la lisina; metionina sulfóxido. Otros productos son la clortirosina (a partir del HOCl), la nitrotirosina (a partir del ONOO⁻ y el NO₂^{*}), la dihidroxifenilalanina producida por la hidroxilación de la tirosina, y los hidroperóxidos de aminoácidos alifáticos, como leucina hidroperóxido. (B) Productos de la oxidación de ácidos nucleicos: 8-oxoguanina, timina glicol, 5-hidroximetiluracilo y

otros. La 8-oxoguanina es el indicador del daño del ADN medido con más frecuencia.

Las ROS también reaccionan con hidratos de carbono para generar compuestos de carbonilo reactivos que reaccionan con proteínas para formar aductos y entrecruzamientos, conocidos como **productos finales de la glucosilación avanzada (AGE)**. Los AGE aumentan en las proteínas tisulares en la diabetes debido a la hipoglucemia y el estrés oxidativo, y el incremento en la modificación química de las proteínas por los AGE y los ALE está implicado en el desarrollo de las complicaciones diabéticas vasculares, renales y retinianas (v. [cap. 31](#)).

Defensas antioxidantes

Existen varios niveles de protección frente al daño oxidativo

El daño de las ROS a los lípidos y las proteínas se repara en gran medida mediante degradación y resíntesis. Las proteínas oxidadas, por ejemplo, son las dianas preferidas para la degradación proteasomal, y el ADN dañado es reparado por una serie de mecanismos de escisión y reparación. El proceso no es perfecto. Algunas proteínas, como los colágenos y las cristalinas, se recambian lentamente, de modo que el daño se acumula y la función puede deteriorarse (p. ej., opacificación y precipitación de las proteínas en el cristalino dependientes de la edad, lo que conduce a la formación de cataratas), entrecruzamientos del colágeno y la elastina, y pérdida de elasticidad o cambios en la permeabilidad de la pared vascular y de la membrana basal renal (v. [cap. 29](#)). La asociación entre la inflamación crónica y el cáncer indica que la exposición crónica a las ROS genera un daño acumulado en el genoma en forma de mutaciones no letales del ADN.



Conceptos avanzados

Función centinela de la metionina

Los residuos de metionina (Met) en una proteína pueden oxidarse a metionina sulfóxido (MetSO) por el H_2O_2 , el HOCl o por peróxidos lipídicos. Por lo general, la metionina está en la superficie de las proteínas y rara vez tiene un papel en el centro activo o en el mecanismo de acción de las enzimas. Sin embargo, hay pruebas de que sirve como «peón antioxidante», protegiendo el centro activo de las enzimas. La mitad de los residuos de metionina de la glutamina sintetasa puede oxidarse sin afectar a la actividad específica de la enzima. Estos residuos están organizados físicamente en una

disposición que «defiende» la entrada al centro activo, protegiendo a la enzima de la inactivación por las ROS. La MetSO puede reducirse de vuelta a metionina mediante la **metionina sulfóxido reductasa**, proporcionando una amplificación catalítica del potencial antioxidante de cada residuo de metionina.



Conceptos clínicos

Oxidación de metionina y enfisema

La **α 1-antitripsina (A1AT)** es una proteína plasmática sintetizada y secretada por el hígado. Es una inhibidora potente de la elastasa y protege a los tejidos del daño por las enzimas segregadas por los neutrófilos durante la inflamación. La deficiencia de esta proteína (aproximadamente en 1 de cada 4.000 personas en todo el mundo) se asocia a menudo a enfisema, enfermedad pulmonar progresiva y también a daños hepáticos derivados de la acumulación de agregados proteicos. El daño pulmonar se atribuye a la incapacidad de la A1AT para inhibir a la elastasa liberada desde los macrófagos alveolares durante la fagocitosis de materia particulada transmitida por el aire. El tratamiento consiste en la reposición de la proteína mediante infusiones intravenosas semanales de concentrado plasmático purificado o de proteína recombinante.

El tabaquismo y la exposición a polvos minerales (carbón, sílice) agravan la patología en los pacientes con déficit de A1AT, pero también son factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfisema y fibrosis pulmonar. El humo de los cigarrillos y la materia microparticulada activa a los macrófagos pulmonares, dando lugar a la liberación de enzimas proteolíticas y a un aumento de la producción de ROS como resultado de la inflamación. Las ROS provocan la oxidación de un residuo de metionina concreto en la A1AT, inhibiendo de forma irreversible la actividad antielastasa de esta proteína. Los fumadores crónicos tienen aumentados los valores de A1AT que contiene Met(O) inactiva en el plasma.

Nuestra primera línea de defensa frente al daño oxidativo es el secuestro de iones metálicos con actividad redox

Entre los quelantes endógenos hay una serie de proteínas de unión a metales que secuestran hierro y cobre en la forma inactiva, como la transferrina y la ferritina, las formas de transporte y de almacenamiento del hierro. Una proteína plasmática, la haptoglobina, se une a la hemoglobina procedente de los hematíes rotos y transporta la molécula de hemoglobina al hígado para el catabolismo. La hemopexina plasmática se une al grupo hemo, la forma liposoluble del hierro, que cataliza la formación de ROS en entornos lipídicos; suministra el grupo hemo al hígado para el catabolismo. La albúmina, la principal proteína del plasma, tiene un lugar de unión fuerte para el cobre e inhibe de manera eficaz las reacciones de oxidación en el plasma catalizadas por el cobre. En el cerebro y en el músculo hay carnosina (β -alanil-L-histidina) y péptidos relacionados en concentraciones milimolares; son quelantes potentes del cobre y pueden tener un papel en la protección antioxidante intracelular.



Conceptos avanzados

Selenio y micronutrientes antioxidantes

La selenocisteína es un aminoácido inusual que solo se encuentra en 25 proteínas en el proteoma humano. Está codificada por UGA, que normalmente es un codón de STOP, bajo la dirección de la *selenocysteine insertion sequence* (SECIS), una estructura en lazo formada por 50 nucleótidos en el ARNm. El selenoproteoma de 25 miembros consta de cinco isoenzimas de glutatión peroxidasa, tres tioredoxina reductasas, una metionina sulfóxido reductasa (una de las tres enzimas que reducen la metionina sulfóxido de vuelta a la metionina) y tres yodotironina desyodasas. El selenio es esencial para la vida, en parte por el grave hipotiroidismo y el estrés oxidativo que aparece en su ausencia. La deficiencia de selenio en los adultos se asocia a miocardiopatía en la enfermedad de Keshan, con

osteoartropatía (degeneración del cartílago) en la enfermedad de Kashin-Beck y con síntomas de hipotiroidismo, como fatiga crónica y bocio.



Conceptos avanzados

El elemento de respuesta antioxidante

Las células se adaptan al estrés oxidativo mediante la inducción de enzimas antioxidantes. Muchas de ellas están controladas por el **elemento de respuesta antioxidante (ERA)**, conocido también como elemento de respuesta electrófilo. El regulador central del ERA es el factor de transcripción Nrf2, que es retenido en una forma inactiva en el compartimento citoplásmico mediante la unión a una proteína rica en cisteína, la Keap1. En condiciones normales, la Keap1 dirige la ubiquitinación y la degradación proteosomal del Nrf2. Durante el estrés oxidativo, la modificación de los grupos sulfhidrilo de la Keap1 por los nucleófilos, como los productos de la peroxidación lipídica, hidroxinonal y acroleína, provoca la disociación del Nrf2 de la Keap1. A continuación, el Nrf2 se transloca al núcleo y activa genes dependientes del ERA. La Keap1 también reacciona con nucleófilos exógenos, incluyendo a carcinógenos que de otra manera reaccionarían con el ADN.

Entre las enzimas dependientes del ERA están la catalasa (CAT), la superóxido dismutasa (SOD) y enzimas que catalizan la oxidación y la conjugación de carcinógenos y oxidantes para su excreción. Una de estas enzimas, la glutatión *S*-transferasa hepática, cataliza la conjugación con el GSH. Los conjugados son excretados a continuación en la orina en forma de **ácido mercaptúrico**, que es un derivado de la *N*-acetilcisteína con una sustitución en el *S*.



Conceptos clínicos

Varón de 36 años ingresado después de un accidente de automóvil: rabdomiólisis

Un hombre de 36 años acudió al servicio de urgencias después de haber sufrido un accidente de automóvil la tarde anterior. Mostraba grandes hematomas en el hemicuerpo superior y las piernas como resultado del impacto. La radiografía de la pelvis y la cadera no mostraba fracturas y no había signos de traumatismo craneoencefálico (¡el air-bag funcionó correctamente!). Su concentración de creatina cinasa (CK) era >30.000 U/l (55-170 U/l), principalmente de la isoenzima MM, lo que sugería que el accidente no fue consecuencia de una pérdida de control tras un infarto de miocardio. Su troponina T en plasma también era normal. La orina tenía un color marrónáceo parecido al té y en la tira reactiva de orina daba positivo para sangre; sin embargo, no se detectaban hematíes en la orina. La creatinina era de 150 $\mu\text{mol/l}$ (1,69 mg/dl; valor de referencia de 44-80 $\mu\text{mol/l}$ [0,50-0,90 mg/dl]). La concentración plasmática de potasio era de 5,5 mmol/l (3,5-5,3 mmol/l).

Comentario

La elevación de la isoenzima muscular y la creatina cinasa, y la orina con color de té son compatibles con un diagnóstico de rhabdólisis, o degradación del músculo estriado (del griego *rhabdos* = bastón), como resultado del síndrome de aplastamiento (una compresión del músculo y la reperfusión posterior). Se trata de una patología grave derivada de la degradación del músculo esquelético y la liberación de proteínas citoplásmicas musculares, como la mioglobina, al plasma. Dado que la tira reactiva no distingue la hemoglobina de la mioglobina, la ausencia de hematíes en la orina sugiere que el pigmento no es hemoglobina. La degradación del músculo libera potasio. Una concentración elevada de potasio puede reflejar también un compromiso de la función renal, confirmado por la elevación de la concentración plasmática de creatinina.

La rhabdólisis puede deberse a una lesión por aplastamiento, una inmovilización prolongada, un ejercicio físico extremo o por enfermedades genéticas, como la enfermedad de McArdle (déficit de fosforilasa muscular; v. cap. 37), y por algunos fármacos, como las estatinas. La mioglobina es una proteína de bajo peso molecular que es filtrada por el glomérulo y reabsorbida parcialmente en los túbulos

renales, provocando mioglobinuria. En condiciones ácidas, el grupo hemo de la mioglobina induce estrés oxidativo y afectación tubular renal. El paciente se trató con fluidoterapia intravenosa, y su función renal recuperó la normalidad antes de ser dado de alta.

A pesar de estos múltiples y potentes sistemas de quelación de los metales, las ROS se forman continuamente en el cuerpo, tanto por enzimas como por reacciones espontáneas catalizadas por metales. En estos casos, hay un grupo de enzimas que detoxifican las ROS y sus precursoras. Entre ellas están la **superóxido dismutasa (SOD)**, la **catalasa (CAT)** y la **glutación peroxidasa (GPx)** (fig. 42.7). La SOD convierte el $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 menos tóxico. Hay dos clases de SOD: una isoenzima MnSOD, que está en la mitocondria, y la isoenzima CuZnSOD, que está ampliamente distribuida por toda la célula. Una isoforma glucoproteica extracelular secretada de la CuZnSOD (EC-SOD) se une a proteoglicanos en la pared vascular y parece que protege contra la lesión del $O_2^{\bullet -}$ y el $ONOO^-$. La CAT, que inactiva al H_2O_2 , se encuentra principalmente en los peroxisomas, el lugar más importante de generación de H_2O_2 en la célula.

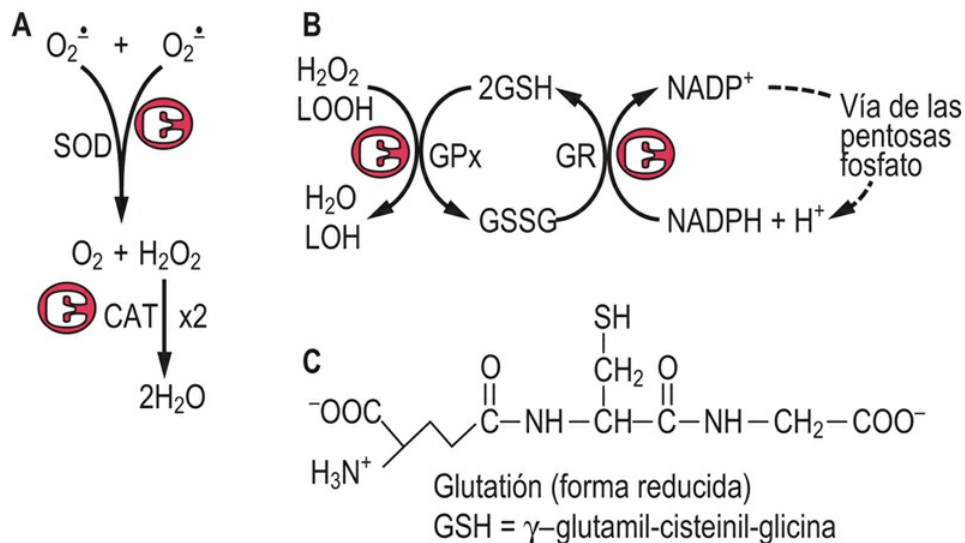


FIG. 42.7 Defensas enzimáticas contra las ROS.
 (A) La superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) son

dismutasas que catalizan la oxidación y la reducción simultánea de dos sustratos moleculares independientes; ambas moléculas son sumamente específicas para sus sustratos, el $O_2^{\cdot -}$ y el H_2O_2 , respectivamente. (B) La glutatión peroxidasa (GPx) reduce el H_2O_2 y los peróxidos lipídicos (LOOH) usando GSH como cosustrato. El GSH es reciclado por la glutatión reductasa (GR) usando NADPH a partir de la vía de las pentosas fosfato. (C) Estructura del GSH.

La GPx se distribuye ampliamente en el citoplasma, en la mitocondria y en el núcleo. Reduce el H_2O_2 y los hidroperóxidos lipídicos a agua y alcohol lipídico, respectivamente, usando como cosustrato el glutatión reducido (GSH). El GSH es un tripéptido (γ -glutamil-cisteinil-glicina; v. [fig. 42.7](#)) que está presente a concentraciones de 1-5 mM en todas las células. El GSH es reciclado por una enzima dependiente del NADPH, la GSH reductasa. El NADPH, proporcionado por la vía de las pentosas fosfato, mantiene el cociente GSH:GSSG en aproximadamente 100:1 en la célula. La GPx es en realidad una familia de isoenzimas que contienen selenio. Una hidroxiperóxido glutatión peroxidasa fosfolipídica reducirá los hidroperóxidos lipídicos en fosfolípidos, en lipoproteínas y membranas, mientras que otras isoenzimas son específicas de los ácidos grasos libres o de hidroperóxidos éster de colesterol. También hay una isoforma de la GPx en las células epiteliales intestinales que parece intervenir en la detoxificación de hidroperóxidos de la dieta (p. ej., alimentos fritos).

La vitamina C es el antioxidante más destacado en los sistemas biológicos

Tres vitaminas antioxidantes, A, C y E, proporcionan la tercera línea de defensa frente al daño oxidativo. Estas vitaminas, fundamentalmente la vitamina C (ascorbato; [fig. 42.8](#)) en la fase acuosa y la vitamina E (α - y γ -tocoferol; [fig. 42.9](#)) en la fase lipídica, actúan como antioxidantes rompedores de cadena (v. [fig. 42.5](#)). Actúan como agentes reductores, donando un átomo de hidrógeno (H^{\cdot}) y neutralizando los radicales orgánicos formados por la reacción de las ROS con las biomoléculas. Los radicales de vitamina C y E

producidos en esta reacción son especies no reactivas estabilizadas por resonancia; no propagan el daño del radical y se reciclan enzimáticamente (p. ej., mediante la dehidroascorbato reductasa; v. [fig. 42.8](#)). La vitamina C reduce el superóxido y los radicales peroxilo lipídicos, pero también cumple con un cometido especial en la reducción y el reciclado de la vitamina E. En respuesta a un estrés oxidativo intenso, la vitamina C recicla la vitamina E, de modo que esta última se mantiene a una concentración constante en la fase lipídica, hasta que se consume toda la vitamina C (v. [fig. 42.9](#)). Estos antioxidantes trabajan conjuntamente para inhibir las reacciones de peroxidación lipídica en las lipoproteínas plasmáticas y en las membranas. La vitamina A (caroteno; v. [cap. 7](#)) también es un antioxidante lipofílico. Aunque se conoce mejor por su papel en la visión, es un depurador de oxígeno potente y protege contra el daño derivado de la luz solar en la retina y la piel.

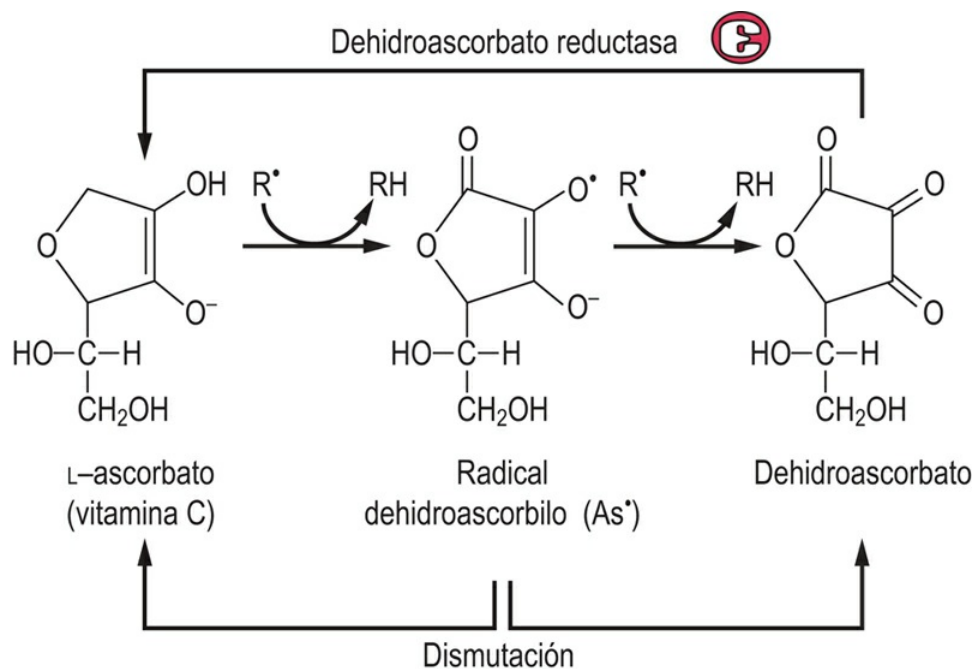


FIG. 42.8 Actividad antioxidante del ascorbato.

La vitamina C existe como anión enolato a pH fisiológico. El anión enolato reduce espontáneamente el superóxido, los radicales orgánicos (R[•]) y de la vitamina E, formando un radical dehidroascorbilo (As[•]). El radical dehidroascorbilo puede dismutar a ascorbato y

dehidroascorbato. El dehidroascorbato es reciclado por la dehidroascorbato reductasa, una enzima dependiente de GSH presente en todas las células.

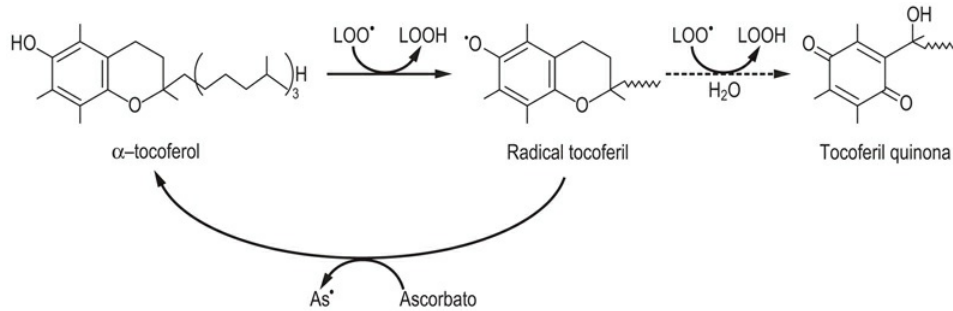


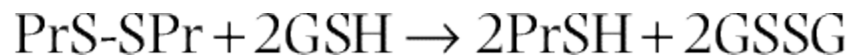
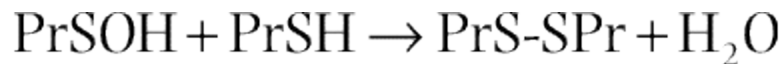
FIG. 42.9 Actividad antioxidante de la vitamina E.

El término vitamina E se refiere a la familia del tocoferol y de los isómeros de tocotrienol con una actividad antioxidante lipofílica y estabilizadora de membrana potente. Los tocoferoles reducen los radicales hidroperoxilo lipídicos y también inactivan el oxígeno singlete. El α -tocoferol es la forma más eficaz en los seres humanos y es la forma más importante de la vitamina E en la dieta. Consta de una estructura en anillo cromanol, con una cadena lateral poliisoprenoide que ayuda a anclar la vitamina en las membranas; las unidades isopreno están insaturadas en el tocotrienol. Los isómeros α , β , γ y δ difieren en el patrón de los grupos metilo en el anillo de benceno. La forma comercial principal de la vitamina E es el α -tocoferol acetato, que es más estable que el tocoferol libre durante el almacenamiento. El radical tocoferol, el producto principal formado durante la acción antioxidante de la vitamina E, se recicla por ascorbato. La tocoferil quinona también se forma en pequeñas cantidades.

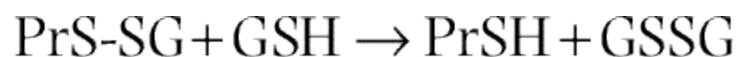
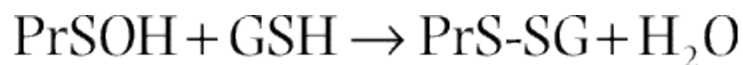
Glutathionilación de proteínas: protección frente a ROS en condiciones de estrés

A pesar de la multiplicidad de mecanismos defensivos, siempre hay algunos signos de daño oxidativo mantenido en los tejidos. En condiciones fisiológicas, cuando las proteínas se exponen al O_2 , sus grupos sulfhidrilo se oxidan gradualmente para formar disulfuros, bien intramolecularmente o intermolecularmente con otras proteínas. Es un proceso con numerosos pasos. En primer lugar, un grupo sulfhidrilo proteico es oxidado a **ácido sulfénico** ($PrSOH$) por una

ROS, como H₂O₂ o HOCl, y a continuación el ácido sulfénico reacciona con otra PrSH para formar una proteína entrecruzada, PrS-SPr. Estas reacciones de entrecruzamiento pueden revertirse mediante glutatión para formar glutatión oxidado y regenerar la proteína original con grupos sulfhidrilo libres. La secuencia de la reacción es:



Durante el estrés oxidativo hay un incremento significativo en las proteínas S-glutationiladas (PrS-SG) en la célula. En este caso, la secuencia de la reacción es:



La **S-glutationilación** se invierte mediante una reducción no enzimática por GSH o por enzimas que utilizan cofactores proteicos de tiol (**tioredoxina**, glutaredoxina). Esta vía inhibe la formación de agregados proteicos entrecruzados, como los **cuerpos de Heinz**, que son precipitados de hemoglobina que se desarrollan en los hematíes

en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, caracterizada por valores disminuidos de GSH (v. [cap. 9](#)). Parece que la S-glutathionilación tiene un efecto doble, no solo protegiendo a la cisteína frente a la oxidación irreversible a ácido sulfínico o sulfónico durante el estrés oxidativo y/o nitrosativo, sino también modulando el metabolismo celular (regulación redox). Las proteínas diana abarcan una serie de enzimas con un centro activo o regulador (grupos SH, como la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa en la glucólisis y las proteínas cinasas en las cascadas de señalización, así como las proteínas chaperonas y de transporte). Parece que la S-glutathionilación limita la oxidación irreversible de los grupos tiol a ácidos sulfónicos y protege a las proteínas de la degradación proteosomal mediada por la ubiquitina durante el estrés oxidativo.



Aplicaciones clínicas

Actividad peroxidasa para la detección de sangre oculta

Las peroxidasas, como la glutatión peroxidasa (GPx), son enzimas que catalizan la oxidación de un sustrato usando H_2O_2 . La hemoglobina y el grupo hemo poseen actividad pseudoperoxidasa *in vitro*. En la prueba de guayaco para sangre oculta en heces, se aplica una muestra de heces a una tarjeta pequeña que contiene ácido guayaco. La hemoglobina en la muestra de heces oxida los compuestos fenólicos en el ácido guayaco a quinonas. Una prueba positiva viene indicada por una tinción azulada a lo largo del borde del frotis fecal. La hemoglobina digerida de forma incompleta y la mioglobina procedente de la carne animal y de algunas peroxidasas vegetales pueden dar lugar a falsos positivos. Hay análisis similares dependientes de peroxidasa para identificar tinciones sanguíneas en escenas de crímenes.

Efectos beneficiosos de las especies reactivas del oxígeno

Las ROS son esenciales para numerosas vías metabólicas y de señalización

Aunque este capítulo se ha centrado hasta ahora en los aspectos peligrosos del oxígeno reactivo, merece la pena cerrarlo reconociendo algunos de los efectos beneficiosos de las ROS. Entre ellos destacan las funciones reguladoras del NO, el papel de las ROS en la activación del ERA, la necesidad de ROS en la actividad bactericida de los macrófagos (fig. 42.11) y el uso de las ROS como sustratos para enzimas (p. ej., H_2O_2 para las hemoperoxidasas implicadas en la yodación de la hormona tiroidea). Cada vez hay más pruebas de que las ROS, y en particular el H_2O_2 , son moléculas de señalización importantes implicadas en la regulación del metabolismo. Se calcula que la concentración tisular de H_2O_2 está en el rango submicromolar; los valores estimados son sumamente variables, desde 1 a 700 nmol/l. Sin embargo, ocurren cambios significativos en la concentración de H_2O_2 en respuesta a citocinas, factores de crecimiento y a la estimulación biomecánica. El hecho de que estos fenómenos de señalización sean inhibidos por depuradores de peróxido o por la sobreexpresión de la catalasa, implica al H_2O_2 en la cascada de la señalización. La señalización de la insulina, por ejemplo, parece implicar al H_2O_2 como parte del mecanismo para la inactivación reversible de algunas tirosina fosfatasas proteicas, al mismo tiempo que las proteínas tirosina cinasas son activadas a través del receptor de la insulina (v. cap. 31). Como las pruebas para el papel de señalización del H_2O_2 han sido convincentes, hay un interés creciente en la investigación del papel regulador del superóxido.



Vía de la glioxalasa: papel especial para el glutatión

Una fracción pequeña de triosas fosfato producidas durante el metabolismo se degrada espontáneamente a **metilglioxal** (MGO), un azúcar dicarbonilo reactivo. El MGO también se forma durante el metabolismo de la glicina y la treonina como un producto de la oxidación no enzimática de hidratos de carbono y lípidos; es un precursor de los productos finales de la glucosilación y la lipoxidación avanzadas (AGE/ALE; v. caps. 29 y 31). El MGO reacciona fundamentalmente con residuos de arginina en las proteínas, pero también con lisina, histidina y cisteína, conduciendo a la inactivación enzimática y a entrecruzamiento proteico.

El MGO es inactivado por enzimas de la vía de la glioxalasa, un sistema dependiente de GSH presente en todas las células del cuerpo. La vía de la glioxalasa (fig. 42.10) consta de dos enzimas que catalizan una reacción redox interna en la que el carbono 1 del MGO es oxidado desde un aldehído a un grupo carboxílico y el carbono 2 es reducido desde una cetona a un alcohol secundario. El producto final, el D-lactato, no reacciona con proteínas; el D-lactato es diferente del L-lactato, producto de la glucólisis, pero puede convertirse en L-lactato para ser posteriormente metabolizado.

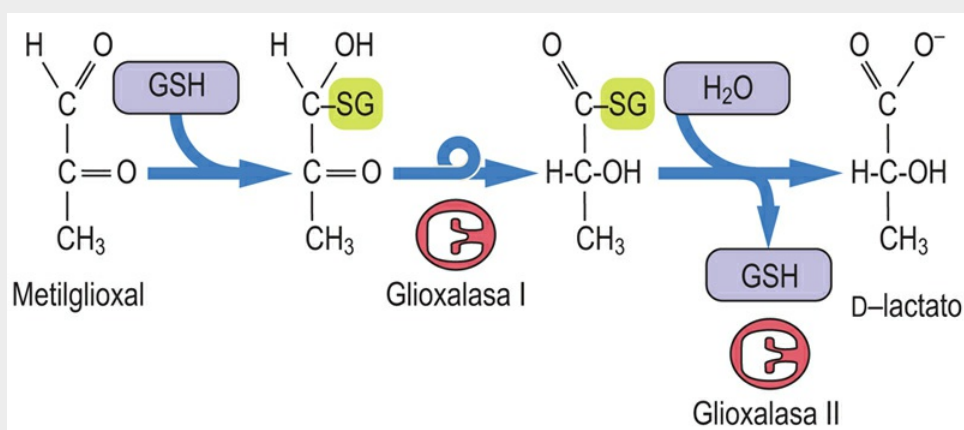


FIG. 42.10 Sistema de la glioxalasa.

La glioxalasa I cataliza la formación de un aducto tiohemiacetal entre GSH y el MGO y su reordenación a un tioéster. La glioxalasa II cataliza la hidrólisis del tioéster, formando D-lactato y regenerando GSH. A diferencia de la GPx, esta vía no consume GSH.

Los valores de MGO y de D-lactato están aumentados en la sangre de los pacientes diabéticos, ya que las concentraciones de glucosa y de intermediarios glucolíticos, como las triosas fosfato, están aumentadas intracelularmente en la diabetes. El sistema de la glioxalasa también inactiva al glioxal y a otros azúcares dicarbonilo producidos durante la oxidación no enzimática de los hidratos de carbono y los lípidos. Los inhibidores de la glioxalasa están evaluándose para la quimioterapia, ya que parece que las células cancerosas son más sensibles a los inhibidores de la glioxalasa, quizás por su mayor dependencia de la glucólisis.



Conceptos avanzados

Estallido respiratorio en los macrófagos

Como se esboza en la figura 42.11, los macrófagos ponen en marcha una secuencia de reacciones productoras de ROS durante el estallido del consumo de oxígeno que acompaña a la fagocitosis. La **NADPH oxidasa** en la membrana plasmática de los macrófagos se activa para producir $O_2^{\bullet-}$, el cual es convertido entonces a H_2O_2 por la superóxido dismutasa. El H_2O_2 es usado por otra enzima del macrófago, la mieloperoxidasa (MPO), para oxidar el ion cloruro, ubicuo en los líquidos corporales, a ácido hipocloroso (HOCl). El H_2O_2 y el HOCl actúan de mediadores en la actividad bactericida mediante oxidación y cloración de los lípidos, las proteínas y el ADN microbianos. El macrófago posee una concentración intracelular alta de antioxidantes, y en especial de ascorbato, para autoprotgerse durante la producción de ROS, pero su vida es relativamente breve, de 2-4 meses, lo que sugiere que no es inmune al daño oxidativo.

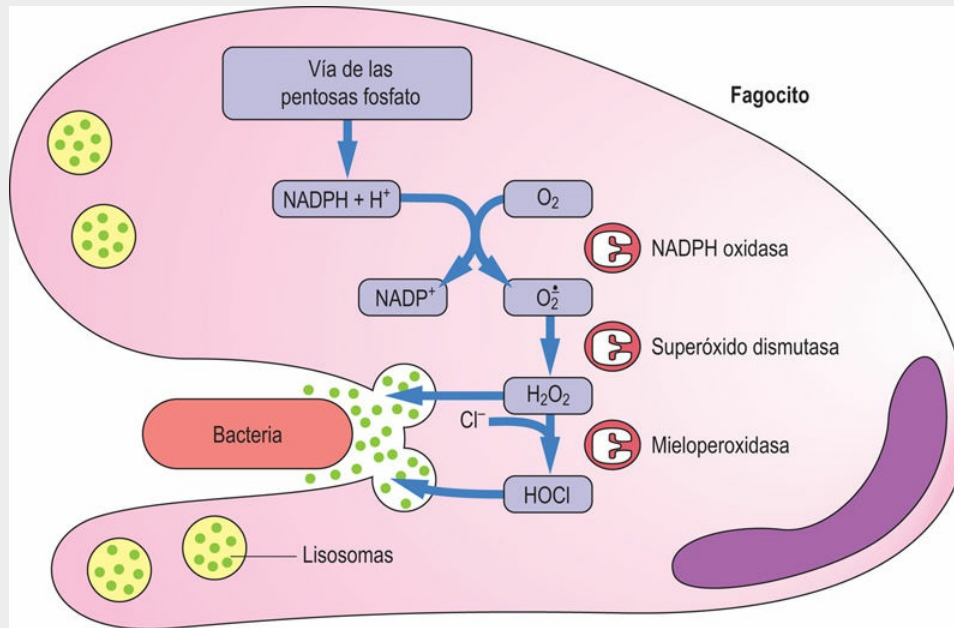


FIG. 42.11 Generación y liberación de ROS durante la fagocitosis.

Durante la fagocitosis se inicia una cascada de reacciones que generan ROS para destruir a los microorganismos invasores. También se liberan enzimas hidrolíticas desde los lisosomas para ayudar a la degradación de los restos microbianos.

El consumo de O₂ por la NADPH oxidasa es responsable del «estallido respiratorio», el incremento brusco en el consumo de O₂ para la producción de ROS, que acompaña a la fagocitosis. Uno de los productos terminales de esta secuencia de reacción, el HOCl, también es el oxidante activo en las lejías de lavandería que contienen cloro. La infusión intravenosa de soluciones diluidas de HOCl se usaba en realidad para tratar la sepsis bacteriana en los hospitales del campo de batalla durante la Primera Guerra Mundial antes del descubrimiento de la penicilina y de otros antibióticos. La **enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** es una enfermedad hereditaria secundaria a un defecto genético en la NADPH oxidasa. La incapacidad para producir superóxido provoca infecciones bacterianas y micóticas crónicas potencialmente mortales.



Defensas antioxidantes en los hematíes

Los hematíes no utilizan oxígeno para su metabolismo ni están implicados en la fagocitosis. Sin embargo, dada la elevada tensión de O_2 en la sangre arterial y el contenido de hierro en el grupo hemo de los hematíes, las ROS se forman continuamente en los glóbulos rojos. La Hb produce espontáneamente superóxido ($O_2^{\bullet-}$) en una reacción secundaria menor asociada a la unión del O_2 . La reducción ocasional del O_2 a $O_2^{\bullet-}$ se acompaña de oxidación de la Hb (ferro) normal a metahemoglobina (ferrihemoglobina), una proteína de color marrón herrumbroso que no se une al oxígeno ni lo transporta. La **metahemoglobina** puede liberar el grupo hemo, el cual reacciona con el $O_2^{\bullet-}$ y el H_2O_2 en reacciones de tipo Fenton para producir radicales hidroxilo (OH^{\bullet}) y especies ferro-oxo reactivas. Estas ROS inician reacciones de peroxidación lipídica que pueden conducir a la pérdida de la integridad de la membrana y a la muerte celular.

Los hematíes están fortificados con defensas antioxidantes para autoprotgerse frente al estrés oxidativo. Entre ellas destacan la catalasa (CAT), la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPx), así como una actividad metahemoglobina reductasa que reduce la metahemoglobina de vuelta a la ferrohemoglobina normal. Normalmente, menos del 1% de la Hb está presente como metahemoglobina. Sin embargo, las personas con **metahemoglobinemia** congénita, como consecuencia de la deficiencia de metahemoglobina reductasa, tienen típicamente un aspecto oscuro y cianótico. El tratamiento con dosis grandes de ascorbato (vitamina C) se emplea para reducir su metahemoglobina a hemoglobina funcional.

El GSH, presente en concentraciones cercanas a 2 mmol/l en los hematíes, no solo apoya a las defensas antioxidantes, sino que también es una parte importante del tampón sulfhidrilo, manteniendo los grupos $-SH$ en la hemoglobina y las enzimas en el estado reducido.

Aprendizaje activo

1. Revisar las pruebas de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria secundaria a la sobreproducción de ROS en la pared vascular.
2. Comentar las pruebas de que la hiperglucemia induce un estado de estrés oxidativo que conduce a complicaciones renales y vasculares en la diabetes.
3. Revisar los datos acerca del uso de los antioxidantes en el tratamiento de la aterosclerosis y la diabetes. Basándose en estos estudios, ¿cuál es la solidez de las pruebas de que la patología crónica en estas enfermedades es resultado del aumento del estrés oxidativo?
4. Comentar los avances recientes en el uso de antioxidantes para la protección de órganos y tejidos durante la cirugía y el trasplante.

Resumen

- Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son las «chispas» producidas por el metabolismo oxidativo y el estrés oxidativo podría considerarse el precio que debemos pagar por usar el oxígeno en el metabolismo.
- Las ROS y las RNS, como el superóxido, el peróxido, el radical hidroxilo y el peroxinitrito son reactivos, tóxicos y, en ocasiones, difíciles de contener, pero su producción es importante para la regulación del metabolismo, el recambio de las biomoléculas y la protección frente a la infección microbiana.
- Las ROS y las RNS causan daños oxidativos a todas las clases de biomoléculas: proteínas, lípidos y ADN.
- Hay una serie de mecanismos antioxidantes protectores, entre los que destacan el secuestro de iones metálicos con actividad redox; la inactivación enzimática de las ROS más importantes; la inactivación de radicales orgánicos por parte de moléculas pequeñas, como GSH y vitaminas; y, cuando todo esto falla, la reparación y/o el recambio, e *in extremis*, la apoptosis.
- Los biomarcadores del estrés oxidativo se detectan fácilmente en los tejidos en la inflamación, y el estrés oxidativo cada vez está más implicado en la patogenia de la enfermedad crónica asociada a la edad.
- A pesar de sus acciones dañinas, las ROS también son esenciales para el funcionamiento normal del sistema inmunitario y para muchas enzimas y vías de señalización celular.

Lecturas recomendadas

- Ahmed SM, Luo L, Namani A, et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017;1863(2):585–597.
- Forman HJ. Redox signaling: An evolution from free radicals to aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;97:398–407.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 5th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
- Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;31:457–474.
- Speckmann B, Steinbrenner H, Grune T, et al. Peroxynitrite: From interception to signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016;595:153–160.
- Wang P, Wang ZY. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2017;35:265–290.

Páginas web de interés

Antioxidante y cáncer:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/antioxidantspreventio>

Estrés oxidativo y enfermedad:

<http://www.oxidativestressresource.org/>

Especies reactivas del oxígeno:

<http://www.biotek.com/resources/articles/reactive-oxygen-species.html>

Virtual Free Radical School:

<http://www.sfrbm.org/sections/education/frs-presentations>

Abreviaturas

A1AT α 1-antitripsina

AGE Productos finales de la glucosilación avanzada

AGPI Ácido grasos poliinsaturados

ALE Productos finales de la lipoxidación avanzada

CAT Catalasa

EDRF Factor relajante derivado del endotelio

EGC Enfermedad granulomatosa crónica

ERA Elemento de respuesta antioxidante

GPx Glutación peroxidasa

GR Glóbulos rojos (hematíes)

HNE Hidroxinonenal

LES Lupus eritematoso sistémico

MDA Malondialdehído

MetSO Metionina sulfóxido

MGO Metilglioxal

MPO Mieloperoxidasa

NOS Sintasa del óxido nítrico

RNS Especies reactivas del nitrógeno

ROS Especies reactivas del oxígeno

SECIS Secuencia de inserción de selenocisteína

SOD Superóxido dismutasa

CAPÍTULO 43

Respuesta inmunitaria: inmunidad innata y adaptativa

J. Alastair Gracie

Georgia Perone-Wright

Resumen

El sistema inmunitario es una colección compleja de células, tejidos y mediadores solubles situados por todo el cuerpo, cuya finalidad primordial es protegernos contra la infección. En este capítulo describimos las múltiples capas de defensa que proporciona el sistema inmunitario, entre las que están barreras constitutivas estructurales, respuestas innatas rápidas, y una inmunidad específica perdurable, pero más lenta. Describimos las células y las señales clave implicadas, así como la importancia del sistema inmunitario, comentando los avances médicos que ha aportado la inmunología, así como las enfermedades que aparecen cuando fracasa el sistema inmunitario. Este sistema constituye un ejemplo singular de lo fascinante que es la biología celular y su función es fundamental, no solo en lo relativo a la protección frente a las enfermedades infecciosas, sino también como una consecuencia de una respuesta aberrante en la autoinmunidad, la inflamación crónica, la alergia y el cáncer.

Palabras clave

Citocinas

Infección e inmunidad

Linfocitos

Respuesta inmunitaria adaptativa

Respuesta inmunitaria en la salud y la enfermedad

Respuesta inmunitaria innata

Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo, el lector debe ser capaz de:

- Comentar las bases de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa y describir las similitudes y las diferencias entre ambas.
- Describir los componentes celulares y humorales de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa y explicar sus funciones individuales.
- Comparar y contrastar el reconocimiento de antígenos por las células de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

- Describir los rasgos característicos de una respuesta inflamatoria.
 - Resumir las funciones de las citocinas clave, de las quimiocinas y de las moléculas de adhesión usadas por el sistema inmunitario.
 - Describir la función principal de los subgrupos de linfocitos T que caracterizan la respuesta inmunitaria adaptativa.
 - Describir las bases de la diversidad de los anticuerpos.
 - Comentar las consecuencias de las respuestas inmunitarias aberrantes que pueden dar lugar a inmunodeficiencia, hipersensibilidad o autoinmunidad.
-

Introducción

El sistema inmunitario ha evolucionado para proporcionar una respuesta coordinada con el fin de proteger al huésped de una infección mediante la prevención de la invasión y la erradicación de patógenos lo antes posible.

El sistema inmunitario consta de múltiples capas de defensa contra los patógenos, desde las barreras estructurales que impiden la entrada, hasta las células y las señales que destruyen los microbios indeseables, hasta una serie de intrincados mecanismos que potencian las defensas si el patógeno regresa. Una característica clave del sistema inmunitario es su capacidad para reconocer un patógeno y organizar una respuesta de la magnitud exacta.

La importancia de un sistema inmunitario sano y eficaz puede apreciarse en individuos que padecen alguno de los numerosos **estados de inmunodeficiencia**. Estos pacientes manifiestan una amplia gama de dolencias, desde infecciones menores recurrentes hasta cuadros potencialmente mortales, en función de la gravedad de la inmunodeficiencia. Las respuestas inadecuadas pueden acabar en enfermedades, entre las que se incluyen la **autoinmunidad** y la **hipersensibilidad**. En las secciones siguientes explicaremos cómo funcionan juntas las diferentes partes del sistema inmunitario para proteger contra la infección y comentaremos los beneficios y los riesgos que nos incumben como huéspedes.

Tres capas de protección inmunitaria

La primera línea de defensa está formada por las barreras anatómicas y fisiológicas del cuerpo

La importancia de la protección contra la infección es de tal magnitud que cualquier brecha en este sistema de defensa puede resultar catastrófica. Por lo tanto, el sistema inmunitario utiliza múltiples capas de defensa que se refuerzan entre sí. La primera línea de defensa son las **barreras** fisicoquímicas del cuerpo, como la piel y los epitelios mucosos y sus productos secretados asociados (p. ej., sudor, moco, ácido). Estas defensas anatómicas y fisiológicas reciben a menudo el nombre de defensas naturales o constitutivas, ya que están presentes y activas incluso antes de que haya un encuentro con un patógeno.

La segunda línea de defensa es la inmunidad innata

Si un patógeno traspasa con éxito las barreras del cuerpo, la respuesta **inmediata** del sistema inmunitario a la infección recibe el nombre de **inmunidad innata**. Un elemento crucial de la inmunidad innata es la **capacidad del sistema inmunitario para distinguir lo propio de lo ajeno**, es decir, de identificar a un patógeno como algo extraño que no debería estar presente. La inmunidad innata se denomina a veces inespecífica, ya que las características particulares del patógeno concreto importan menos que el simple hecho de que sea un patógeno extraño. Algunos componentes del mismo sistema de defensa anatómico y fisiológico también forman parte del sistema inmunitario innato; por ejemplo, la saliva contiene enzimas como la lisozima, que puede dañar las paredes de las células bacterianas. La lisozima está presente de forma constitutiva en la saliva y, por lo tanto, es una defensa fisiológica frente a la infección. Sin embargo, la concentración de lisozima en la saliva aumenta de manera espectacular cuando se detecta la presencia de un patógeno, y esta *respuesta* es un ejemplo de inmunidad innata.

El tercer nivel de defensa es la respuesta inmunitaria adaptativa

El sistema inmunitario innato es capaz de derrotar a la gran mayoría de los patógenos infecciosos. Para aquellos que son capaces de evadirse de la inmunidad innata se necesitan defensas adicionales de gran especificidad. La activación de estas defensas dirigidas constituye la **respuesta inmunitaria adaptativa**. La respuesta inmunitaria adaptativa tarda tiempo en desarrollarse pero, una vez activada, es muy potente y eficaz. Sus características clave son su *especificidad* para un patógeno en concreto, activándose gracias al reconocimiento de componentes singulares del patógeno, y su *variabilidad*, de modo que las células y las moléculas seleccionadas para combatir al patógeno son elegidas en respuesta a cada infección concreta. **Patógenos diferentes desencadenan respuestas inmunitarias adaptativas distintas**. La inmunidad adaptativa también tiene la capacidad exclusiva de **recordar** cualquier encuentro previo con el mismo patógeno y responder con mayor rapidez y más potencia en las interacciones posteriores. Esta memoria inmunitaria es la base de la **vacunación**, que comentaremos más adelante en este mismo capítulo.

Respuesta inmunitaria innata

Cuando está activada, la respuesta innata puede manifestarse como una respuesta inflamatoria

La inmunidad innata es la respuesta inmediata del cuerpo a una infección. Es una respuesta inespecífica, lo que significa que la misma respuesta se organiza frente a un gran número de patógenos diferentes. **Cuando está activada, la respuesta innata se ve con frecuencia como una respuesta inflamatoria.** La inflamación es la respuesta del organismo a la lesión o al daño histórico. Su objetivo es limitar, y después reparar, el daño causado por cualquier agente lesivo. Supone la interacción de la microvasculatura, las células sanguíneas circulantes, otras células inmunitarias tisulares y sus moléculas efectoras secretadas. La activación endotelial, el aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación permiten que los leucocitos que circulan con normalidad migren a los tejidos donde, junto con las células inmunitarias residentes en el tejido, organizan una respuesta rápida y eficaz para tratar de eliminar el patógeno (tabla 43.1). Esto supondrá a menudo la liberación de mediadores tóxicos y la **fagocitosis**, un proceso descrito por primera vez hace más de 100 años por Mechnikov, quien observó células «devorando» a patógenos. La vasodilatación, la activación celular y la acumulación de líquido en los tejidos significan que la inflamación se manifiesta clínicamente a menudo como **enrojecimiento, tumefacción, calor y dolor.**

Tabla 43.1

Células implicadas en la inflamación

	Circulantes	Localizadas en tejidos
Leucocitos polimorfonucleares		
Neutrófilos	Sí	Migración según necesidades
Eosinófilos	Sí	Migración según

		necesidades
Basófilos	Sí	Migración según necesidades
Mastocitos		Sí
Fagocitos mononucleares	Monocitos	Macrófagos
Linfocitos (parte fundamental de la respuesta adaptativa)	Sí	Migración según necesidades
Células endoteliales		Sí

Células de la respuesta innata

Los neutrófilos y los monocitos son reclutados hasta los focos de infección

Una de las funciones clave de la inflamación es permitir el acceso de los fagocitos al tejido infectado. Los neutrófilos y los monocitos, precursores de los macrófagos, normalmente se encuentran circulando en el torrente circulatorio y son reclutados a los focos de infección mediante el proceso de extravasación. Los receptores en el fagocito interaccionan con ligandos en el endotelio vascular, y las células se unen, se paran y se desplazan desde la circulación hasta el tejido infectado. Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en el torrente circulatorio, con un recuento de 4.000-10.000/mm³. Por medio del reclutamiento a partir de la médula ósea, esta cifra aumenta rápidamente durante la infección y con frecuencia se puede llegar a 20.000/mm³. Los **neutrófilos son generalmente las primeras células que responden a la infección**, fagocitando microbios en la circulación y moviéndose rápidamente al tejido infectado. Tienen una vida corta (normalmente de unas horas a días) y mueren rápidamente mediante un proceso de apoptosis después de alcanzar el tejido y ejercer sus efectos (v. [tabla 43.1](#)).

Los monocitos se transforman en macrófagos, «el cubo de la basura de la respuesta inmunitaria»

Los monocitos se encuentran en cifras muy inferiores en la sangre (500-1.000/mm³) y, a diferencia de los neutrófilos, tienen una vida más larga. De modo similar a lo que sucede con los neutrófilos, pueden

migrar también a los tejidos, donde se diferencian en macrófagos. Los macrófagos desempeñan una serie de funciones clave, como fagocitosis de los microbios infecciosos, presentación de antígenos y eliminación general de las células muertas o dañadas del huésped. De hecho, el macrófago ha sido denominado con frecuencia «el cubo de la basura de la respuesta inmunitaria». La mayoría de los órganos del cuerpo y el tejido conjuntivo tienen **macrófagos residentes**, cuya función es vigilar su medio ambiente en busca de signos de infección. Los monocitos que llegan ayudan a aumentar el número de macrófagos en los tejidos infectados. Ambas series de macrófagos responden a la infección con la liberación de numerosas citocinas y quimiocinas, señales secretadas que inician la respuesta inflamatoria (v. [tabla 43.1](#)).

Los neutrófilos y los macrófagos reconocen los microbios atacantes por medio de sus receptores

Con el fin de organizar una respuesta eficiente a la infección, los neutrófilos y los macrófagos han de poder detectar que el organismo está siendo atacado. Lo hacen por medio de numerosos **receptores intracelulares y de la superficie celular codificados en la línea germinal** que, a diferencia de los receptores utilizados por las células en la respuesta inmunitaria adaptativa, no son producidos por recombinación somática de sus genes ([tabla 43.2](#)). Como consecuencia, la respuesta desencadenada por dichos receptores es amnésica, lo que significa que la respuesta será similar en la reinfección. Los receptores encargados del reconocimiento microbiano, denominados a menudo **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**, identifican estructuras que son compartidas por diversos microbios y que generalmente no están presentes en las células del huésped, como ácidos nucleicos, lípidos, azúcares, proteínas o una combinación de moléculas. Con frecuencia, las estructuras reconocidas por estos receptores, denominadas **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)**, son rasgos estructurales conservados requeridos por el patógeno para la supervivencia o la infectividad y generalmente son comunes a familias microbianas particulares.

Tabla 43.2

Comparación de los receptores antigénicos de la inmunidad innata y adaptativa

Característica del receptor	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Desencadena una respuesta inmediata	Sí	No
Codificados en la línea germinal	Sí	No
Misma especificidad a través del linaje	Sí	No
Amplio espectro de reconocimiento	Sí	No
Codificado por múltiples segmentos génicos	No	Sí
Hay redistribución génica	No	Sí
Cada receptor tiene especificidad singular	No	Sí

Hay varias categorías principales de receptores de reconocimiento de patrones, clasificados en función de su localización y función

La primera es la lectina de unión a manosa (MBL), que en realidad no es una molécula asociada a una célula, sino más bien una proteína plasmática que circula libremente que, al reconocer y unirse al PAMP del patógeno, puede activar la cascada del complemento a través de la vía de la lectina (fig. 43.1). Otros receptores de manosa y depuradores son receptores de la superficie celular. Los receptores de manosa pertenecen a una familia más amplia llamada **receptores de lectina de tipo C (CLR)** que, como sugiere su nombre, detectan moléculas de hidratos de carbono en los patógenos. Tanto los receptores de manosa como los depuradores permiten el reconocimiento microbiano directo por los fagocitos. Los restantes tipos de PRR son receptores unidos a la superficie que promueven la función fagocitaria de la célula o receptores de señalización unidos a la membrana, que están en la membrana celular externa de la célula, en los endosomas o en el interior del citoplasma.

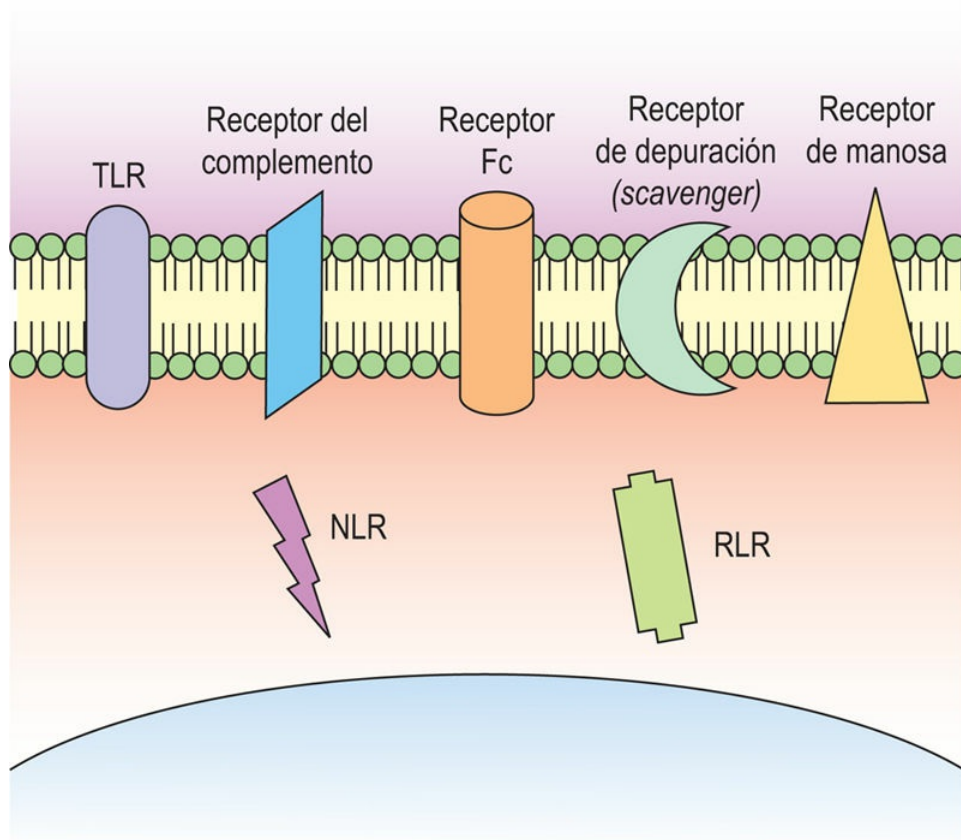


FIG. 43.1 Los fagocitos utilizan numerosos receptores para detectar patógenos.

Las células del sistema inmunitario innato expresan numerosos tipos de receptores, tanto en la membrana celular como intracelularmente, para detectar patógenos e iniciar una respuesta inmunitaria eficaz. NLR, receptor tipo NOD; RLR, receptor tipo RIG-1; TLR, receptor de tipo Toll. Véanse los detalles en el texto.

Las células de la inmunidad innata utilizan PRR para desencadenar muchas de sus funciones

Una de las familias de PRR de señalización mejor caracterizada es el **sistema del receptor de tipo Toll (TLR)** en los mamíferos, conservado durante la evolución, llamado así por un sistema receptor homólogo utilizado por la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) para protegerse frente a la infección. En el ser humano hay 10 genes TLR expresados (13 en los ratones), y sus productos pueden formar homodímeros o heterodímeros con otros miembros de la misma

familia, con lo que se aumenta el repertorio de reconocimiento. Se ha demostrado que el TLR4, por ejemplo, es el receptor que reconoce el lipopolisacárido (LPS) que se encuentra en la superficie de bacterias gramnegativas como *E. coli*, pero no está presente en células de los mamíferos. El efecto de los componentes del patógeno al unirse a los TLR en las células de la respuesta innata es la activación de los TLR, lo cual inicia la señalización hacia la célula inmunitaria y al aumento de la expresión de una serie de genes diana. Los genes que intervienen dependen del patrón de los TLR implicados, pero entre las consecuencias más habituales está un aumento de la producción de mediadores inflamatorios, como citocinas/quimiocinas, la potenciación de la fagocitosis (interiorización y destrucción del patógeno), la regulación al alza de moléculas coestimuladoras sobre la superficie celular, la migración celular y, en el caso de los macrófagos, un aumento del procesamiento y la presentación de los antígenos de los patógenos con el fin de activar la respuesta inmunitaria adaptativa. En la [tabla 43.3](#) se resume la función de los TLR y la distribución celular. Los TLR pueden expresarse en la **membrana celular externa** o en **vesículas intracelulares** y actúan fundamentalmente reconociendo los patógenos extracelulares. Aunque ciertos TLR intracelulares (TLR3/7/9) pueden detectar ARN y ADN virales, estos TLR interactúan principalmente con productos de patógenos extracelulares que han accedido a la célula por vía endocítica.

Tabla 43.3

Ligandos del receptor de tipo Toll (TLR) y distribución celular

TLR	Expresión celular	Ligandos	Especies de patógenos
TLR1-TLR2 heterodimérico	Monocitos, células dendríticas	Zimosán	Hongos
TLR2-TLR6 heterodimérico	Linfocitos NK Eosinófilos Basófilos	Lipoproteínas Ácido lipoteicoico β -glucanos Lipomannanos	Bacterias Bacterias grampositivas Bacterias y hongos Micobacterias
TLR3	Linfocitos NK	ARN bicatenario	Virus
TLR4	Macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, mastocitos	LPS	Bacterias gramnegativas
TLR5	Epitelio intestinal	Flagelina	Bacterias
TLR7	Células dendríticas, linfocitos NK, eosinófilos, linfocitos B	ARN monocatenario	Virus
TLR8	Linfocitos NK	ARN monocatenario	Virus
TLR9	Células dendríticas, linfocitos NK, eosinófilos, linfocitos B, basófilos	CpG no metilada (ADN)	Bacterias
TLR10	Células dendríticas, linfocitos NK, eosinófilos, linfocitos B	Desconocidos	Bacterias

CpG, dinucleótido de citosina-guanina; linfocitos NK, linfocitos citolíticos (natural killer); LPS, lipopolisacárido.

Los receptores tipo NOD se localizan en el citoplasma

Al contrario que los TLR, otros receptores de reconocimiento de patrones se localizan en el **citoplasma**. Entre ellos están los **receptores tipo NOD (NLR)** que actúan como **sensores intracelulares**, activando a la larga la vía NF κ B. El resultado de la señalización NLR es la aparición de respuestas parecidas a las desencadenadas por activación de los TLR, como un aumento de la fagocitosis y de la producción de citocinas y quimiocinas. En presencia de ciertos estímulos patogénicos, los TLR y los NLR colaboran, activando un complejo multiproteico citoplásmico denominado **inflammasoma**. La activación del inflammasoma provoca la activación de la caspasa-1, conduciendo al procesamiento y a la liberación de formas maduras de citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-18. Otra familia de PRR de señalización intracelular son los receptores parecidos a RIG-1 (*RIG-1-like receptors, RLR*), que detectan ARN virales y estimulan respuestas

antivirales mediante la producción de interferón de tipo I (v. [fig. 43.1](#)).

Los mediadores inflamatorios contribuyen a la respuesta inmunitaria

Las células inmunitarias innatas, como los neutrófilos y los macrófagos, actúan destruyendo directamente el patógeno invasor, en gran medida mediante fagocitosis, y activando otras células inmunitarias para amplificar la respuesta de defensa. Tanto los neutrófilos como los macrófagos, cuando se activan a través de los PRR, sintetizan y segregan una amplia variedad de sustancias químicas solubles denominadas **mediadores inflamatorios**. Algunos pueden ser directamente tóxicos para el patógeno, mientras que otros (citocinas) actúan para reclutar y activar otras células inmunitarias. Durante la inflamación, el hígado también libera una serie de mediadores hacia la sangre, entre los que se incluyen reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (CRP) y componentes del sistema del complemento, que se describen más adelante.

Citocinas

Las citocinas son mediadores solubles de las respuestas inflamatoria e inmunitaria

Las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares, entre los que se incluyen los de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Las citocinas comprenden un número importante de familias diferentes y son péptidos o glucoproteínas pequeñas (normalmente de menos de 20 kDa) activos a concentraciones de entre 10^{-9} y 10^{-15} mol/l. En general, los macrófagos son a menudo sus principales productores durante las respuestas innatas, y los linfocitos T son los principales productores durante las respuestas adaptativas. Sin embargo, numerosos tipos celulares, aparte de las células del sistema inmunitario, como fibroblastos, células epiteliales y adipocitos, también pueden segregar citocinas. Todas las citocinas ejercen sus efectos al interactuar con receptores específicos situados en las

superficies de sus células diana. La mayoría ejercen sus efectos sobre células próximas (acción paracrina) o sobre las mismas células responsables de su producción (acción autocrina). Sin embargo, unas pocas son capaces de actuar sobre células más distantes del sitio de producción (acción endocrina). La red de citocinas muestra tanto redundancia como pleiotropía, en la que varias de ellas tienen efectos que se solapan y también tienen la capacidad de actuar sobre numerosos tipos celulares. Las citocinas han sido agrupadas en subfamilias más pequeñas, a tenor de la estructura y la función, como se comenta brevemente en la lista siguiente. Los receptores de citocinas no se restringen a las células del sistema inmunitario y se encuentran ampliamente distribuidos en tipos celulares distintos. Para un mayor detalle sobre la señalización de citocinas, véase el [capítulo 25](#).

Las citocinas pueden clasificarse en familias por su efecto principal:

- **Factores estimulantes de colonias:** como su nombre sugiere, intervienen en el desarrollo y diferenciación de las células inmunitarias a partir de precursores de la médula ósea.
- **Interferones (IFN):** mientras que el IFN- α y el IFN- β participan inhibiendo la replicación viral, el IFN- γ regula las respuestas inmunitarias. Este último es sintetizado principalmente por los linfocitos T y activa los macrófagos.
- **Interleucinas (IL):** actualmente existen más de 30 interleucinas reconocidas que participan en la regulación de las respuestas inmunitarias, tanto innatas como adaptativas. Son producidas por numerosos tipos de células inmunitarias (y otros tipos celulares); como su nombre sugiere, su función principal es la comunicación entre los leucocitos.
- **Familia del factor de necrosis tumoral (TNF):** es una colección mixta de citocinas cuyos efectos van desde la promoción de la inflamación (TNF- α y TNF- β) hasta la estimulación de osteoclastos y la resorción del hueso (osteoprotegerina, OPG).
- **Quimiocinas:** son una familia de citocinas que producen quimiotaxis, es decir, movimiento en respuesta a

estímulos químicos. El interés en los receptores de estos mediadores ha aumentado considerablemente, ya que algunos parecen actuar como correceptores para la infección (en particular los linfocitos T CD4⁺ en la infección por VIH).

Citocinas en la respuesta inmune innata

Los macrófagos que se activan por la interacción directa con patógenos son los productores más importantes de una serie de citocinas que amplifican la inflamación. Entre ellas están el TNF- α , que aumenta la vasodilatación, y la IL-1, la IL-6 y la IL-8, que reclutan más neutrófilos y monocitos hacia el tejido infectado. Varias citocinas que se liberan por los macrófagos activados también promueven la activación del sistema inmune adaptativo.

Sistema del complemento

Las proteínas del complemento activadas contribuyen a la destrucción de los patógenos

El sistema inmunitario innato es sumamente eficaz en la erradicación de las infecciones. La fagocitosis es uno de los mecanismos principales de la destrucción de los patógenos, aunque también contribuyen otras vías. El sistema del complemento desempeña una función importante en la defensa antimicrobiana del huésped. Consta de una serie de proteínas, presentes en la sangre, cuya activación conduce a la destrucción de las paredes de las células bacterianas, con la consiguiente muerte del patógeno. Ciertas proteínas del complemento existen en forma soluble, mientras que otras están unidas a membrana. Se activan siguiendo una serie de pasos secuenciales. Hay **tres vías de activación del complemento**. Durante la respuesta innata, y en ausencia de anticuerpo, las vías alternativa y de la lectina activan el complemento. En ambas vías, las proteínas del complemento precoces son activadas al unirse directamente a componentes estructurales del patógeno invasor. Por ejemplo, el reconocimiento de lipopolisacáridos de las paredes celulares de bacterias gramnegativas

activará la vía alternativa, mientras que la manosa y otros hidratos de carbono de la pared celular de los hongos, las bacterias y los virus activarán la vía de la lectina. Más adelante en la respuesta inmunitaria, los anticuerpos producidos durante la respuesta adaptativa pueden unirse a antígenos microbianos y activar el complemento a través de una tercera vía, la **vía clásica**.

La «**vía de activación clásica**» consta de los componentes del complemento C1q, C1r, C1s, C4 y C2. La activación secuencial de estos componentes conduce a la activación del componente C3, esencial y de una importancia crucial, ya que constituye un requisito imprescindible para la activación completa del complemento. Una vez logrado esto, se activará el complejo de ataque de membrana terminal, que consta de los componentes C5, C6, C7, C8 y C9. A la larga, este complejo genera la estructura anular polimérica que se inserta en la membrana celular de las bacterias y que es responsable de la lisis celular.

La vía clásica se activa al unirse C1q a la IgG o la IgM que ya está unida a su antígeno específico (v. a continuación).

En todos los casos, la activación secuencial de las proteínas del complemento prosigue como una cascada, en la que las proteínas activadas activan a miembros posteriores mediante escisión proteolítica. Es una respuesta de autoamplificación que produce rápidamente una serie de moléculas efectoras implicadas en la eliminación de la infección microbiana, tal y como se muestra en la [figura 43.2](#). Las tres vías de activación convergen para producir un resultado final, donde los componentes finales se combinan entre sí para formar un complejo multimolecular, llamado **complejo de ataque a la membrana**, que se acopla sobre la superficie de los microorganismos infecciosos y destruye la integridad del patógeno al insertarse en sus membranas. Los fragmentos de la escisión producidos como resultado de la activación de la cascada del complemento también desempeñan numerosas actividades biológicas, entre las que figuran la facilitación de la fagocitosis a través de **opsonización**, un aumento en el reclutamiento de células inflamatorias a través de **quimiotaxia** y la estimulación de la

desgranulación de células inmunitarias (actividad **anafilatóxica**).

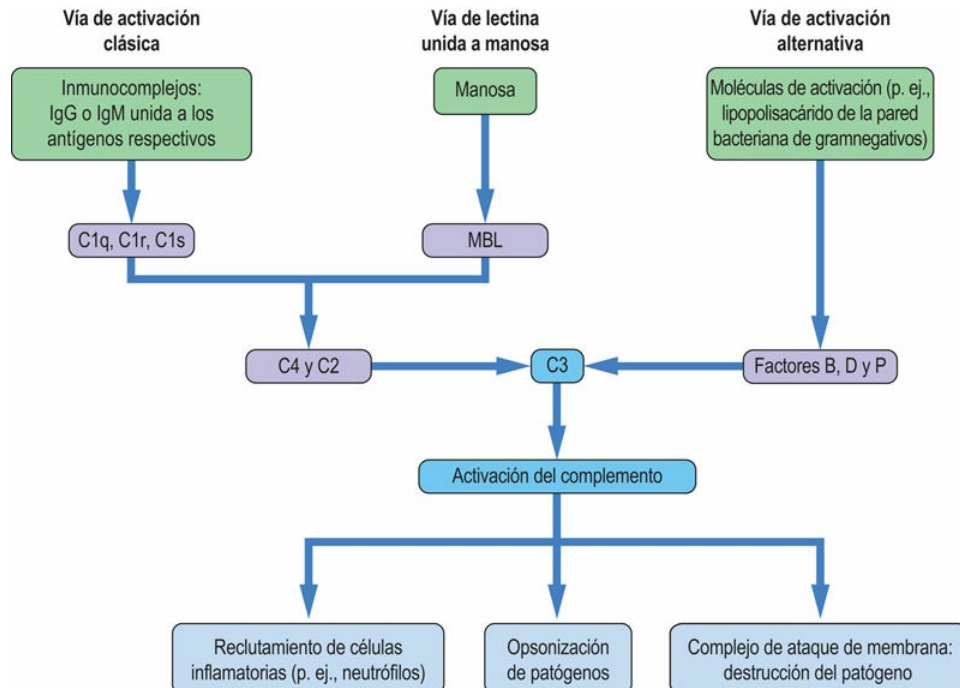


FIG. 43.2 La cascada del complemento.

Los estímulos activadores son las superficies que desencadenan la activación del complemento y a las que el componente activado puede unirse. La activación del complemento recluta células innatas durante la fase inicial de la respuesta inmunitaria. La estructura polimérica (el complejo de ataque a la membrana) generada como resultado de la activación del complemento puede insertarse en la superficie de activación (es decir, la pared de la célula bacteriana), rompiendo su integridad y causando su lisis osmótica. Obsérvese que la activación de la vía clásica es desencadenada por la unión de C1q a IgG o IgM que ya está unida a su antígeno específico. La vía alternativa incluye tres proteínas conocidas como factor B, factor D (una serina proteasa) y el factor P (properdina), que contribuyen a la activación del componente C3. MBL, lectina de unión a manosa.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión median en la adhesión entre las células

Las interacciones celulares durante una respuesta inmunitaria

dependen de la expresión de las moléculas y ligandos que median en la adhesión entre las células o entre las células y la matriz extracelular. Reciben el nombre de «moléculas de adhesión». Se encuentran en una amplia variedad de tipos celulares, no solo en células del sistema inmunitario, sino también, por ejemplo, en el endotelio vascular. Un determinante principal de su expresión es el ambiente citocínico predominante y la matriz del tejido conjuntivo circundante.

Generalmente son **glucoproteínas transmembrana**. Liberan señales intracelulares y, durante las respuestas inmunitarias, intervienen principalmente en la promoción de interacciones intercelulares y en la migración celular. Esta última comprende el movimiento de las células innatas desde la sangre hasta los tejidos durante la infección, así como la ayuda a los linfocitos para introducirse en los ganglios linfáticos y salir de ellos, ya que circulan por el organismo en busca de señales de activación como resultado de la presentación de antígenos en estos órganos periféricos. Las moléculas de adhesión que intervienen en la inmunidad se agrupan en una serie de familias principales:

- **Integrinas.** Son proteínas heterodiméricas expresadas en los leucocitos, como el antígeno 1 asociado con la función del linfocito (*lymphocyte function-associated antigen 1*, LFA-1) o la molécula 1 de adhesión a macrófagos (*macrophage adhesion molecule 1*, MAC-1).
- **Moléculas de adhesión de la familia supergénica de inmunoglobulinas.** Suelen expresarse en células endoteliales, como la molécula de adhesión intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1; CD54), o la molécula 1 de adhesión de plaquetas/células (*platelet/cell adhesion molecule 1*, PECAM-1; CD31).
- **Selectinas.** Se expresan en los leucocitos y las células endoteliales (p. ej., L-selectina o P-selectina).
- **Adresinas vasculares de tipo mucina.** Suelen encontrarse en los leucocitos y el endotelio; se unen a selectinas.

Las células dendríticas relacionan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas

Las células presentadoras de antígenos (APC) son células especializadas que tienen antígenos microbianos en su superficie para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa a través de la activación de los linfocitos T

Las **células dendríticas** (CD) son las principales APC y se encuentran en todo el organismo. La piel y diferentes órganos tienen su propia población residente de estas células. Al igual que los macrófagos, las CD tienen receptores internos y en la superficie celular, como los TLR, que les permiten interactuar con patógenos en el tejido infectado; sin embargo, mientras que los macrófagos responden a los patógenos localmente mediante el aumento de la fagocitosis y produciendo citocinas, las CD engullen al patógeno y emigran fuera del tejido y hacia la circulación linfática, entrando a continuación en órganos linfoides secundarios especializados, como los ganglios linfáticos. Al captar el antígeno, las APC pueden procesarlo y reexpresarlo, en el contexto de estructuras especializadas en la superficie celular para permitir la **presentación al linfocito T**. Las células dendríticas reciben la denominación de «**APC profesionales**», ya que además de ser capaces de presentar el antígeno, poseen también otras moléculas de la superficie celular (CD80, CD86 y CD40) que proporcionan señales adicionales al linfocito T. Estas señales adicionales se denominan «coestimulación» y son necesarias para que un linfocito T indiferenciado se active por completo. Asimismo, las CD pueden liberar ciertas citocinas (p. ej., IL-12), que influirán en la activación y la diferenciación del linfocito T (v. más adelante). Los macrófagos y los linfocitos B también son capaces de presentar los antígenos a los

linfocitos T y por lo tanto pueden considerarse APC, pero las CD son singulares por su capacidad para emigrar desde los tejidos infectados a los ganglios linfáticos, donde se localizan los linfocitos T indiferenciados, y por dicho motivo, las CD constituyen la clave para el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Repuesta inmunitaria adaptativa

La especificidad de la respuesta se logra a través de receptores exclusivos que reconocen el antígeno

Las respuestas inmunitarias adaptativas son esenciales cuando fallan las defensas innatas. La respuesta adaptativa es más lenta que la innata, pero es sumamente específica y muy eficaz. Los dos tipos celulares del sistema inmunitario adaptativo son los **linfocitos T y B**, denominados globalmente como **linfocitos**, que constituyen los «soldados de infantería» de las defensas inmunitarias. La respuesta adaptativa se inicia cuando los linfocitos reconocen componentes del agente infeccioso. Los componentes de los agentes infecciosos se denominan **antígenos** y **su unión a los receptores de los linfocitos desencadena una respuesta adaptativa**. Los receptores de los linfocitos B y de los linfocitos T difieren y reconocen formas del antígeno bastante diferentes.

Los linfocitos T y B tienen marcadores de superficie celular diferentes que pueden ayudar a asignar su identificación

Las células efectoras implicadas principalmente en la respuesta inmunitaria adaptativa son los linfocitos T y B. En total, la cantidad de linfocitos presentes en la sangre periférica es de $1,34,0 \times 10^9/l$. De ellos, aproximadamente el 50-70% son linfocitos T y el 10-20%, linfocitos B.

La identificación de los linajes de los linfocitos T y B es posible utilizando citometría de flujo para identificar la expresión de su receptor o a través de estudios funcionales. Los marcadores de superficie en los linfocitos (y otras células inmunitarias) se clasifican según el **sistema de grupos de diferenciación (*cluster of differentiation, CD*)**. Por ejemplo, los linfocitos T son positivos para el CD4 o el CD8, mientras que los linfocitos B son positivos para el CD19. La forma más fácil de distinguir entre los linfocitos T y B es

hacer referencia a sus receptores de reconocimiento antigénico (fig. 43.3).

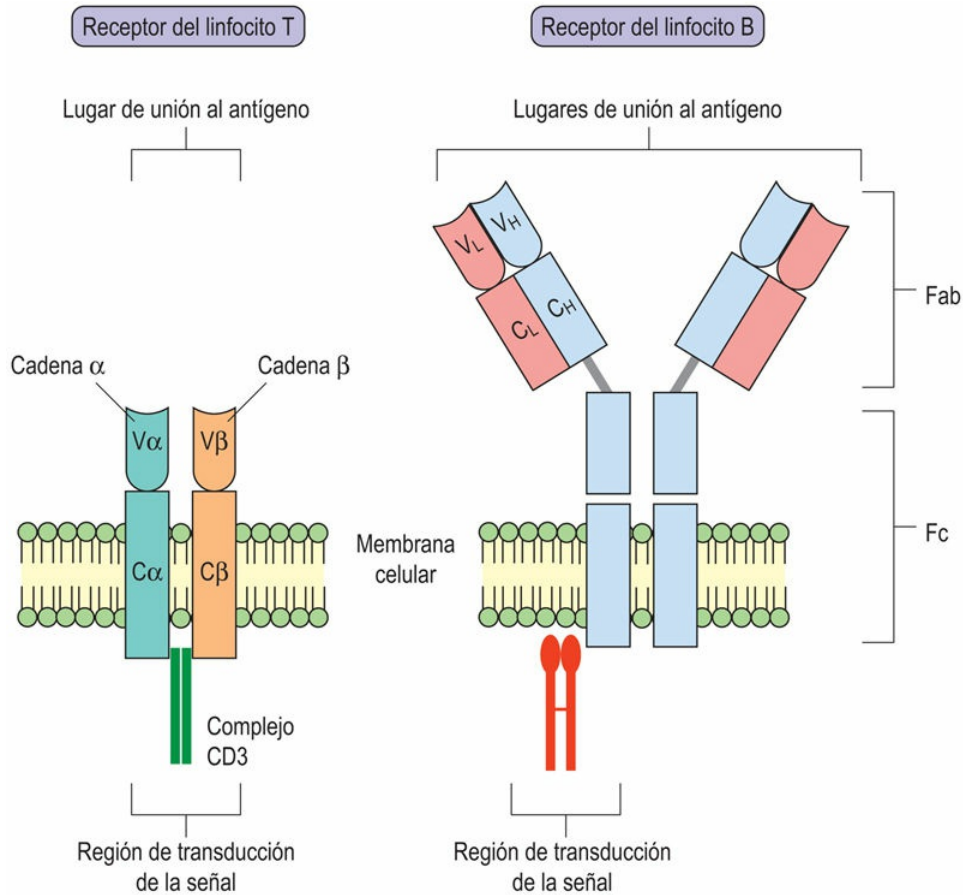


FIG. 43.3 Similitud en la estructura de los receptores antigénicos de los linfocitos T y B.

Los receptores usados por los linfocitos T y B para detectar antígenos comparten cierta similitud estructural. C, regiones constantes; V, regiones variables.

Los linfocitos B y T se activan mediante el reconocimiento del antígeno y a través de moléculas coestimuladoras

Los receptores de reconocimiento antigénico de los linfocitos T y B son diferentes desde el punto de vista estructural. Dentro de cada tipo de linfocito, sin embargo, hay una gran diversidad en cuanto a la forma

precisa de este receptor de reconocimiento antigénico en cada linfocito; la estructura global está conservada, pero hay una gran variabilidad en los puntos de contacto que interaccionan con el componente del patógeno. Esta diversidad proporciona la exquisita especificidad de la respuesta inmunitaria adaptativa. Cada antígeno es reconocido solamente por uno o unos pocos linfocitos T y B. Cuando se encuentra con un antígeno específico, y al recibir las señales coestimuladoras adicionales, el linfocito se activa y empieza a proliferar y a diferenciarse. En el caso de los linfocitos T esto sucede cuando las CD llegan al ganglio linfático transportando antígenos desde los tejidos infectados. Los antígenos se muestran sobre la superficie de la CD en el contexto de estructuras de superficie llamadas **moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**. Los macrófagos y los linfocitos B también expresan moléculas del MHC. La parte de los linfocitos T que interactúa con el antígeno presentado en el MHC se denomina **receptor del linfocito T (TCR)**. El receptor de reconocimiento antigénico del linfocito B se denomina **receptor del linfocito B (BCR)**, y es una inmunoglobulina de superficie llamada también Ig de superficie (sIg).

Moléculas que participan en el reconocimiento del antígeno

El antígeno es reconocido por receptores específicos de los linfocitos T y B

La capacidad para reconocer el enorme número de posibles configuraciones antigénicas se logra mediante diferencias en la secuencia de aminoácidos de estos receptores, lo que origina diferencias en su forma o su conformación. El antígeno y su receptor específico tienen una relación de «guante y mano». Tanto los receptores antigénicos de los linfocitos T como los de los linfocitos B muestran una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos que entran en contacto con el antígeno, mientras que otras partes de estas

moléculas son relativamente constantes respecto a sus secuencias de aminoácidos.

A diferencia de los receptores antigénicos que se encuentran en las células innatas, que son codificados por la línea germinal, los receptores que se encuentran en los linfocitos T y B son generados por una recombinación aleatoria de genes receptores durante la maduración celular. Estos receptores de reconocimiento antigénico están distribuidos clonalmente. Como consecuencia, cada clon mostrará una especificidad única en relación con un antígeno particular, con lo que se genera un depósito enorme de células capaces de responder a todos los antígenos.

Como se ha mencionado antes, los linfocitos T y B difieren en cómo reconocen lo que es «extraño». El receptor de antígeno sIg que se encuentra en los linfocitos B es capaz de reconocer macromoléculas intactas (proteínas, polisacáridos, lípidos, etc.), mientras que los receptores de los linfocitos T reconocen pequeños péptidos de proteínas procesadas previamente y presentados por la APC.

Aunque hay un número muy elevado de clones de linfocitos T y B y cada uno reconoce antígenos diferentes, la consecuencia de su activación por el antígeno apropiado generalmente provocará una respuesta similar, es decir, la **transducción de señales**. Esto puede llevar a una activación celular plena, lo que conduce a la producción de anticuerpos por los linfocitos B y a la proliferación y promoción de la respuesta inmunitaria celular adaptativa en los linfocitos T.

Otro grupo de receptores de superficie en los linfocitos T y B se une a moléculas coestimuladoras en las APC

Tras la exposición al antígeno, la interacción entre los linfocitos T y las células dendríticas permite también que el CD80 en los linfocitos T se una al CD80 y al CD86 en la APC, y que el ligando CD40 (CD40L) en el linfocito T se una al CD40 en la APC. Ambas señales, antígeno y coestimulación, son esenciales para la activación plena de un linfocito. Los linfocitos B reciben su coestimulación desde los linfocitos T activados: el receptor antigénico sIg en el linfocito B reconoce al antígeno libre, y el CD40 en el linfocito B se une al CD40L en un

linfocito T vecino, lo que provoca la activación del linfocito B. Sin coestimulación, los linfocitos T y B no se activarían por completo tras la exposición al antígeno y en su lugar se volverían **anérgicos** (es decir, permanentemente insensibles).

Receptor de antígenos de los linfocitos T

El receptor de antígenos de los linfocitos T se denomina receptor del linfocito T (TCR) y forma complejos con el CD3

El TCR es un heterodímero compuesto de 2 cadenas polipeptídicas no idénticas, denominadas α y β (v. [fig. 43.3](#)), que se mantienen unidas por enlaces covalentes y no covalentes. Además, una pequeña población de linfocitos T singulares que se encuentra principalmente en el intestino expresa TCR alternativos, y sus cadenas reciben la denominación de γ y δ . Cada cadena del TCR tiene dos dominios, uno con una secuencia de aminoácidos **constante** y otro de secuencia **variable**. El sitio de unión a antígenos del TCR se encuentra en la hendidura formada por los dominios variables N-terminales colindantes de las cadenas constituyentes α ($V\alpha$) o β ($V\beta$).

Estructuralmente, el TCR se asemeja a la porción de unión de una molécula de inmunoglobulina, el receptor de antígeno que se encuentra en los linfocitos B, pero es bastante diferente, ya que son el resultado de distintos productos génicos. La función efectora de las cadenas de receptor-antígeno es la transducción de la señal. Un complejo proteico adicional, denominado CD3, se une al TCR y facilita la señalización del TCR.

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)

Las proteínas del MHC son las unidades de exposición que presenta el antígeno de manera que pueden ser reconocidas por los linfocitos T frente al contexto de lo

propio

Como ya se ha mencionado, para que se inicie la respuesta inmunitaria, el antígeno no puede simplemente unirse al linfocito T más cercano, sino que debe ser presentado «formalmente» al sistema inmunitario. Esto ocurre cuando las APC expresan péptidos antigénicos procesados que se encuentran unidos en el interior de surcos de las moléculas del MHC en la superficie celular. Las moléculas de las clases I y II del MHC proporcionan, además, un mecanismo para distinguir antígenos que se originan en el interior de las células (p. ej., virus) de aquellos que surgen del entorno extracelular (p. ej., muchos antígenos bacterianos). **La clase I del MHC presenta antígenos intracelulares a los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos y la clase II presenta antígenos extracelulares a los linfocitos T colaboradores CD4⁺.** Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ son «asesinos sumamente entrenados» que, una vez activados, destruyen las células infectadas y los patógenos de su interior. Los linfocitos T colaboradores CD4⁺ proporcionan la «ayuda» adecuada (coestimulación y citocinas) a una serie de otros tipos de células inmunitarias con el fin de potenciar su función. Por ejemplo, la producción de anticuerpos desde los linfocitos B completamente activados requiere de CD40L y de citocinas procedentes de los linfocitos T CD4⁺.

El complejo de genes del MHC se agrupa en tres regiones, denominadas clase I, II y III

El complejo de genes del MHC se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y se agrupa en tres regiones, denominadas clase I, II y III (fig. 43.4). La clave del éxito de la respuesta inmunitaria adaptativa es la **naturaleza poligénica y polimórfica del MHC**. Con esto queremos decir que hay varios genes de las clases I y II del MHC diferentes, y para cualquiera de ellos pueden expresarse múltiples variantes, o alelos. Las moléculas de clase I y II intervienen directamente en el reconocimiento inmunitario y en las interacciones celulares, mientras que las moléculas de clase III participan en la respuesta inflamatoria

mediante la codificación de mediadores solubles, incluidos los componentes del complemento de la respuesta inmunitaria innata y el TNF.

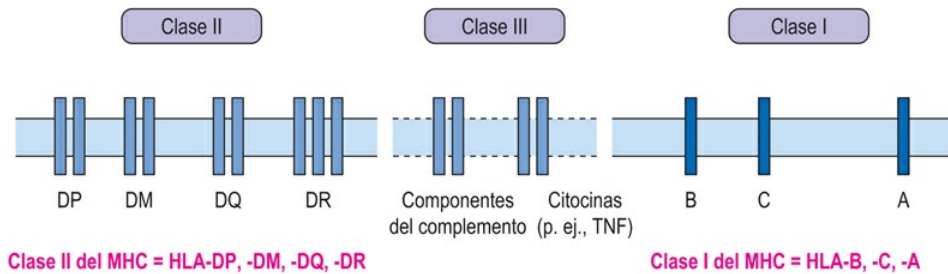


FIG. 43.4 Organización genética del MHC y de los productos expresados.

Los genes del MHC en los seres humanos se localizan en el cromosoma 6. Los productos génicos son los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los productos génicos de la clase II incluyen componentes del complemento y citocinas.

Los genes de clase I del MHC se organizan en varios *loci*, los más importantes de los cuales son los denominados HLA-A, HLA-B y HLA-C

Los alelos del MHC se transmiten y expresan en forma mendeliana codominante. Debido a su proximidad en el cromosoma, se heredan en bloque como parte de un haplotipo y se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. Las cadenas α que codifican contienen 3 dominios, uno de los cuales es estructuralmente similar a los observados en las moléculas de inmunoglobulinas, si bien los otros dos muestran diferencias significativas. Las cadenas α se combinan con la β 2-microglobulina para dar lugar a una molécula funcional de clase I.

Los genes de clase II son HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DM y HLA-DP

Los genes de la subregión de clase II, denominados HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DM y HLA-DP, se organizan en *loci* α - y β -, dando lugar a cadenas

polipeptídicas α - y β -, respectivamente. Ambas son cadenas de aproximadamente el mismo peso molecular y se combinan para formar un heterodímero con una estructura terciaria similar a la molécula de clase I, con un surco peptídico dentro del cual se inserta el fragmento antigénico procesado durante la presentación del antígeno (fig. 43.5). A diferencia de la expresión de la clase I, la clase II está mucho más restringida y se expresa principalmente en APC profesionales, como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B.

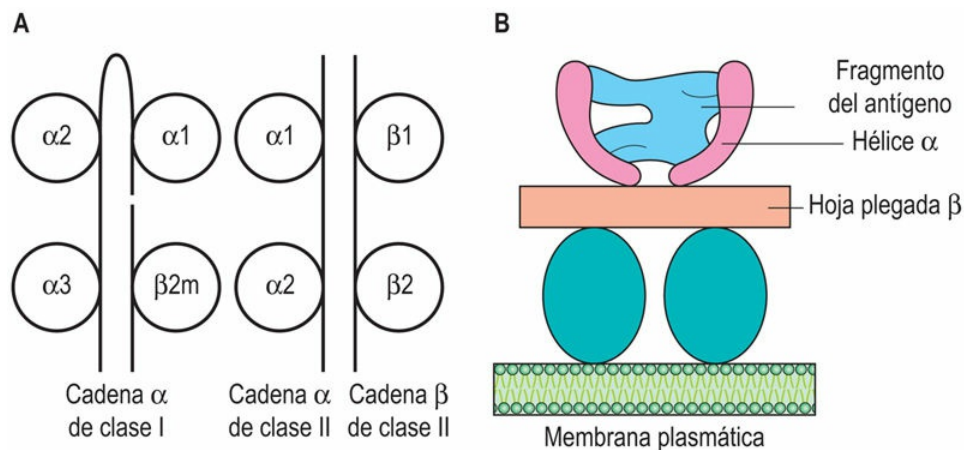


FIG. 43.5 Estructura de las clases I y II del MHC (HLA).
 (A) Estructuras esquemáticas de las moléculas del MHC de clase I y II. En las moléculas de clase I, la $\beta 2$ -microglobulina ($\beta 2m$) es uno de los cuatro dominios. (B) La conformación de la proteína y el plegado de las moléculas del MHC dan lugar al surco de unión para los péptidos antigénicos.

Pueden identificarse muchas variantes alélicas (actualmente más de 1.000) en cada uno de los *loci* de la clase II del MHC asociados con la presentación del antígeno. Hay seis *loci* mayores, cada uno de los cuales tiene entre 10 y 60 alelos funcionalmente reconocibles. Considerando que cada progenitor transmite a su descendencia un grupo o haplotipo en cada cromosoma, es fácil darse cuenta de que la probabilidad de que otro individuo de la misma especie tenga un conjunto idéntico de moléculas de MHC es remota.

Receptor de antígenos de las células B

El receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) es una forma de membrana de las moléculas de inmunoglobulinas que se encuentra circulando en el suero

Las inmunoglobulinas tienen forma de Y y están compuestas de cuatro cadenas polipeptídicas (v. [cap. 40](#) y [fig. 40.5](#)), un par de cadenas pesadas, cada una con un peso molecular aproximado de 150 kDa, y otro par de cadenas ligeras, cada una con un peso molecular aproximado de 23 kDa. Su estructura se basa en dominios con secuencias de aminoácidos constantes y variables, tanto en las cadenas pesadas como en las cadenas ligeras. Los dominios NH₂ terminales de secuencia variable de las cadenas pesadas y ligeras forman un bolsillo (*pocket*) que constituye el sitio de unión al antígeno: la porción del fragmento de unión al antígeno (**Fab**), que se encuentra al final de las ramas. Los dominios restantes de secuencia de aminoácidos relativamente constante se denominan **pesada constante (C_H)** o **ligera constante (C_L)** y forman el tallo de la molécula en forma de Y («**fragmento constante**» o **porción Fc**). Las porciones Fc de los anticuerpos cumplen numerosas funciones, como la de unirse a componentes del complemento y unirse a los receptores Fc de diversos leucocitos, como macrófagos, linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*), neutrófilos, mastocitos y linfocitos B; en el caso del BCR, la porción Fc de la molécula sIg es el componente de señalización del receptor.

Son casi infinitas las posibilidades de especificidades de anticuerpos

Los repertorios del receptor del linfocito B y del linfocito T, que con toda probabilidad superan cada uno las 10¹¹ especificidades diferentes, se deben al proceso de combinación de los diferentes genes implicados en fabricar la molécula. En el caso del BCR, la región

variable de una cadena ligera es el producto de dos genes diferentes (V = variable, y J = unión). Este producto, a su vez, se combina con el producto génico para la región constante (C), dando lugar a la transcripción y traducción completas de las proteínas de la cadena ligera. En el caso de la cadena pesada, el grado de complejidad aumenta al añadir el producto génico D (diversidad), formando parte de la zona variable, además de los segmentos génicos V y J. De nuevo, estos se combinarán con segmentos de la región C, pero en el caso de las cadenas pesadas, numerosos productos génicos C constituyen la proteína completa. Múltiples copias de cada uno de los segmentos génicos en el ADN de la línea germinal, que a su vez se utilizan de forma aleatoria, así como la posibilidad de polimorfismos entre los individuos, dan lugar a un número casi infinito de posibilidades de especificidades de anticuerpos. Los linfocitos B maduros tienen la capacidad de acumular mutaciones puntuales pequeñas en el ADN que codifica las cadenas pesadas y ligeras de la inmunoglobulina, denominadas **hipermutaciones somáticas**, que añaden más variación al rango de especificidades disponible. El proceso de génesis de la diversidad en los receptores de los linfocitos T es bastante similar y también se debe a la combinación de múltiples segmentos génicos. Cada linfocito B y T que se desarrolla en el cuerpo genera su BCR o TCR de manera independiente, y el gran número de receptores diferentes generados significa que al menos uno de ellos probablemente reconozca a cualquiera de los patógenos con los que nos podamos encontrar.

La educación tímica y la autotolerancia ayudan a distinguir entre lo que es propio y lo ajeno

El riesgo que conlleva utilizar una combinación génica aleatoria para producir receptores de reconocimiento antigénico es que es tan probable que el proceso produzca TCR y BCR que reconozcan los antígenos **propios** como que produzca receptores funcionales que reconozcan antígenos extraños, o **ajenos**. **La capacidad para distinguir entre lo propio y lo ajeno** es crucial para el éxito de las respuestas adaptativas. El sistema inmunitario lo logra mediante un

proceso complicado de **educación tímica** y de **autotolerancia**. La educación y la selección tímica garantizan que cualquiera de los linfocitos T capaces de reconocer los antígenos propios sean suprimidos antes de entrar en la circulación. Como la activación del linfocito B requiere de la ayuda del linfocito T, la ausencia de linfocitos T autorreactivos también reduce la probabilidad de linfocitos B autorreactivos activados. El fracaso de este proceso puede dar lugar a una activación inadecuada de la respuesta inmunitaria por parte de los autoantígenos, conduciendo al desarrollo de **autoinmunidad** como, por ejemplo, en la **artritis reumatoide** y el **lupus eritematoso sistémico**.

La respuesta inmunitaria adaptativa necesita tiempo para desarrollarse y está dotada de memoria

Cuando se inicia por primera vez la respuesta inmunitaria adaptativa, es probable que estén disponibles relativamente pocas células y componentes que tengan la especificidad adecuada para cualquier antígeno. Hay un retraso hasta que la activación y la proliferación consiguiente de estas células aumenten el número de células específicas hasta alcanzar una concentración en la que se pueda asegurar la eliminación del antígeno o, al menos, su reducción a cifras que permitan que la respuesta inmunitaria innata los controle. Este retraso normalmente dura entre 7 y 10 días durante el primer encuentro con un patógeno en concreto, pero la respuesta adaptativa emplea un mecanismo para recordar un encuentro específico, de forma que cuando entra en contacto de nuevo con la misma sustancia extraña pueda responder más rápida y efectivamente. Este proceso se denomina **memoria inmunitaria**. Por tanto, en comparación con la inmunidad innata, la respuesta adaptativa muestra **especificidad** y **memoria** respecto a la sustancia extraña o ajena.

La respuesta adaptativa es una respuesta integrada

Entre las células y las moléculas de la inmunidad adaptativa que erradican a un patógeno están los **linfocitos T colaboradores CD4⁺**,

los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ y los **anticuerpos** producidos por los **linfocitos B activados**. Así pues, la respuesta inmunitaria adaptativa está mediada por elementos celulares y humorales donde se considera que los linfocitos T son responsables de la inmunidad celular y los linfocitos B de la inmunidad humoral. Es importante considerar la respuesta adaptativa como una respuesta integrada, que no sucede de forma aislada. Por ejemplo, muchas funciones de los linfocitos T tendrán cierto impacto sobre la eficiencia de la respuesta de los linfocitos B. Del mismo modo, los linfocitos B pueden a su vez activar a los T. La respuesta integrada incluye también la inmunidad innata. Por ejemplo, los macrófagos aumentan su ritmo de fagocitosis en respuesta a citocinas liberadas desde los linfocitos T. Los microbios pueden revestirse con anticuerpos en un proceso denominado **opsonización**, que mejora la eficiencia de la fagocitosis por parte de los neutrófilos y los macrófagos.

Linfocitos atípicos

Una población de linfocitos atípicos se denomina **linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*)**, llamados así porque tienen la capacidad para destruir células neoplásicas o infectadas por virus sin una exposición o una sensibilización aparente. Generalmente se consideran parte de la respuesta innata.

Tejidos linfoides

El sistema inmunitario es inusual en los sistemas corporales por el hecho de que las células son móviles y deben patrullar la totalidad del cuerpo. Gran parte de la acción durante una respuesta inmunitaria tiene lugar en el tejido infectado, ya sea la piel, el intestino, el pulmón u otra región, pero hay tejidos linfoides específicos que son exclusivos del sistema inmunitario.

Tejidos linfoides primarios (centrales)

Todas las células inmunitarias se originan de células pluripotenciales

hematopoyéticas que residen en los adultos en la médula ósea. Los linfocitos originados a partir de las células pluripotenciales hematopoyéticas derivadas de la médula ósea sufren un desarrollo y una diferenciación tempranas en uno de los dos **órganos linfoides primarios**, la médula ósea o el timo.

La maduración de la mayoría de los linfocitos B tiene lugar en el interior de la médula ósea

Uno de los pasos más precoces en el desarrollo de los linfocitos B es la reordenación de los genes de inmunoglobulinas de los linfocitos B progenitores. Es un proceso independiente de antígeno, que se completa interactuando con células del estroma en la médula ósea. El linfocito B inmaduro resultante expresa **IgM de superficie** como receptor de antígeno. Si interactúan con demasiada fuerza con antígenos ambientales en este estadio, son eliminadas por el proceso de selección negativa, disminuyendo así la oportunidad de autorreactividad. Después de la salida a la periferia, los linfocitos B expresan tanto **IgM como IgD de superficie** y pueden ser activados mediante compromiso antigénico. Los linfocitos B activados proliferarán, algunos se convertirán en **células plasmáticas que segregarán anticuerpos** y otros en **células de memoria de vida larga**.

Los progenitores de los linfocitos T viajan hasta el timo, donde se desarrollan en linfocitos T

El timo es una estructura multilobular que se encuentra en la línea media del organismo, inmediatamente por encima del corazón. Macroscópicamente tiene una corteza externa y un área medular interna dentro de cada lóbulo. En el timo, el desarrollo del linfocito T progresa a medida que los linfocitos T inmaduros migran desde la corteza a la médula. Los linfocitos T inmaduros interactúan con los epitelios tímicos y las células dendríticas, y al hacerlo sufren un **proceso de selección positiva y negativa** que constituye la «educación tímica de los linfocitos T». Durante la selección positiva, los linfocitos T son valorados en cuanto a su capacidad para interactuar con moléculas del MHC, y solamente los linfocitos T satisfactorios reciben

señales de supervivencia. En la selección negativa, los linfocitos que muestran una excesiva reactividad a autoantígenos reciben señales de muerte, que llevan a su eliminación mientras se hallan aún en el timo. Se eliminan así las células **autorreactivas** que, si fueran liberadas a la periferia, podrían causar autoinmunidad. El desarrollo de linfocitos T y B tempranos en los tejidos linfoides primarios es independiente de la estimulación antigénica extrínseca.

Tejidos linfoides secundarios

Los tejidos linfoides secundarios abarcan a los **ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissues*)**. Estos tejidos se hallan organizados funcionalmente por todo el organismo y tienen en común un grado de compartimentalización, con áreas específicas para los linfocitos T y los linfocitos B, y áreas de superposición donde interactúan y responden al antígeno. Es en los órganos linfoides secundarios donde comienzan las reacciones inmunitarias adaptativas. Por ejemplo, cuando los linfocitos T indiferenciados salen del timo, recirculan por el torrente circulatorio y entran en los ganglios linfáticos mediante una regulación al alza de moléculas de adhesión y de receptores de quimiocinas, lo que les permite localizarse en las áreas de los linfocitos T del tejido. Los linfocitos T indiferenciados se mueven de un ganglio linfático a otro, escaneando todas las células dendríticas que llegan y comprobando la presencia de un antígeno específico.

Dentro del ganglio linfático, el área de los linfocitos T es la paracorteza y las áreas de los linfocitos B son las áreas foliculares de la médula

Los órganos linfoides secundarios contienen dos tipos de estructuras foliculares: el folículo primario no estimulado y los folículos secundarios estimulados que se caracterizan por la presencia de centros germinales. La linfa, que drena desde los tejidos a los ganglios linfáticos, transporta células dendríticas y antígenos libres, y es de esperar que las células dendríticas cargadas de antígeno activen a los linfocitos T infrecuentes con una especificidad apropiada. Al activarse,

el linfocito T altera de nuevo la expresión de los receptores de quimiocinas y abandona el ganglio linfático para recircular de vuelta al foco de infección, donde puede inducir una respuesta efectora. De forma parecida, los linfocitos B en el interior del ganglio linfático pueden probar el antígeno libre que está liberándose a través de la linfa y, después de recibir la coestimulación de los linfocitos T colaboradores CD4⁺, proliferarán, completarán la maduración y se convertirán en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

El bazo contiene tejido no linfoide (pulpa roja), así como áreas linfoides (pulpa blanca)

Dentro de la pulpa blanca, las áreas foliculares de linfocitos B son manifiestas, y las áreas de linfocitos T se hallan entre ellas en el espacio interfolicular. El bazo es la localización para la presentación de antígenos vehiculados por la sangre hasta las células de la respuesta inmunitaria adaptativa.

El MALT consta de elementos linfoides adyacentes a las superficies mucosas

El MALT se encuentra a la entrada de las vías respiratorias y del intestino e incluye las **amígdalas** y los **adenoides**. Más abajo, en el tubo digestivo, hay agregados no capsulados de células linfoides que reciben el nombre de **placas de Peyer**, cubiertas por áreas especializadas de epitelio para muestreo del ambiente antigénico. De modo similar a lo que sucede en los ganglios linfáticos y el bazo, estos tejidos son importantes para el muestreo y presentación inicial de antígenos, en particular en relación con los antígenos que se introducen en el organismo a través de una brecha del epitelio o por el intestino.

Eliminación de patógenos mediante la respuesta inmunitaria adaptativa

Al unirse al antígeno, los linfocitos se diferencian en una progenie con una función efectora o una función de memoria

Cuando tiene lugar un reconocimiento satisfactorio del antígeno, el linfocito activado sufre una división repetida o proliferación. La diferenciación continúa y puede llevar al desarrollo de una **función efectora** o a la generación de **memoria** para la respuesta ante una exposición posterior al mismo microbio (antígeno).

La selección clonal crea clones de linfocitos idénticos con especificidad antigénica singular

El término selección clonal se refiere al proceso por el que la respuesta inmunitaria crea clones de linfocitos idénticos, cada uno con una especificidad antigénica singular del linfocito activado fundador. Con este repertorio clonal, el antígeno determina qué linfocito específico será activado. El proceso de drenaje del antígeno y de recirculación de linfocitos al tejido linfoide periférico asegura que **el antígeno sea inspeccionado por numerosos linfocitos** y puede seleccionar la proliferación y diferenciación de todas las células portadoras de un **receptor antigénico específico**. La selección clonal asegura no solo un número adecuado de células efectoras para enfrentarse a la amenaza en el momento de la estimulación inicial, sino también un número apropiado de células de memoria sensibilizadas en parte que serán capaces de completar su activación más rápidamente en la exposición posterior al antígeno. La [figura 43.6](#) muestra los acontecimientos clave para los linfocitos B. Obsérvese que los linfocitos T sufren también un proceso parecido, dando lugar a clones proliferativos de células efectoras cebadas y generándose células de memoria para respuestas posteriores.

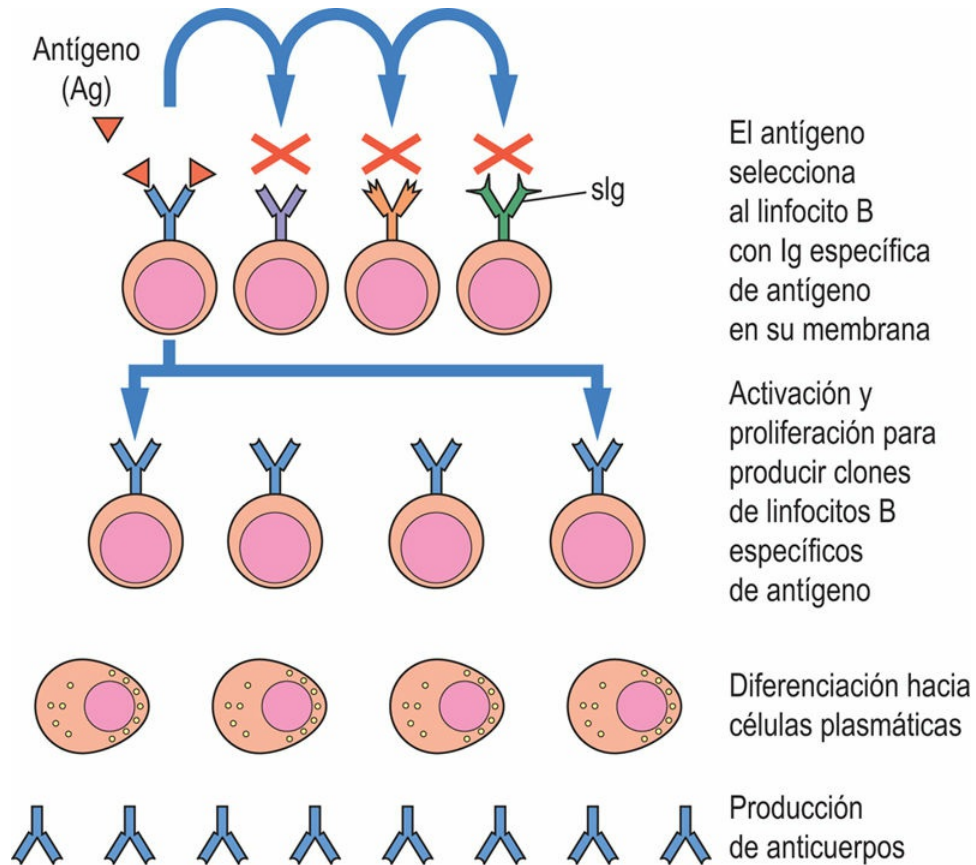


FIG. 43.6 Selección clonal en los linfocitos B.

La inmunoglobulina de superficie específica de antígeno sobre la membrana de los linfocitos B tiene una forma recíproca al antígeno. La unión antígeno-inmunoglobulina conduce a la activación y proliferación para producir un clon de linfocitos B específicos de antígeno. Cada miembro del clon activado específicamente sufre entonces una diferenciación a célula plasmática, que produce y segrega grandes cantidades de una única inmunoglobulina homogénea con idéntica especificidad a la slg que desencadenó la respuesta en primera instancia. slg, inmunoglobulina de superficie.

La memoria inmunológica distingue la respuesta inmunitaria adaptativa de la respuesta innata

Sigue siendo objeto de investigación el modo por el cual se genera exactamente la memoria inmunológica. Al producirse una nueva exposición al mismo antígeno, la respuesta inmunitaria adaptativa, debido a la reactivación de células de memoria de vida larga, organiza una respuesta más rápida y más eficaz en comparación con la respuesta primaria. **La protección a largo plazo ofrecida por la**

vacunación es el resultado de la memoria inmunológica. Hay diferencias claras en la forma en la que responden al antígeno los linfocitos originales y los linfocitos de memoria. Por ejemplo, las células originales y las efectoras tienen una vida relativamente breve, mientras que los linfocitos de memoria persisten durante años y, de este modo, proporcionan una protección de por vida después de la exposición inicial. Además, hay más células de memoria que células originales específicas para el mismo antígeno en comparación con los linfocitos originales.

Linfocitos T efectores

Existen poblaciones distintas de linfocitos T. Una vez que han abandonado el timo, todos los linfocitos T expresan CD4 o CD8 en su superficie. Esta distinción fenotípica tiene consecuencias importantes en la función efectora: los linfocitos T CD4⁺ con frecuencia se denominan **linfocitos T colaboradores (TH, T helper)**, mientras que los linfocitos CD8⁺ reciben el nombre de **linfocitos T citotóxicos (CTL)**. Los linfocitos TH pueden ser subdivididos aún más.

Originalmente, fueron divididos en linfocitos TH1 y linfocitos TH2, pero ahora se reconoce la existencia de muchos más subgrupos funcionales. Actualmente hay mucho interés en los linfocitos T_H17 y en los linfocitos T colaboradores foliculares (T_{FH}). Por ejemplo, los linfocitos T_H17 se denominan así debido a que liberan la citocina IL-17 y los linfocitos T_{FH} son un subgrupo que se encuentra en el interior de los ganglios linfáticos y que interacciona con linfocitos B y regula la producción de anticuerpos. Los linfocitos T también están implicados en potenciar la actividad de otras células inmunitarias innatas y adaptativas, por ejemplo, activando a los macrófagos. Lo consiguen mediante contacto directo entre una célula y otra o por la secreción de citocinas. Citocinas diferentes promueven la función de células efectoras distintas. En la [figura 43.7](#) se muestran esquemáticamente los diferentes subconjuntos de linfocitos T.

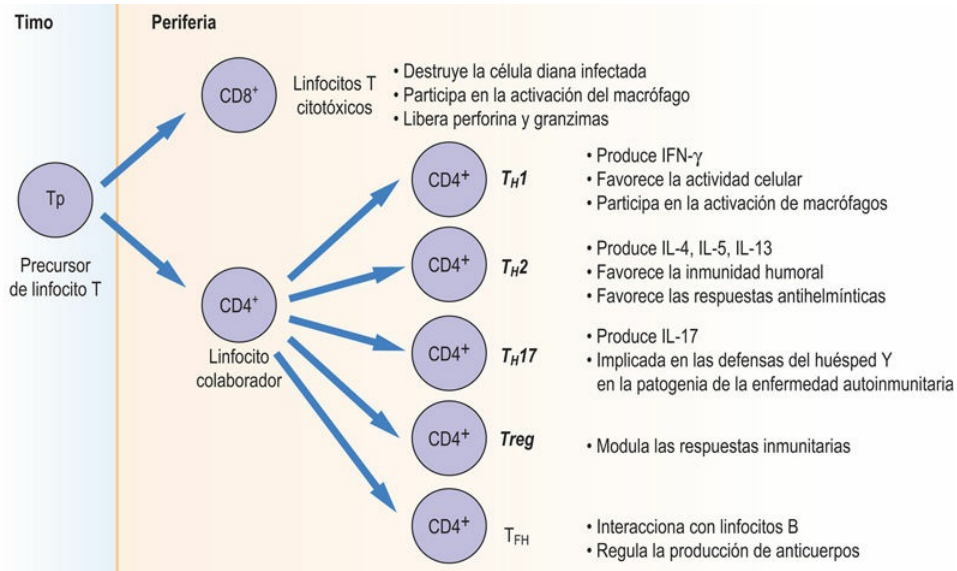


FIG. 43.7 Subconjuntos funcionales de linfocitos T. Las células precursoras de los linfocitos T del timo se desarrollan en células con diferentes funciones efectoras. T_{FH}, linfocitos T colaboradores foliculares; Treg, linfocitos T reguladores.

Subgrupos de linfocitos T colaboradores: T_{H1}/T_{H2}, T_{H17}, T_{HF} y T reguladores (Treg)

Las funciones efectoras de los linfocitos T CD4⁺ son principalmente «ayudar» a otras respuestas inmunitarias. Ya hemos mencionado anteriormente que los linfocitos T deben presentarse con el antígeno en el contexto del MHC en la superficie de una APC: **en los linfocitos T CD4⁺ esto se consigue mediante moléculas del MHC II.** Las señales coestimuladoras también son importantes. Una vez activados, los linfocitos T colaboradores se diferencian, proliferan y realizan diferentes funciones efectoras, limitadas por el tipo de linfocito T_H en el que se han convertido. El subgrupo de linfocito T_H viene determinado por citocinas secretadas por las células dendríticas en el momento de la activación del linfocito T.

Linfocitos T_{H1}/T_{H2}

La subdivisión en subgrupos T_{H1} y T_{H2} fue realizada originalmente

atendiendo a su función aparente. Parecía que los linfocitos T_H1 funcionaban como promotores de las respuestas celulares: una vez activados, los T_H1 podían liberar $IFN-\gamma$ que, a su vez, promueve la actividad de los macrófagos. Además, pueden liberar $TNF-\alpha$ que, por activación endotelial y posterior regulación al alza de las moléculas de adhesión y quimiocinas, promovería un mayor reclutamiento leucocitario. Además, los linfocitos T_H1 pueden colaborar con los linfocitos B fomentando la producción de anticuerpos.

Los linfocitos T_H2 ayudan en las respuestas celulares de modo diferente. Parece que también ayudan a los linfocitos B a fabricar anticuerpos, aunque diferentes tipos de anticuerpos; por ejemplo, la IL-4 liberada por los linfocitos T_H2 estimula a los linfocitos B a producir IgE. Los linfocitos T_H2 también estimulan preferencialmente la inflamación impulsada por eosinófilos a través de la producción de IL-5. En conjunto, la IgE y los eosinófilos promueven las principales respuestas antihelmínticas. Al liberar IL-4, IL-5 e IL-13, los linfocitos T_H2 limitan la activación de los macrófagos por T_H1 y, del mismo modo, los productos de T_H1 inhibirán las respuestas de T_H2 cuando sea preciso. Por tanto, las funciones efectoras de los linfocitos T_H parecen estar determinadas por el entorno de citocinas que producen, el cual es dirigido a su vez por la naturaleza del patógeno invasor. La expresión de distintos factores de transcripción resulta crucial para impulsar el desarrollo de T_H1 o T_H2 , siendo el factor de transcripción T-bet el responsable de la expresión génica por parte de los linfocitos T_H1 y el factor de transcripción GATA-3 el responsable para el subgrupo de T_H2 .

Linfocitos T_H17

El denominado linfocito T_H17 fue identificado originalmente en modelos animales de algunas enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. La comprensión de la función potencial de este subconjunto, sobre todo en patología humana, es en la actualidad un

importante tema de investigación. Se sabe que en presencia de IL-6 y TGF- β , pero en ausencia de IL-4 e IL-12, se determina que los linfocitos T_H CD4⁺ se conviertan en T_H17. También necesitarán IL-21, un producto propio del linfocito T, e IL-23, producida por APC. Parece que los linfocitos T_H17 también producen IL-22 e IL-17, y estas dos citocinas parecen ser de utilidad para el impulso de las respuestas inmunitarias antimicóticas y para algunas antibacterianas. Tanto la IL-17 como la IL-22 actúan sobre células del estroma local y epiteliales de tejidos infectados, promoviendo la producción local de quimiocinas, como la IL-8, que, a su vez, reclutan células efectoras innatas, como los neutrófilos. De nuevo se aprecia una fuerte interacción entre las respuestas innatas y adaptativas para una inmunidad eficaz.

Linfocitos T colaboradores foliculares (T_{FH})

Este subgrupo de linfocitos TH CD4⁺ reside en el interior de los ganglios linfáticos y parece que desempeña un papel en la eliminación de la mayoría de los patógenos. Los linfocitos T_{FH} proporcionan ayuda a los linfocitos B, promoviendo reacciones del centro germinal, y son cruciales para las respuestas de anticuerpos variadas que pueden desarrollar. Actualmente se están realizando estudios para discernir los diferentes cometidos de los distintos subgrupos de linfocitos T_{FH}.

Linfocitos T reguladores (Treg)

Originalmente, las células que pueden controlar una respuesta celular fueron identificadas como «células supresoras», pero las primeras controversias en este campo pusieron en entredicho estos hallazgos, y los linfocitos T supresores se denominan en la actualidad linfocitos T reguladores (Treg). Parecen constituir un grupo heterogéneo. La célula más estudiada es un linfocito T CD4⁺ que parece ser capaz de controlar la acción de otras células inmunitarias por medio de una combinación de liberación de mediadores solubles (IL-10 y TGF- β) y contacto intercelular directo. Muchas de estas células expresan también el factor de transcripción FOXP3, que se utiliza a menudo

como marcador para definir a los linfocitos T reguladores. Tal y como se ha comentado antes, el timo desempeña una función importante en la eliminación de linfocitos T autorreactivos, pero este proceso no es eficaz al 100%; actualmente se sabe que los linfocitos T reguladores desempeñan una importante función en el proceso de la **tolerancia periférica**, es decir, en la supresión de los linfocitos T potencialmente autorreactivos presentes en la circulación que, en caso de que persistiesen, causarían autoinmunidad. Actualmente se están usando los linfocitos Treg en aplicaciones clínicas para tratar o prevenir enfermedades autoinmunitarias. El potencial de los linfocitos Treg podría aplicarse también para inducir tolerancia a los órganos trasplantados.

Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (CTL) destruyen las células infectadas

Aparte de los linfocitos T_H CD4⁺, la otra población principal de linfocitos T se conoce como linfocitos T citotóxicos (CTL). Los CTL expresan CD8 en lugar de CD4, el cual potencia la interacción de los CTL con las moléculas de la clase I del MHC. El papel de los linfocitos T CD8⁺ es, principalmente, **destruir las células infectadas** (p. ej., células infectadas por virus), ya que al hacerlo, también destruyen los patógenos intracelulares. Los linfocitos T CD8⁺ reconocen a sus células diana como infectadas por péptidos antigénicos del patógeno mostrados en la MHC I en la superficie de la célula infectada. Al igual que los linfocitos CD4⁺, los linfocitos CD8⁺ deben activarse mediante la presentación del antígeno y la coestimulación en una APC para convertirse en células efectoras. Es probable que, inicialmente, los linfocitos CD8⁺ originales precisen también de la ayuda de los linfocitos T CD4⁺, probablemente en forma de IL-2 secretada por el linfocito T_H. Una vez activados, los CTL son llevados hacia los focos de infección. Si se encuentran con células infectadas por virus que muestran el péptido antigénico adecuado, se unirán firmemente a las células infectadas mediante moléculas de adhesión y las destruirán fundamentalmente mediante la liberación de serina proteasa: el

método más importante para destruir las células infectadas consiste en la liberación dependiente de calcio de serina proteasas conocidas como **granzimas** en la célula diana, a través de orificios creados en la membrana de la célula diana por medio de **perforinas**. Tanto las granzimas como las perforinas son liberadas desde gránulos presentes en los linfocitos CD8⁺ activados. El resultado de la liberación de granzimas en la célula infectada es la activación de la apoptosis impulsada por caspasas (v. [cap. 28](#)). Las células apoptóticas y los restos asociados son eliminadas posteriormente por células fagocíticas innatas, como los macrófagos, que son los «cubos de la basura».

Respuesta inmunitaria humoral adaptativa

Las respuestas inmunitarias humorales se caracterizan por la liberación de anticuerpos a partir de células plasmáticas totalmente maduras

La respuesta inmunitaria adaptativa se resume en la [figura 43.8](#). La inmunidad específica de mediación humoral o por anticuerpos se dirige a la **infección extracelular**, especialmente por bacterias y sus productos, parásitos extracelulares, y también a la fase extracelular de la infección vírica. Los anticuerpos también desempeñan un papel crucial en la inmunopatogenia de numerosas respuestas autoinmunitarias o aberrantes que dan lugar a hipersensibilidad. La respuesta inmunitaria humoral se caracteriza por la liberación de anticuerpos a partir de células plasmáticas plenamente maduras del linaje de los linfocitos B. Dado que los anticuerpos reconocen numerosos tipos de moléculas, incluidos polisacáridos y lípidos, esta respuesta es particularmente eficaz frente a los patógenos extracelulares. La unión de anticuerpos a los componentes estructurales de la superficie de los microbios ayuda a prevenir los efectos perjudiciales de sus toxinas en un proceso denominado **neutralización**. Sin embargo, la simple unión de anticuerpos, en la mayoría de los casos, no garantizará la eliminación del antígeno. Para promover la respuesta, el fragmento de unión no antigénico de la

molécula (porción Fc) es capaz de activar otros componentes del sistema innato por medio de la activación del complemento o al unirse a receptores en los fagocitos. La diversidad de funciones efectoras de los anticuerpos se consigue mediante recombinaciones genéticas de los genes de la cadena pesada y la cadena ligera, como ya se ha descrito.

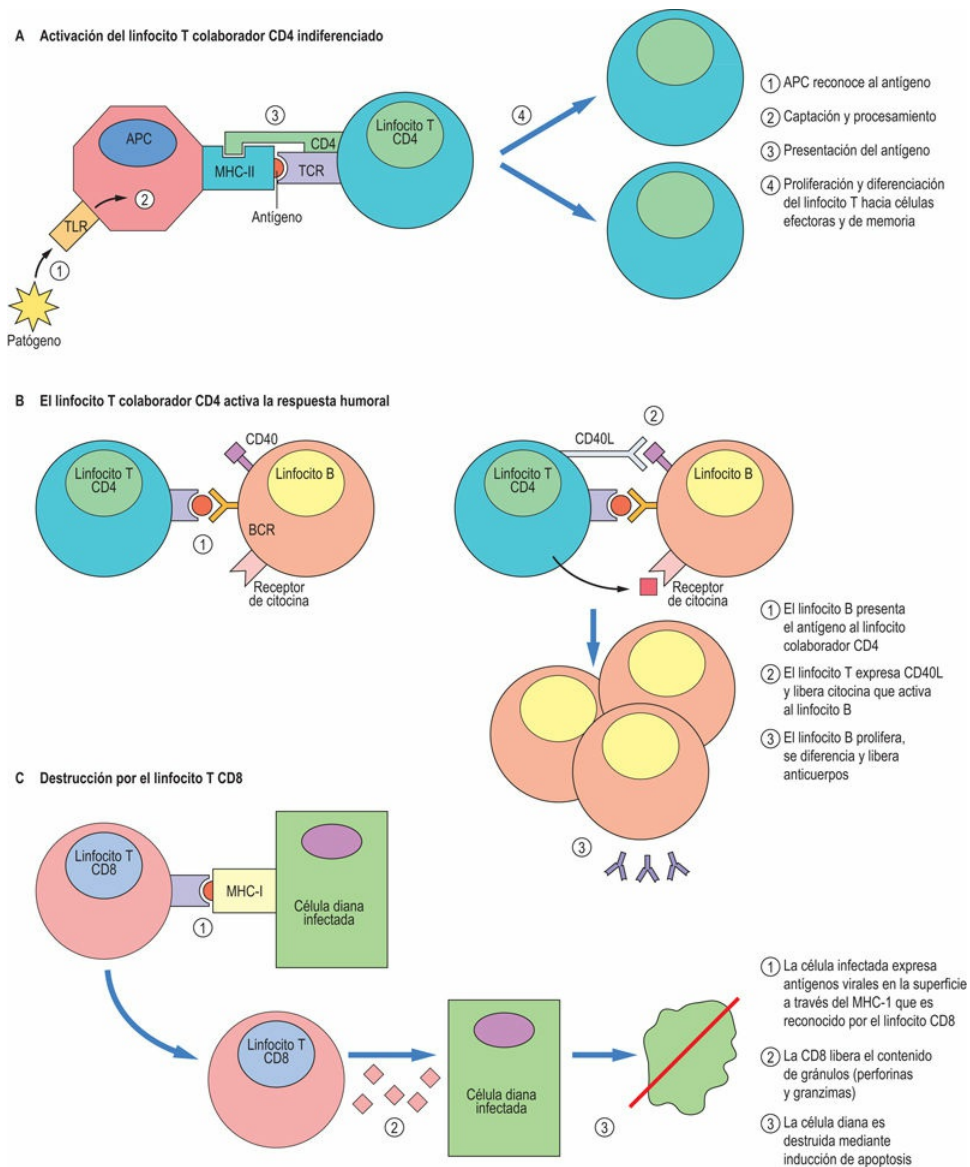


FIG. 43.8 Resumen de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Interrelaciones entre los componentes celular y humoral de la respuesta inmunitaria específica. Las APC activan a los linfocitos T CD4⁺ indiferenciados, que a su vez pueden activar los linfocitos B. Los

linfocitos T citotóxicos destruyen las células diana infectadas. APC, células de presentación del antígeno; BCR, receptor del linfocito B; CD40L, ligando CD40; TCR, receptor del linfocito T; TLR, receptor de tipo Toll.

Los subconjuntos de linfocitos B están implicados en la respuesta inmunitaria humoral

De modo similar a la respuesta celular, que está mediada por un número de subconjuntos de linfocitos T, la respuesta humoral utiliza distintos subconjuntos de linfocitos B. Como se ha comentado antes, los linfocitos T interactúan con los linfocitos B directa e indirectamente por medio de los receptores de la superficie celular y citocinas, respectivamente. Sucede en tal grado que las respuestas efectivas de los linfocitos B se describen con frecuencia como dependientes de los linfocitos T. Los linfocitos B denominados **B-2** se encuentran en los folículos de los órganos linfoides secundarios. Generalmente responden a los antígenos de tipo proteico y dan lugar a los anticuerpos de alta afinidad típicos de las respuestas humorales eficaces. Dentro de la zona marginal del bazo hay otra población de linfocitos B que generalmente responden a los antígenos de tipo polisacárido liberados al torrente circulatorio. Suelen secretar IgM, pero pueden cambiar de clase y producir IgG. Otra población denominada **B-1**, que expresa receptores similares, supone alrededor del 5% de todos los linfocitos B y se localiza en el tejido mucoso y en el peritoneo. Expresan IgM de superficie como su receptor antigénico y poca IgD de superficie (el patrón opuesto al de los linfocitos B foliculares B-2 clásicos). Los linfocitos B-1 muestran predominantemente una respuesta de IgM, típicamente ante antígenos no proteicos, y sufren una hipermutación somática escasa y poco desarrollo de memoria.

Los anticuerpos ilustran la capacidad del sistema inmunitario para la diversidad

En las respuestas dependientes de los linfocitos T, la reexposición al antígeno provocará una respuesta de anticuerpos secundaria. Las

mayores concentraciones de anticuerpos producidos tienen una mayor afinidad y avidéz por el antígeno particular como consecuencia de los procesos de cambio de clase de las cadenas pesadas y de la maduración de la afinidad. El sistema inmunitario humano normal es capaz de producir un número ilimitado de anticuerpos sumamente específicos con la capacidad de reconocimiento de todos y cada uno de los elementos ajenos con los que se pone en contacto. Si falla el control de la respuesta inmunitaria efectiva, se pueden producir anticuerpos frente a autoantígenos, denominados «**autoanticuerpos**», y estos son característicos de diversas **enfermedades autoinmunitarias**, entre las que figuran el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y la **artritis reumatoide (AR)**.

Los términos anticuerpo, gammaglobulina e inmunoglobulina son sinónimos

Se reconocen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, con subclases reconocidas para la IgG (IgG1, 2, 3 y 4) y para la IgA (1 y 2). Cuando se estudian a nivel molecular individual, ninguna otra proteína muestra tal variación en la secuencia de aminoácidos entre los miembros individuales de la misma clase o subclase. Esto es especialmente evidente en los dominios *N*-terminal, tanto de las cadenas pesadas como de las cadenas ligeras, que son responsables de la porción de reconocimiento del antígeno de la molécula. Los anticuerpos son capaces de discriminar entre las moléculas que caracterizan las cubiertas capsulares externas de las diferentes especies bacterianas y que pueden variar en un simple aminoácido o un residuo de monosacárido. Esto es una consecuencia de las dimensiones del área reconocida por la molécula de anticuerpo que es de 10-20 Å (10^{-10} m), siendo influida significativamente por la alteración en la conformación tridimensional determinada por el cambio de un simple residuo.

Los anticuerpos son buenos ejemplos de que la función se halla estrechamente relacionada con la estructura

Los anticuerpos (inmunoglobulinas) son moléculas con forma de Y (v. [cap. 40](#) y [fig. 40.5](#)). Los extremos de los brazos interactúan específicamente con el patógeno (antígeno) y el tallo proporciona funcionalidad efectora adicional. Esta función secundaria o efectora dota a los anticuerpos de la capacidad de iniciar las respuestas inmunitarias que ayudan a eliminar el patógeno hacia el que están dirigidos. Un ejemplo de esto es la activación del complemento. En la [tabla 43.4](#) se resumen las funciones efectoras de los anticuerpos.

Tabla 43.4

Funciones efectoras de los anticuerpos

Tipo	Funciones
IgG	Neutralización Opsonización por neutrófilos y macrófagos Inmunidad pasiva para el feto a través de la vía transplacentaria Activación del complemento por la vía clásica Citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpo Función citolítica: destrucción de células unidas a anticuerpos mediante FcR (receptores para la porción Fc) Isotipo principal usado en la respuesta secundaria del anticuerpo
IgA	Defensa de las superficies mucosas; la inmunoglobulina más predominante producida por MALT Neutralización
IgM	Neutralización El activador más efectivo de la vía clásica del complemento Isotipo predominante en las respuestas humorales primarias
IgD	Posible intervención en la transducción de señales y en la maduración de los linfocitos B No está definida la relevancia de la IgD circulante
IgE	Función principal en la defensa de las superficies mucosas frente a microorganismos multicelulares

La activación del sistema del complemento es una de las funciones más importantes de los anticuerpos

La activación del sistema del complemento (v. [fig. 43.2](#)) es una de las funciones efectoras más importantes de los anticuerpos en la respuesta inmunitaria adaptativa. Esto se consigue utilizando un conjunto de componentes denominado «**vía de activación clásica**» (v. anteriormente). Esta vía clásica se activa por la unión del C1q a la IgG o IgM ya unida a su antígeno específico.

Existen otras dos vías de activación que forman parte de la respuesta inmunitaria no específica; probablemente son más antiguas en términos de evolución y se han descrito anteriormente en este capítulo.

En la [figura 43.8](#) se resumen las interrelaciones entre los componentes humoral y celular de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Vacunación

Probablemente ha sido la aplicación más beneficiosa desarrollada para aprovechar la respuesta inmunitaria

El proceso de vacunación ilustra bien las interacciones de los brazos humoral y celular de la respuesta inmunitaria adaptativa y las propiedades que la caracterizan mejor, **especificidad y memoria**. En el primer encuentro con el antígeno, los linfocitos con los receptores específicos para dicho antígeno, se activan y sufren activación, proliferación y diferenciación hacia células efectoras, un proceso que puede necesitar unos 14 días para completarse (v. [fig. 43.8](#)). Como parte de este proceso, también se desarrolla una población de células semisensibilizadas en relación con dicho antígeno específico (células de memoria). En exposiciones subsiguientes, la respuesta es más rápida, dado el estado parcialmente activado de las células de memoria. También es más efectiva como consecuencia de la maduración, selección y diferenciación de los linfocitos que ya ha tenido lugar.

El estímulo primario determina una respuesta predominantemente de IgM. Con los estímulos subsiguientes, la «ayuda» por parte de linfocitos T CD4⁺ apropiados induce un cambio de isotipo en el linfocito B hacia una respuesta predominantemente de IgG. Esto proporciona una respuesta mayor y más específica, que conduce a la eliminación del patógeno infeccioso.

Fracaso de la respuesta inmunitaria

La autoinmunidad se suele prevenir mediante educación tímica; un fallo en los procesos implicados puede conducir a una enfermedad autoinmunitaria

Si bien las actividades del sistema inmunitario son principalmente beneficiosas, hay varias situaciones en las que pueden tener efectos deletéreos. Entre los más estudiados están las aberraciones de la calidad, de la cantidad o de la dirección de la respuesta (resumidos en la [tabla 43.5](#)).

Tabla 43.5

Consecuencias del fallo del sistema inmunitario

Autoinmunidad	Una respuesta inapropiada a los autoantígenos por un fallo en la autotolerancia puede llevar a afecciones autoinmunitarias
	Ejemplos: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo I
Hipersensibilidad	Una reacción inapropiada o exagerada a un patógeno o a un antígeno puede dar lugar con frecuencia a una respuesta que origina más daño al organismo que la causa primaria
	Ejemplos: fiebre del heno en respuesta al polen, repuesta anafiláctica a alimentos (p. ej., cacahuetes)
Inmunodeficiencia	Una respuesta inmunitaria ineficaz a la infección puede causar inmunodeficiencia. Con frecuencia pueden ser hereditarias o inducidas por infección o por tratamiento farmacológico
	La <i>inmunodeficiencia primaria</i> es un defecto intrínseco de uno o más componentes de la respuesta inmunitaria (p. ej., alteración de la producción de anticuerpos)
	Ejemplos: agammaglobulinemia ligada a X que se manifiesta como unas cifras muy bajas de linfocitos B y de inmunoglobulina sérica
	<i>Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)</i> en la que el timo no consigue desarrollarse y no hay linfocitos T
	La <i>inmunodeficiencia secundaria</i> puede aparecer después de una infección (p. ej., SIDA, en la que el virus infecta a los linfocitos T CD4) o como respuesta a ciertos fármacos (p. ej., esteroides, que pueden alterar la función de la célula inmunitaria)

Un aspecto particular de estos trastornos, la **autoinmunidad** (reactividad frente a lo propio o autorreactividad), se evita por los procesos de tolerancia central (durante la educación tímica) y tolerancia periférica, que induce la supresión clonal y la anergia. Los clones autorreactivos se eliminan o se convierten en impotentes, ya sea por eliminación en el timo o al ser controlados por linfocitos T reguladores en la periferia. Estos mecanismos pueden considerarse una estrategia multiestratificada de seguridad contra fallos. Cuando estos procesos se rompen o son burlados, el estado resultante de reactividad frente a lo propio y el daño inflamatorio resultante constituyen la enfermedad autoinmunitaria.

El tipo de enfermedad autoinmunitaria está determinado por el antígeno diana y el tipo de respuesta inmunitaria que se desarrolla. En el caso más simple, las reacciones frente a antígenos ubicuos conducen a las denominadas enfermedades autoinmunitarias no específicas de órgano, mientras que las reacciones frente a componentes exclusivos de tejidos individuales, órganos o sistemas conducen a la enfermedad específica de órgano. El mejor ejemplo del primero es el **lupus eritematoso sistémico (LES)**, en el que los antígenos diana aparentes son los componentes comunes a todos los núcleos. El daño se localiza en diversos tejidos, como piel, articulaciones, riñones y sistema nervioso. Se han identificado respuestas aberrantes a los tejidos propios en la práctica totalidad de los sistemas, órganos y tejidos de todo el cuerpo.

Cuando hay demasiado de una cosa buena: hipersensibilidad

En el cuadro de conceptos clínicos adjunto se describe un ejemplo de **hipersensibilidad de tipo I**. En este caso, una respuesta inapropiada o excesiva frente a un producto alimenticio normalmente inocuo desencadenó una afección potencialmente mortal. La respuesta inmunitaria no evolucionó con una intención lesiva hacia el huésped, pero este es un ejemplo de los muchos cuadros causados por una respuesta de este tipo. El término *hipersensibilidad* abarca a varias respuestas, cada una con mecanismos diferentes, pero todas ellas

finalizarán en un daño hacia el huésped. En un sentido amplio, hay cuatro tipos, denominados tipo I-IV, en donde los tipos I-III están mediados por respuestas de anticuerpos inapropiadas, y el tipo IV se considera una respuesta impulsada por los linfocitos T.



Conceptos clínicos

Varón joven que desarrolló bruscamente estridor y urticaria: shock anafiláctico

Un joven es conducido a la sala de urgencias en estado de shock, con estridor (ruidos respiratorios de tono alto en la inspiración) y urticaria generalizada. Su acompañante comentó al médico de urgencias que el paciente había empezado a mostrar dificultades respiratorias poco después de tomar un tentempié. Se sospechó alergia a los cacahuets y se estableció un diagnóstico de **anafilaxia**. Se administró rápidamente una inyección intramuscular de adrenalina, así como tratamiento intravenoso con antihistamínicos, corticoides y soporte cardiorrespiratorio. El paciente se recuperó satisfactoriamente.

Comentario

Mientras que la función fisiológica de la respuesta IgE se considera protectora frente a la infección parasitaria, esta respuesta se observa muy alterada en los individuos con **enfermedades atópicas y anafilaxia**.

La fracción principal de la IgE se une a través de receptores Fc a los mastocitos en los tejidos. Cuando el antígeno se une y se entrecruza su IgE específica sobre los mastocitos, se produce la desgranulación de estas células y la liberación de mediadores previamente formados (principalmente histamina). Cuando la **desgranulación del mastocito** se localiza en un foco, generalmente solo da lugar a reacciones localizadas como rinitis alérgica y asma. Si el grado de sensibilización con el antígeno específico de la IgE y/o la carga antigénica son muy altos, tiene lugar una desgranulación sistémica, con el consiguiente **shock anafiláctico**. Entonces aparece una vasodilatación significativa que reduce la presión arterial, junto con un importante incremento en

la permeabilidad de la pared vascular, lo que conduce a una sustancial hinchazón que afecta especialmente a la piel y a otros tejidos conectivos laxos como los de la laringe. También aparecen espasmos de la musculatura lisa, lo que conduce a broncoconstricción con la consiguiente dificultad respiratoria y sibilancias. Estos síntomas se siguen del incremento en la actividad secretora de las glándulas seromucosas en el aparato respiratorio y gastrointestinal, así como de prurito cutáneo.

Cuando la respuesta no se desarrolla correctamente: inmunodeficiencia

Otro ejemplo mostrado en el cuadro de conceptos clínicos adjunto ilustra la interrelación y la dependencia de los diferentes componentes del sistema inmunitario. Sin un sistema inmunitario intacto, incluso el fracaso más leve puede tener consecuencias graves e impedir que se desarrollen respuestas protectoras frente a agentes infecciosos. Estos ejemplos, en los que el huésped no siempre organiza la respuesta necesaria o deseada, resumidos en la [tabla 43.5](#), son el centro de disciplinas como la inmunología clínica y la inmunopatología. Puede consultarse más información en los libros citados en la sección de «Lecturas recomendadas».



Conceptos clínicos

Niño de 2 años con infecciones recurrentes: estado de inmunodeficiencia

Un niño de 2 años acudió a consulta con una historia recurrente de infecciones por *Candida albicans* e infecciones bronquiales. Los estudios analíticos revelaron un descenso en el número de neutrófilos, de IgG y de IgA. El estudio de la respuesta proliferativa de los linfocitos mostró un descenso en la expresión de CD40L (CD154) en los linfocitos T. Se diagnosticó de síndrome de **hiper-IgM ligado al cromosoma X** y se instauró tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Comentario

Los estados de inmunodeficiencia pueden ser primarios o secundarios. Las **inmunodeficiencias primarias** son cuadros hereditarios de los que se han descrito más de 100 y que pueden afectar a todos los elementos del sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo. Las **inmunodeficiencias secundarias** suelen ser consecuencia de infecciones (p. ej., VIH) o de otros cuadros subyacentes o de factores ambientales (p. ej., malnutrición).

El linfocito T colaborador es necesario para las respuestas efectivas de los linfocitos B. Se requieren determinadas interacciones para que tenga lugar el cambio de isotipo desde la respuesta IgM, que es característica de una respuesta de anticuerpo primaria, a los isotipos más maduros IgG y/o IgA observados durante las respuestas de anticuerpos secundarias que se producen ante estímulos antigénicos subsiguientes. Para conseguir esto se precisa que el CD40L sobre el linfocito T interactúe con el CD40 sobre los linfocitos B, «ayudando» para lograrlo. En su ausencia, la producción de anticuerpos se limita a la IgM y el individuo afectado está inmunocomprometido por la falta de otros isotipos importantes igualmente críticos para la integridad de la respuesta inmunitaria. El problema de la infección asociado generalmente con los problemas celulares sugiere que el defecto de linfocitos T tiene consecuencias funcionales para esta rama de la respuesta inmunitaria.

Aprovechamiento de la potencia de los anticuerpos para la inmunoterapia

En los últimos años ha habido un gran interés por tratar de manipular las respuestas inmunitarias que contribuyen, al menos en parte, a la afección médica o a la patología que manifiesta un paciente. La **utilización de anticuerpos monoclonales** ofrece potencial para este tipo de planteamientos. Como ya se ha comentado, los anticuerpos poseen una especificidad singular frente a su antígeno, y esta propiedad se ha usado para intentar dirigirse específicamente a células y moléculas diana en el cuerpo humano. Uno de los mejores ejemplos ha sido el desarrollo de varios anticuerpos monoclonales contra el TNF- α . El TNF- α , considerado en general como una molécula proinflamatoria, desempeña un papel crucial en la inmunopatología de varios cuadros, como la artritis reumatoide. La neutralización satisfactoria de los efectos proinflamatorios del TNF- α ha logrado una mejoría clínica notable en los pacientes que padecen esta afección. Otro ejemplo del campo de la oncología es la utilización de anticuerpos monoclonales diseñados específicamente contra linfocitos B diana (anticuerpo anti-CD20) para tratar con éxito a pacientes diagnosticados de leucemia linfocítica crónica. Existen otros muchos ejemplos, y las compañías farmacéuticas están gastando en la actualidad ingentes sumas de dinero e invirtiendo grandes esfuerzos con la esperanza de desarrollar fármacos sumamente específicos que se puedan convertir en el tratamiento de elección para muchas patologías médicas en los años venideros.

Aprendizaje activo

1. ¿Cuáles son las características clave de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa?
2. ¿Por qué el sistema inmunitario innato ha desarrollado sistemas de receptores múltiples para el reconocimiento de los

patógenos?

3. ¿Cuál es el papel de las diferentes familias de citocinas durante una respuesta inmunitaria?
4. ¿Cuál es la función del timo en la respuesta inmunitaria?
5. Comparar las funciones de los linfocitos T y los linfocitos B.
6. ¿Cómo pueden manipularse las respuestas inmunitarias en los casos en los que contribuyen a la patología subyacente de una afección clínica?

Resumen

- La respuesta inmunitaria integrada frente a los elementos ajenos o frente a los elementos propios pero alterados (antígenos) consta de diversos componentes. Algunos de estos componentes muestran una especificidad única para el antígeno estimulador particular y representan la respuesta inmunitaria específica o adaptativa, mientras que otros reconocen firmas de patógenos y comprenden la respuesta inmunitaria inespecífica o innata.
- La respuesta innata representa la respuesta de primera línea y está presente en todos los eucariotas. Las células y los mediadores solubles implicados son principalmente los asociados con el proceso de inflamación y de activación vascular.
- La respuesta adaptativa es más refinada y habitualmente se pone en marcha solo en el caso de fallo o estimulación continuada de la respuesta innata. Las células responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa son los linfocitos (T y B). La especificidad que muestran para el antígeno estimulador se logra mediante el uso de receptores de antígenos específicos, expresados en su superficie celular y mediante expansión clonal.
- Las células T reconocen el antígeno procesado a través de sus receptores antigénicos, interaccionando con el antígeno presentado por las células que contienen el MHC. Esto conduce a la secreción adicional de citocinas y a la generación de funciones efectoras tales como la ayuda de los linfocitos y la citotoxicidad mediada por linfocitos T provocada por los linfocitos T colaboradores y los subtipos T citotóxicos, respectivamente. Un subconjunto de linfocitos T CD4⁺ distinto denominado «linfocitos T reguladores», actúa controlando las respuestas adaptativas y, en parte, impidiendo la

autorreactividad por la respuesta inmunitaria.

- Los linfocitos B reconocen el antígeno nativo y segregan anticuerpos, que pueden unirse directamente al antígeno.
- Tanto los linfocitos T como los linfocitos B y sus productos pueden reclutar y utilizar componentes de la respuesta innata de forma más efectiva y dirigida con el objetivo de eliminar o erradicar el antígeno.
- Además de la especificidad demostrada, la respuesta inmunitaria adaptativa también muestra otra característica crucial que no se observa en la respuesta innata: la memoria de su encuentro con los antígenos. Ello ofrece la ventaja de que, en contactos posteriores con el mismo antígeno, una respuesta mayor y más eficiente lleva a una eliminación más rápida del antígeno causal, con menos daño hístico que en el primer encuentro.

Lecturas recomendadas

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 8th ed. London: Elsevier; 2015.

Chapel H, Heaney M, Misbah S, et al. *Essentials of clinical immunology*. 6th ed. Oxford: Blackwell; 2014.

Helbert M. *Immunology for medical students*. 3rd ed. London: Elsevier; 2017.

Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *International Reviews of Immunology*. 2011;30:16–34.

Murphy K. *Janeway's immunobiology*. 9th ed. New York: Garland; 2017.

Sallusto F. Heterogeneity of human CD4⁺ T cells against microbes. *Annual Review of Immunology*. 2016;34:317–334.

Abreviaturas

APC Célula presentadora de antígeno

AR Artritis reumatoide

BCR Receptor del linfocito B

C1q, C1r, C1s y C2-C9 Componentes del complemento

CD Sistema (*cluster*) de grupos de diferenciación de moléculas de la superficie celular

CD4⁺ Linfocitos T colaboradores (T_H)

CD40L Ligando CD40

CD8⁺ Linfocitos T citotóxicos (CTL)

C_H Pesada constante, fragmento de dominios de secuencia de unión a antígeno

C_L Ligera constante, fragmento de dominios de secuencia de unión a antígeno

CLR Receptores de lectina de tipo C

CpG Dinucleótido de citosina-guanina

CRP Proteína C reactiva

CTL Linfocitos T citotóxicos (linfocitos CD8⁺)

Fc «Fragmento constante» de la molécula de inmunoglobulina

FOXP3 Factor de transcripción

HLA Antígeno leucocitario humano

HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DM y HLA-DP Genes de la clase II del MHC

ICAM-1 Molécula de adhesión intercelular-1 (CD54)

IFN Interferón (IFN- α , IFN- β e IFN- γ)

Ig Inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE)

IL Interleucina (IL-1 a IL-23)

LES Lupus eritematoso sistémico

LFA-1 Antígeno 1 asociado a la función del linfocito

LPS Lipopolisacárido

MAC-1 Molécula 1 de adhesión a macrófagos

MALT Tejido linfoide asociado a las mucosas

MBL Lectina de unión a manosa

MHC Complejo mayor de histocompatibilidad

NK Linfocitos citolíticos (*natural killer*)

NLR Receptor de tipo NOD

PAMP Patrón molecular asociado a patógenos

PECAM-1 Molécula 1 de adhesión a plaquetas/células (CD31)

PRR Receptores de reconocimiento de patrón

RLR Receptor de tipo RIG-1

sIg Ig de superficie

TCR Receptor de linfocito T

T_{FH} Linfocitos T colaboradores foliculares

TGF- β Factor de crecimiento transformante β

T_H Linfocitos T colaboradores (linfocitos T CD4⁺)

TLR Receptor de tipo Toll

TNF Factor de necrosis tumoral

Treg Linfocitos T reguladores, linfocitos T supresores

VIH Virus de la inmunodeficiencia humana

APÉNDICE 1

Algunos intervalos de referencia para pruebas de laboratorio

Yee Ping Teoh

Marek H. Dominiczak

Intervalos de referencia

Los intervalos de referencia son valores de una sustancia concreta (analito) obtenidos a partir de una población de referencia (normalmente un grupo de individuos sanos)

Estos valores de referencia representan las cantidades fisiológicas de una sustancia esperables en personas sanas. Es preferible utilizar el término «intervalo de referencia» en lugar de «intervalo normal», ya que aunque puede definirse claramente la población de referencia, no existe una definición clara de lo que es «normal» desde el punto de vista clínico.

La desviación por encima o por debajo del intervalo de referencia puede asociarse a un proceso patológico, y la gravedad de dicha enfermedad puede asociarse a la magnitud de la desviación. La población de referencia ideal es aquella apropiada para la edad, el sexo y la etnia del individuo. El intervalo de referencia puede variar también con el instrumento y el procedimiento de análisis usados para la determinación.

Distribución de valores dentro de la población de referencia

Cuando los datos de una cohorte amplia de individuos sanos encajan en una distribución gaussiana, los límites de referencia se definen como dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media

Esto constituye el intervalo central donde se sitúa el 95% de la distribución. Sin embargo, las distribuciones de la mayoría de los analitos no son gaussianas, y estos valores suelen transformarse matemáticamente (p. ej., transformación logarítmica, recíproca,

exponencial) para dar lugar a una distribución gaussiana.

Interpretación de los resultados de laboratorio en personas concretas

La interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio se basa en su comparación con los valores de referencia

Si el valor se sitúa fuera de dicho intervalo significa que, con una probabilidad del 95%, este resultado difiere del observado en la población de referencia. Esto no significa que necesariamente sea anormal; por definición, el 5% de los individuos en una población de referencia tendrán resultados fuera del intervalo de referencia (1 de cada 20 individuos). Sin embargo, cuanto más se aleje dicho resultado del intervalo de referencia, mayor será la probabilidad de que se asocie a una patología.

Límites de decisión clínica

En algunos casos, en lugar de los valores de referencia se utilizan límites de decisión clínica para la interpretación de los resultados

Los límites de decisión clínica se usan para interpretar pruebas como las determinaciones de glucosa, lípidos y troponinas cardíacas en plasma. Estos límites, o puntos de corte, proceden normalmente de estudios epidemiológicos que relacionan los valores de un análisis concreto con el riesgo de padecer una enfermedad concreta.

La utilización de puntos de corte proporciona una respuesta «afirmativa» o «negativa» de la presencia de una patología o un riesgo concreto pero, por definición, no valora la gravedad de la patología.

Cambios significativos en los resultados

seriados

Hay muchos factores que afectarán a los cambios en los resultados analíticos seriados de un individuo. Estos resultados repetidos rara vez son idénticos, debido a factores derivados de la variabilidad biológica, la imprecisión analítica y a los cambios en la situación clínica de cada individuo. Estos factores determinan la magnitud del cambio que debe ocurrir antes de que la diferencia pueda considerarse significativa desde el punto de vista médico.

Notas finales y precauciones al utilizar intervalos de referencia

Los valores de referencia descritos en este capítulo están tomados de los Pathology Harmonization Reference Ranges de Reino Unido y del panel de pruebas del National Health Service (NHS) Greater Glasgow and Clyde Clinical Biochemistry Service (Reino Unido).

En las tablas mostradas a continuación únicamente hemos incluido las pruebas básicas que le ayudarán a interpretar la información mostrada en los **cuadros de conceptos clínicos** descritos en el libro. El lector debería consultar las lecturas recomendadas para encontrar listas más extensas de pruebas ofertadas en los laboratorios clínicos.

Los intervalos de referencia se expresan en las tablas en unidades del SI y en unidades convencionales siempre que se pueda, junto con el factor de conversión entre unidades del SI y convencionales.

- **Para realizar la conversión de una unidad del SI a una unidad convencional, multiplique por el factor de conversión.**
- **Para realizar la conversión de una unidad convencional a una unidad del SI, divida por el factor de conversión.**
- A menos que se indique lo contrario, los intervalos se expresan en concentraciones séricas/plasmáticas.

Estos valores sirven **únicamente como guía** y para permitir que el lector pueda simular una situación clínica al leer los cuadros de

Conceptos clínicos. Recuérdese que los intervalos de referencia pueden ser distintos en cada laboratorio. Por dicho motivo, antes de interpretar pruebas de laboratorio en una situación clínica, **es imprescindible verificarlas siempre con las de su laboratorio**. Los laboratorios suelen proporcionar sus intervalos de referencia junto con los resultados.

Por último, tal y como se indica precisamente en los cuadros de Conceptos clínicos, **las pruebas de laboratorio deben interpretarse siempre en el contexto de la anamnesis y la exploración física**.

Tabla A1.1

Gasometría

Analito	Unidades SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
pH arterial/actividad de ion H ⁺	35-45 nmol/l	Logaritmo negativo de la actividad del ion H ⁺	7,35-7,45
Presión parcial de oxígeno arterial (PaO ₂)	12-15 kPa	7,5	79-101 mmHg
Presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO ₂)	4,6-6,0 kPa	7,5	34-45 mmHg
Bicarbonato	21-29 mmol/l		22-29 mEq/l
Carboxihemoglobina	0,1-3%		-
Saturación de oxígeno	>97%		-

Tabla A1.2

Electrolitos séricos y marcadores de la función renal

Analito	Unidades SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Sodio	133-146 mmol/l	1,0	133-146 mEq/l
Potasio	3,5-5,3 mmol/l	1,0	3,5-5,3 mEq/l
Cloro	95-108 mmol/l	1,0	95-108 mEq/l
Bicarbonato	21-29 mmol/l	1,0	21-29 mEq/l
Diferencia aniónica [(Na ⁺ + K ⁺) - (HCO ₃ ⁻ + Cl ⁻)]	12-16 mmol/l	1,0	12-16 mEq/l
Urea*	2,5-7,8 mmol/l	6,02	15,2-47 mg/dl
Creatinina	44-80 μmol/l	0,0113	0,50-0,90 mg/dl
Calcio (ajustado para la albúmina sérica)	2,20-2,60 mmol/l	4,0	8,8-10,4 mg/dl
Fosfato	0,8-1,5 mmol/l	3,1	2,5-4,7 mg/dl
Magnesio	0,7-1,0 mmol/l	2,43	1,7-2,4 mg/dl
Osmolalidad sérica	270-295 mmol/kg	1,0	270-295 mOsm/kg

* Obsérvese que en Estados Unidos se utiliza la medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en lugar de la urea sérica. La conversión es la siguiente: urea (mmol/l) × 2,8 = BUN (mg/dl).

Tabla A1.3

Estadios de la nefropatía crónica

Estadio	Descripción	eFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Función renal normal, pero hallazgos en la orina o anomalías estructurales del riñón*	≥90
2	FG ligeramente disminuida	60-89
3	FG moderadamente disminuida	30-59
4	FG intensamente disminuida	15-29
5	Fracaso renal terminal o diálisis	<15

La gravedad de la nefropatía crónica se subdivide en seis estadios. Los valores de eFG utilizados en esta clasificación se han obtenido a partir de la ecuación MDRD GFR abreviada.

* Proteinuria, albuminuria, hematuria de al menos 3 meses de duración y/o anomalías

estructurales.

Referencia: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification (v. detalles en Lecturas recomendadas).

Tabla A1.4

Proteínas séricas y pruebas funcionales hepáticas

Analito	Unidades SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Proteínas séricas			
Proteínas totales	60-80 g/l	0,1	6-8 g/dl
Albumina	35-50 g/l	0,1	3,5-5,0 g/dl
Globulinas [Globulinas] = [Proteínas totales] - [Albumina]	20-35 g/l	0,1	2,0-3,5 g/dl
Proteína C reactiva	<10 mg/dl	-	<1 mg/dl
Pruebas funcionales hepáticas			
Bilirrubina	3-16 µmol/l	0,06	0,18-0,94 mg/dl
Fosfatasa alcalina (adultos)	50-140 U/l	-	-
Alanina aminotransferasa (ALT)	Varones 10-40 U/l Mujeres 7-35 U/l	-	-
Aspartato aminotransferasa (AST)	Varones 15-40 U/l Mujeres 13-35 U/l	-	-
γ-glutamil transpeptidasa (GGT)	Varones <90 U/l Mujeres <50 U/l	-	-

Tabla A1.5

Hormonas seleccionadas

Analito	Unidades SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Tirotropina (TSH)	0,35-4,5 mU/l		-
T ₄ libre	9-21 pmol/l	0,08	0,7-1,6 ng/dl
T ₃ libre	2,5-6,5 pmol/l	65	162-422 pg/dl
Cortisol (plasma):			
A las 8 de la mañana	240-600 nmol/l	0,036	8,6-21,6 µg/dl
A las 12 de la noche	<50 nmol/l		<1,8 µg/dl
Hormona folículo estimulante (FSH):			
Varones	1-10 U/l	0,22	0,2-2,2 ng/ml
Mujeres: fase folicular inicial	3-10 U/l	0,22	0,7-2,2 ng/ml
Mujeres: posmenopausia	30-150 U/l		6,7-33 ng/ml
Hormona luteinizante (LH):			
Varones	1-9 U/l	0,11	0,1-1,0 µg/l
Mujeres: fase folicular inicial	2-9 U/l	0,11	0,2-1,0 µg/l
Mujeres: posmenopausia	22-65 U/l		2,2-7,15 µg/l
Progesterona (fase lútea intermedia):			
Compatible con ovulación	>30 nm/l	0,33	>9,3 ng/ml
Ciclo ovulatorio probable	15-30 nmol/l		4,7-9,3 ng/ml
Ciclo anovulatorio	<15 nmol/l		<3 ng/ml
Testosterona:			
Varones	10-30 nmol/l		290-860 ng/dl
Mujeres	0,3-1,9 nmol/l		10-90 ng/dl
Prolactina:			
Mujeres	<630 mU/l		<25 ng/ml
Varones	<400 mU/l		<16 ng/ml
hCG Punto de corte para la detección de embarazo	>5 U/l		

Androstenediona	<5,5 nmol/l		158 ng/ml
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) en mujeres	(2,0-12,5 µmol/l)		74-463 µg/dl
17-hidroxiprogesterona	<6,0 nmol/l		<200 ng/dl
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)	72-259 µg/l		
Hormona paratiroidea, PTH	1,1-6,9 pmol/l	9,16	11-69 pg/ml
Calcitonina:			
Varones	0,0-7,5 ng/l		0-7,5 pg/ml
Mujeres	0,0-5,1 ng/l		0-5,1 pg/ml

Obsérvese que muchas hormonas son inestables y los detalles de la recogida son cruciales; remítase por favor a la guía de su laboratorio local. Los intervalos de referencia hormonales también dependen del método; de nuevo, remítase a los rangos de su laboratorio local (en caso de estar disponibles).

Tabla A1.6

Marcadores tumorales séricos

Analito/interpretación de la prueba	Unidades del SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
CA 125	<35 kU/l		<35 U/ml
CA 19-9	<37 kU/l		<37 U/ml
CA 15-3	<33 kU/l		<33 U/ml
Antígeno carcinoembrionario (CEA):			
No fumadores	0,0-3,0 µg/l		0,0-3,0 ng/ml
Fumadores	0,0-5,0 µg/l		0,0-5,0 ng/ml
Antígeno prostático específico (PSA)	0,0-4,0 µg/l		0,0-4,0 ng/ml
Tiroglobulina El análisis está influenciado por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina	1,3-31,8 µg/l		1,3-31,8 ng/ml

Tabla A1.7

Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa

Estado	Criterios diagnósticos (mmol/l)	Criterios diagnósticos (mg/dl)
Intervalo normal	4-6 mmol/l	72-109 mg/dl
Glucosa plasmática en ayunas normal	>6,1 mmol/l	>110 mg/dl
Glucosa en ayunas alterada	(ADA) $\geq 5,6$ pero $< 7,0$ (OMS) $\geq 6,1$ pero $< 7,0$	≥ 100 pero < 126
Tolerancia a la glucosa alterada	Glucosa plasmática durante la PTOG, 2 horas después de una dosis de 75 gramos $\geq 7,8$ pero $< 11,1$	Glucosa plasmática durante la PTOG, 2 horas después de una carga de 75 gramos, ≥ 140 pero < 120
Prediabetes	(ADA) HbA _{1c} 5,7-6,4% (36-46 mmol/mol)	
Diabetes mellitus *		
Criterio 1 de ADA	Glucosa plasmática aleatoria $\geq 11,1^{**}$	Glucosa plasmática aleatoria ≥ 200
Criterio 2 de ADA	Glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$	Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126
Criterio 3 de ADA	Valor a las 2 horas después de una carga de 75 gramos en la PTOG $\geq 11,1$	Valor a las 2 horas después de una carga de 75 gramos en la PTOG ≥ 200
Criterio 4 de ADA	HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol (6,5%)	

* Si se cumple uno de los criterios, el diagnóstico es provisional. Es preciso confirmar el diagnóstico al día siguiente usando un criterio diferente.

** Si se acompaña de síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicada).

Tabla A1.8

Criterios diagnósticos para diabetes mellitus en el embarazo

Diabetes manifiesta en el embarazo	mmol/l	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	mg/dl
Ayunas	≥7,0 mmol/l	18,0	≥126 mg/dl
PTOG 2 horas después de una sobrecarga de glucosa	≥11,1 mmol/l		≥200
Diabetes gestacional (PTOG con 75 g)			
Ayunas	≥5,1		≥92
PTOG 1 hora después de una sobrecarga de glucosa	≥10,0		≥180
PTOG 2 horas después de una sobrecarga de glucosa	≥8,5		≥153

Tabla A1.9

Unidades equivalentes de medición para la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) medida con el método tradicional (DCCT) y con el método de referencia más moderno (IFCC)

Unidades DCCT %	Unidades IFCC (mmol/mol)
5	31
6	42
7	53
10	86

Fórmula para convertir los valores convencionales de HbA_{1c} (DCCT) a unidades del IFCC (SI)

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} = [\text{HbA}_{1c} \text{ (\%)} - 2,15] \times 10,929$$

<http://www.diabetes.org.uk/Professionals/Publications-reports-and-resources/Changes-to-HbA1c-values/>

Notas

1. Los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa han sido elaborados por varias organizaciones nacionales e internacionales. Aquí señalamos las de mayor aceptación diseñadas por la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos criterios son los mismos, con la salvedad del punto de corte para el diagnóstico de alteración de la glucosa en ayunas. Cuando los criterios difieren, la fuente de

recomendación se señala en la tabla.

2. Los criterios para el diagnóstico de diabetes manifiesta en el embarazo se establecen a valores más bajos que en las mujeres no embarazadas. La interpretación de la PTOG en el embarazo consiste en medir la concentración de glucosa en ayunas y 1 hora y 2 horas después de una sobrecarga de 75 gramos, mientras que en las mujeres no embarazadas, la interpretación se basa solamente en los valores de la glucemia en ayunas y a las 2 horas de una sobrecarga.

Estandarización de la HbA_{1c} para profesionales de laboratorio:

http://www.diabetesinscotland.org.uk/publications/hba1c_lab_leaflet_0509.pdf (acceso: agosto de 2017).

Tabla A1.10

Troponina cardíaca en el diagnóstico del infarto de miocardio

Analito	Unidades del SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Troponina* (dependiente del método; los valores superiores son el percentil 99 para la población sana; estos valores sirven únicamente como guía)			
Troponina T (método sumamente sensible)	0-14 ng/l		0-0,014 µg/l
Troponina I (método sumamente sensible)	0-40 ng/l		0-0,040 µg/l

* La troponina ha reemplazado a la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB) como el biomarcador de mayor utilidad para la isquemia miocárdica. Las troponinas T e I son liberadas en las 3-6 horas siguientes al incidente y permanecerán elevadas hasta 2 semanas. La Third Universal Definition of Myocardial Infarction (2012) define los criterios para el infarto agudo de miocardio como la detección de una elevación y/o una disminución de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina cardíaca) con al menos un valor por encima del límite de referencia superior (LRS) para el percentil 99 y con, al menos, uno de los siguientes:

- Cambios ECG de isquemia nueva (cambios nuevos del ST o bloqueo de rama izquierda [BRI] nuevo)
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG

- Pruebas de imagen de pérdida nueva de miocardio viable o de una anomalía nueva del movimiento de la pared regional
- Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia

Información adicional disponible en <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Fourth-Universal-Definition-of-Myocardial-Infarction>

Tabla A1.11

Colesterol y otros lípidos

Analito/interpretación de la prueba	Unidades SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Lipoproteína (a)	0-300 mg/l	10	0-30 mg/dl
Colesterol (concentración deseable)*	<5,18 mmol/l	38,6	<200 mg/dl
Triglicéridos*	<1,7 mmol/l	88,4	<150 mg/dl
Colesterol HDL*	Bajo <1,0 Alto >1,6	38,6	<40 mg/dl >60 mg/dl
Colesterol LDL:**			
Punto de corte para tratamiento si el riesgo de ECVA es bajo	>4,9 mmol/l		>190 mg/dl
Punto de corte para tratamiento si el riesgo de ECVA es alto	1,8 mmol/l		>70 mg/dl
Apolipoproteína AI:		100	
Varones	0,94-1,78 g/l		94-178 mg/dl
Mujeres	1,01-1,99 g/l		101-199 mg/dl
Apolipoproteína B:			
Varones	0,55-1,40 g/l		55-140 mg/dl
Mujeres	0,55-1,25 g/l		55-125 mg/dl

* Estos valores se muestran para ilustrar los puntos de corte directamente relacionados con el

riesgo de ECVA. Estos valores fueron recomendados en el año 2001 por la **ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3, EE.UU.)**

**** La 2013 ACC/AHA Guideline sobre el tratamiento del colesterol en sangre para disminuir el riesgo cardiovascular aterosclerótico en los adultos** proporciona recomendaciones sobre el uso de tratamiento farmacológico para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Estas directrices están dirigidas principalmente al riesgo global del individuo y al colesterol LDL. Las recomendaciones sugieren el uso de estatinas en los casos siguientes:

- Personas con ECVA clínica.
- Personas con colesterol LDL >4,9 mmol/l (190 mg/dl).
- Personas sin ECVA clínica o diabetes, pero con colesterol LDL de 1,8-4,9 mmol/l (70-189 mg/dl) y un riesgo de ECVA estimado a 10 años >7,5%.

Puede consultarse más información sobre la directriz del ACC/AHA de 2013 en <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.

Tabla A1.12

Pruebas misceláneas

Analito	Unidades del SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Amilasa	*		0-100 U/l
Uratos:			
Varones	0,2-0,5 mmol/l	16,8	5,0-8,0 mg/dl
Mujeres	0,1-0,4 mmol/l		2,5-6,2 mg/dl
Lactato	0,7-1,8 mmol/l	9,0	6-16 mg/dl
Creatinina:			
Varones	55-170 U/l		
Mujeres	30-135 U/l		

Tabla A1.13

Análisis de orina

Analito	Unidades del SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Microalbúmina en orina	<20 mg/l		
Cociente albúmina/creatinina en orina:			
Varones			<2,5 mg/mmol creatinina
Mujeres			<3,5 mg/mmol creatinina
Tasa de excreción de microalbúmina en orina			<20 µg/min
Osmolalidad de la orina	50-1200 mmol/kg	1,0	50-1200 mOsm/kg
Cortisol libre en orina de 24 horas	<250 nmol/24 h		<9 µg/dl

Tabla A1.14

Pruebas hematológicas

Analito/prueba	Unidades del SI	Unidades convencionales
Hemoglobina:		
Varones	130-180 g/l	13,0-18,0 g/dl
Mujeres	120-160 g/l	12,0-16,0 g/dl
Hematocrito	41-46%	41-46 ml/dl
Recuento de eritrocitos:		
Varones	$4,4-5,9 \times 10^{12}/l$	$4,4-5,9 \times 10^6/mm^3$
Mujeres	$3,8-5,2 \times 10^{12}/l$	$3,8-5,2 \times 10^6/mm^3$
Volumen corpuscular medio (VCM)	80-96 fl	80-96 µm ³
Leucocitos, total	$4,0-11,0 \times 10^9/l$	4.000-11.000/mm ³
Leucocitos, formula diferencial:		
Neutrófilos	$2-7,5 \times 10^9/l$	45-74%
Linfocitos	$1,3-4 \times 10^9/l$	16-45%
Monocitos	$0,2-0,8 \times 10^9/l$	4,0-10%
Eosinófilos	$0,04-0,4 \times 10^9/l$	0,0-7,0%
Basófilos	$0,01-0,1 \times 10^9/l$	0,0-2,0%
Plaquetas	$150-400 \times 10^9/l$	150.000-400.000/mm ³
Reticulocitos	$25-75 \times 10^9/l$	0,5-1,5% de eritrocitos
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	2-10 mm/h	

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)	30-40 s	
Tiempo de protrombina (TP)	10-15 s	
Tiempo de trombina (TT)	10-15 s	
Tiempo de hemorragia cutánea	2,0-9,0 min	
Dímero D	<0,25 g/l	

Tabla A1.15

Pruebas relacionadas con el metabolismo del hierro y el estudio de la anemia

Analito	Unidades del SI	Factor de conversión (de unidades del SI a unidades convencionales)	Unidades convencionales
Ferritina (sérica)	14-200 µg/l	0,445	14-200 ng/ml
Saturación de la transferrina	<55%		
Vitamina B ₁₂ (sérica)	138-780 pmol/l	1,36	187-1.060 pg/ml
Folato (sérico)	12-33 nmol/l	0,442	5,3-14,6 ng/ml

Abreviaturas

AHA American Heart Association

ATP III Panel III de tratamiento del programa nacional para adultos de educación sobre el colesterol

BRI Bloqueo de rama izquierda

CEA Antígeno carcinoembrionario

CK-MB Fracción MB de la creatina cinasa

DCCT Estudio de control y de complicaciones diabéticas

ECVA Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

FG Filtración glomerular

HbA_{1c} Hemoglobina A_{1c}, hemoglobina glucosilada

hCG Gonadotropina coriónica humana

IFCC International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

LRS Límite de referencia superior

MDRD Estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal

OMS Organización Mundial de la Salud

PSA Antígeno prostático específico

PTOG Prueba de tolerancia oral a la glucosa

TP Tiempo de protrombina

TT Tiempo de trombina (de coagulación)

TTPA Tiempo de tromboplastina parcial activado

VCM Volumen corpuscular medio

VSG Velocidad de sedimentación globular

Lecturas recomendadas

- ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. (2013). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
- American Diabetes Association. Position statement. (2012). Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(Suppl1), S64–S71.
- Bakerman, S. (2002). *Bakerman's ABC of interpretive laboratory data* (4th ed.). Scottsdale, AZ.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
- Dominiczak MH, ed. *Seminars in clinical biochemistry*. Glasgow: University of Glasgow; 1997.
- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2002). Clinical practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39 (Suppl. 1), S1-S266.
- Thygesen, et al. Expert consensus document, third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33:2551–2567.

Páginas web de interés

American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes (2012):

http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11

American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes (2017):

<http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/r>

European Society of Cardiology - Third Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Clinical Practice Guidelines:

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Fourth-Universal-Definition-of-Myocardial-Infarction>

Lab Tests Online: <https://labtestsonline.org.uk/>

Lab Tests Online - reference ranges:

<https://labtestsonline.org.uk/articles/laboratory-test-reference-ranges>

National Cholesterol Education Program ATP III Guidelines At-a-Glance Quick

Desk Reference:

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>

APÉNDICE 2

Casos clínicos adicionales

Susan Johnston

Capítulo 7. Vitaminas y minerales

Dolor articular y anomalía de las pruebas funcionales hepáticas: hemocromatosis hereditaria

Un varón de 52 años acudió a su médico de atención primaria quejándose de dolor articular. Se observó que las pruebas funcionales hepáticas eran anormales (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] y de la aspartato aminotransferasa [AST]). Un estudio adicional de su hepatitis inespecífica determinó una concentración muy alta de ferritina, de $>2.000 \mu\text{g/l}$ o $>2.000 \text{ ng/ml}$ (intervalo de referencia $14\text{-}200 \mu\text{g/l}$; $14\text{-}200 \text{ ng/ml}$) y una saturación de la transferrina en ayunas del 93% ($<55\%$).

Comentario

Una saturación de la transferrina sérica $>55\%$ y una ferritina sérica $>200 \mu\text{g/l}$ en mujeres premenopáusicas o $>300 \mu\text{g/l}$ en varones y en mujeres posmenopáusicas sugiere una sobrecarga primaria de hierro secundaria a hemocromatosis. Una elevación aislada de la ferritina sérica puede deberse a procesos inflamatorios y a una hepatopatía alcohólica. Las pruebas génicas confirmaron el diagnóstico de **hemocromatosis hereditaria** en este paciente, que era homocigoto para la mutación más común en el gen *HFE* (C282Y). Presentaba una sobrecarga macroscópica de hierro y una toxicidad de hierro en el órgano diana. Se trató con flebotomía para eliminar el exceso de los depósitos de hierro y se le aconsejó que sus familiares de primer grado se sometiesen a un cribado familiar.

Capítulo 14. Biosíntesis deL colesterol y de los esteroides

Hirsutismo y menstruaciones irregulares: hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

Una mujer de 37 años acudió a su médico de atención primaria con hirsutismo, ganancia de peso, reglas irregulares e infertilidad secundaria. El perfil hormonal reveló la presencia de concentraciones elevadas de esteroides: testosterona 2,5 nmol/l (intervalo de referencia, 0,3-1,9 nmol/l), o 72 ng/dl (10-90 ng/dl); androstenediona, 9,2 nmol/l (intervalo de referencia <5,5 nmol/l), o 264 ng/dl (<158 ng/dl); y 17-hidroxiprogesterona, 17,5 nmol/l (intervalo de referencia <6,0 nmol/l), o 583 ng/dl (<200 ng/dl). La paciente fue enviada al endocrinólogo para un estudio adicional de su exceso de esteroides.

Comentario

A la vista de la elevación de la concentración de 17-hidroxiprogesterona se realizó una prueba con Synacthen. El Synacthen, o derivado sintético de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), es una hormona que estimula las glándulas suprarrenales. Se inyecta el producto y una hora más tarde se mide la concentración de 17-hidroxiprogesterona para comprobar cómo responden las suprarrenales. En este caso, una elevación exagerada en la concentración de **17-hidroxiprogesterona** confirmó el diagnóstico de **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** secundaria a una deficiencia parcial de la enzima 21-hidroxilasa. Las mujeres que no quieren quedarse embarazadas se tratan con un anticonceptivo oral para mejorar el hirsutismo. Esta mujer deseaba quedarse embarazada y se trató con glucocorticoides para suprimir la síntesis de esteroides con la finalidad de normalizar la función ovulatoria.

Mujer de 72 años con hipersecreción de andrógenos: tumor de células de Leydig

Una mujer de 72 años acudió con calvicie de patrón masculino, hirsutismo y una voz más profunda de lo normal. Se comprobó que presentaba una elevación notoria de la concentración de testosterona de 12 nmol/l (0,3-1,9 nmol/l), o 346 ng/dl (10-90 ng/dl), y de androstenediona de 18,2 nmol/l (<5,5 nmol/l), o 521 ng/dl (<158 ng/dl). El sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) era de 2,5 μ mol/l (2,0-12,5 μ mol/l), o 93 μ g/dl (74-463 μ g/dl). La tomografía computarizada (TC) de las glándulas suprarrenales y de los ovarios era anodina.

Comentario

Basándose en estos hallazgos, se estableció un diagnóstico provisional de tumor productor de testosterona. La determinación de las concentraciones de androstenediona y de DHAS puede ayudar a distinguir el origen del exceso de testosterona. El andrógeno predominante en los tumores de ovario es la androstenediona. El DHAS se asocia a tumores suprarrenales. Se extirparon quirúrgicamente sus ovarios y el estudio histológico confirmó la presencia de un tumor pequeño (18 mm) de células esteroideas en el ovario derecho, conocido también como **tumor de células de Leydig**. Los tumores de células de Leydig son tumores de células esteroideas sumamente inusuales que suelen dar lugar a una concentración elevada de testosterona. Su tamaño es característicamente pequeño y pueden ser difíciles de detectar en las pruebas de imagen. Tras la extirpación de los ovarios, su concentración de testosterona descendió a 1,1 nmol/l (32 ng/dl), lo que confirmó que el ovario era la fuente de la testosterona.

Varón de 30 años con ginecomastia: síndrome de Klinefelter

Un varón de 30 años con dificultades de aprendizaje acudió a su médico de atención primaria con ginecomastia (aumento anormal de

tejido mamario) y fue enviado a su endocrinólogo para estudio. En la exploración física los testículos eran prepuberales y en las determinaciones bioquímicas se apreció una concentración de testosterona menor de la normal de 0,9 nmol/l (10-30 U/l), o 26 ng/dl (290-860 U/l) y una elevación de hormona estimulante del folículo (FSH) de 27,2 U/l o 6,0 ng/ml (1-10 U/l; 0,2-2,2 ng/ml).

Comentario

La concentración menor de lo normal de testosterona y la elevación de la FSH es compatible con un fracaso testicular primario. Se realizó un análisis cromosómico en el que se observó un hipogonadismo secundario a **síndrome de Klinefelter**. Este síndrome es una condición genética que solo afecta a los varones. Los varones afectados tienen una copia extra del cromosoma X (XXY). Los afectados por este síndrome tienen testículos pequeños que no producen la suficiente cantidad de testosterona antes del nacimiento y durante la pubertad. Esta falta de testosterona significa que durante la pubertad no se desarrollan por completo los caracteres sexuales masculinos normales. Hay una disminución del vello facial y púbico y a menudo desarrollan ginecomastia debido a un desequilibrio entre la testosterona y los estrógenos. El tratamiento consiste en una reposición de la testosterona.

Capítulo 27. Endocrinología bioquímica

Mujer de 71 años con hipotiroidismo y convulsiones: coma mixedematoso

Una mujer de 71 años fue encontrada por su marido en el curso de una crisis comicial autolimitada, que cedió a los 20 minutos. En la sala de urgencias convulsionó de nuevo. Tenía antecedentes médicos de hipotiroidismo y recientemente había suspendido el tratamiento sustitutivo con tiroxina porque pensaba que estaba sobretratada. En la analítica sanguínea se comprobó que estaba intensamente hipotiroidea, con una concentración de hormona estimulante del tiroides (TSH) de 52,8 mU/l (0,35-5,0 mU/l) y una tiroxina libre (fT4) de <5,0 pmol/l (9-21 pmol/l), o <0,4 ng/dl (0,7-1,6 ng/dl).

Comentario

Esta mujer fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos para ser tratada de un **coma mixedematoso secundario a un hipotiroidismo intenso**. El coma mixedematoso es una complicación infrecuente del hipotiroidismo que se manifiesta típicamente en mujeres de edad avanzada en los meses de invierno y se asocia a una tasa de mortalidad elevada. La patogenia no está clara, pero entre los factores que predisponen a su desarrollo están algunos fármacos y enfermedades sistémicas (p. ej., neumonía). Las manifestaciones clínicas consisten en una disminución del nivel de consciencia, asociado a veces a convulsiones; hipotermia, y otras características del hipotiroidismo. El coma mixedematoso es una urgencia médica que requiere un abordaje multifacético con tiroxina o triyodotironina intravenosa, glucocorticoides (hay un deterioro de la reserva suprarrenal en el hipotiroidismo intenso), reposición con fluidoterapia y control de las vías respiratorias.

Mujer de 28 años con cefaleas y visión

borrosa: acromegalia

Una mujer de 28 años acudió al servicio de urgencias con cefalea progresiva y visión borrosa. En la resonancia magnética (RM) se demostró la presencia de un tumor hipofisario de gran tamaño. Las pruebas de campo visual revelaron una ceguera parcial provocada por la compresión del quiasma óptico por el tumor. A la exploración física se apreciaba que la paciente tenía una mandíbula sobresaliente, y al profundizar en la anamnesis refería un aumento en el tamaño de sus manos y pies durante los últimos años. El resultado del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-1) era de 994 $\mu\text{g/l}$, o 994 ng/ml (72-259 $\mu\text{g/l}$) y la hormona del crecimiento no se suprimía en respuesta a una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Comentario

Esta mujer padece **acromegalia** como resultado de una secreción excesiva y prolongada de hormona del crecimiento por la hipófisis. La hormona del crecimiento estimula la producción hepática de IGF-1, lo que provoca a su vez el crecimiento del músculo, el hueso y el cartílago. Las características clínicas consisten en manos y pies de gran tamaño, y rasgos faciales sobresalientes, como prominencia de la mandíbula y las cejas; labios, lengua y nariz aumentados de tamaño, y dientes muy separados. La paciente se sometió a una resección quirúrgica del tumor y en el postoperatorio sus campos visuales eran completos y sus síntomas mejoraron. Su IGF-1 postoperatoria era de 139 $\mu\text{g/l}$ (139 ng/ml).

Mujer de 32 años con una concentración de prolactina elevada: macroprolactina

Una mujer de 32 años acudió a su médico quejándose de ganancia de peso y ausencia de reglas durante varios meses. Estaba tomando amisulprida, un fármaco antipsicótico, para la esquizofrenia. En las pruebas analíticas sanguíneas rutinarias se descartó una insuficiencia ovárica prematura, hipotiroidismo y embarazo. Su valor de prolactina

era >25.000 mU/l (<630 mU/l) o >1.000 ng/ml (<25 ng/ml), y fue remitida a su endocrinólogo para revisión.

Comentario

Algunos fármacos, como los antipsicóticos, pueden provocar elevaciones de varios miles en las concentraciones de prolactina; sin embargo, es poco probable que los fármacos aumenten estos valores por encima de 25.000 mU/l (>1.000 ng/ml). La muestra se trató con polietilenglicol (PEG) y dio **positivo para la presencia de macroprolactina**. La macroprolactina es una forma de prolactina de alto peso molecular (prolactina unida al anticuerpo inmunoglobulina G) que interfiere en la determinación de la prolactina. Es inactiva desde el punto de vista biológico y su detección carece de relevancia clínica. La hiperprolactinemia atribuible a la macroprolactina es una causa frecuente de errores en el diagnóstico. La macroprolactina debería considerarse en caso de que no haya signos ni síntomas de hiperprolactinemia con una concentración de prolactina elevada.

La producción hipofisaria de hCG puede dar lugar a un resultado positivo de la prueba de embarazo en mujeres posmenopáusicas

Una mujer posmenopáusica de 53 años se sometió a la determinación de la concentración de gonadotropina coriónica humana (hCG) como parte de una valoración prequirúrgica. El valor de hCG era detectable a 9 U/l, o 9 mUI/ml (>5 U/l es el punto de corte para la detección de embarazo), y el médico dudaba si podría tratarse de una enfermedad trofoblástica gestacional.

Comentario

Esta mujer era posmenopáusica, con una concentración de hormona estimulante del folículo (FSH) de 85 U/l, o 18,7 ng/ml, y de hormona luteinizante (LH) de 52 U/l, o 3,7 µg/ml (valores de FSH >25 U/l; 5,5 ng/ml con amenorrea prolongada son indicativos de menopausia).

Una causa más probable de la elevación de la hCG es la producción de hCG por la hipófisis. En las mujeres posmenopáusicas disminuye la producción de estrógenos, lo que a su vez disminuye la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) desde el hipotálamo. La producción de LH y FSH aumenta para estimular la GNRH. En estas condiciones de hiperestimulación, la hipófisis puede segregar una molécula parecida a la hCG. La hCG hipofisaria es la causa del aumento en los resultados séricos de hCG en las mujeres no embarazadas, y sobre todo en los períodos perimenopáusicos y posmenopáusicos.

El hipotiroidismo primario puede provocar un aumento de prolactina

Una mujer de 32 años acudió a su médico de atención primaria quejándose de menstruaciones irregulares. Un estudio de laboratorio detectó una ligera elevación de la concentración de prolactina de 713 mU/l (<630 mU/l), o 28 ng/ml (<25 ng/ml). Los valores de gonadotropina y testosterona eran normales y la paciente no estaba tomando ninguna medicación. Las pruebas funcionales tiroideas (PFT) eran compatibles con un hipotiroidismo primario. La concentración de hormona estimulante del tiroides (TSH) era de 20,8 mU/l (0,35-5,0 mU/l) y la de tiroxina libre (fT4) de 9,9 pmol/l (9-21 pmol/l), o 0,77 ng/dl (0,7-1,6 ng/dl).

Comentario

La prolactina es una hormona segregada por las células lactotrofas de la hipófisis anterior. Su secreción está bajo el control negativo de la dopamina procedente del hipotálamo. Entre las causas de una elevación leve de la prolactina están el estrés y fármacos que actúen como antagonistas del receptor de la dopamina (p. ej., antipsicóticos). En este caso, se comprobó que la elevación de la prolactina se debía a un hipotiroidismo primario. La pérdida de la inhibición mediante retroalimentación de la tiroxina en el hipotiroidismo primario provoca una sobreproducción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH)

desde el hipotálamo. La TRH tiene un efecto estimulador débil sobre las células lactotrofas de la hipófisis anterior, dando lugar a incrementos de prolactina de leves a moderados.

DetECCIÓN ACCIDENTAL DE UN TUMOR SECRETOR DE PROLACTINA

Un hombre de 87 años acudió al servicio de urgencias después de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico tras una caída. La TC descartó que hubiera lesiones óseas, pero reveló una masa hipofisaria de gran tamaño que medía 3 cm. Fue remitido al endocrinólogo para evaluar la función hipofisaria. El estudio de laboratorio demostró una elevación notable de la concentración de prolactina de 132.000 mU/l (<400 mU/l), o 5.280 ng/ml (<16 ng/ml), con normalidad funcional del eje hipofisario-suprarrenal y del eje hipofisario-tiroideo.

COMENTARIO

Estos hallazgos son compatibles con un **tumor secretor de prolactina**, o prolactinoma. Los prolactinomas son tumores hipofisarios benignos que producen prolactina. Constituyen el tipo más frecuente de tumores hipofisarios y se clasifican en función de su tamaño; los macroprolactinomas miden >3 mm y los microprolactinomas, <3 mm. Los síntomas se deben al exceso de prolactina en la sangre o a la presión que ejerce el tumor sobre el tejido circundante. Los campos visuales del paciente eran normales, lo que confirmaba que el tumor no estaba afectando al nervio óptico adyacente. Este paciente se trató con un fármaco que inhibe la liberación de prolactina al estimular los receptores de dopamina en el hipotálamo.

Capítulo 33. Metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

Pancreatitis recurrente e hiperlipidemia mixta grave: déficit de lipoproteína lipasa

Un hombre de 46 años fue enviado a la clínica lipídica con una historia de pancreatitis recurrente e hiperlipidemia mixta notable, con una concentración de colesterol total elevada de 25,8 mmol/l (deseable <5,18 mmol/l) o 996 mg/dl (deseable <200 mg/dl) y de triglicéridos de >100 mmol/l (<1,7 mmol/l) o 8.850 mg/dl (deseable <150 mg/dl). Padece diabetes de tipo 2 secundaria a la pancreatitis crónica.

Comentario

Se realizaron pruebas genéticas para explorar posibles causas de hiperlipidemia, y el informe reveló una mutación heterocigota en el gen de la lipoproteína lipasa (*LPL*) compatible con un diagnóstico de **déficit familiar de lipoproteína lipasa (LPLD)**. El LPLD es una condición hereditaria poco frecuente que altera la degradación normal de las grasas en el cuerpo. La elevación de los triglicéridos a menudo está presente desde la infancia, pero es posible que el cuadro no se diagnostique hasta la edad adulta. Los síntomas consisten en crisis recurrentes de pancreatitis aguda y puntos llenos de grasa conocidos como xantomas eruptivos. A este paciente se le aconsejó un asesoramiento genético para que sus familiares de primer grado se sometiesen a una comprobación de sus valores lipídicos.

Capítulo 34. Papel del hígado en el metabolismo

La fiebre glandular puede alterar las pruebas funcionales hepáticas

Una mujer de 18 años acudió con ganancia de peso, letargo y edema de glándulas linfáticas. Presentaba una elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) de 373 U/l (13-35 U/l) y de la alanina aminotransferasa (ALT) de 699 U/l (7-35 U/l).

Comentario

Los hallazgos clínicos, junto con la alteración de las pruebas funcionales hepáticas (PFH), condujeron al diagnóstico de presunción de **fiebre glandular**, o mononucleosis infecciosa. La fiebre glandular es una infección vírica causada por el virus de Epstein-Barr, un miembro de la familia herpes virus. Es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Un hemograma completo y un frotis detectaron una elevación en el número de leucocitos y una cifra de linfocitos atípicos mayor de la habitual, compatible con el diagnóstico de fiebre glandular. La **prueba Monospot** (o prueba de anticuerpos heterófilos) fue positiva en la segunda semana de la enfermedad. La paciente se recuperó al cabo de 2-3 semanas, sus PFH regresaron a la normalidad, y la prueba Monospot dio negativo una vez se resolvió la infección.

Capítulo 35. Homeostasis del agua y los electrolitos

Un caso de diabetes insípida inducida por litio

Una mujer de 70 años ingresó después de 6 semanas de confusión progresiva. La anamnesis obtenida de sus cuidadores reveló que llevaba bastante tiempo en tratamiento con litio por un trastorno bipolar, que estaba bebiendo más de lo habitual y orinaba con mucha frecuencia. Al ingreso, su concentración de sodio era de 163 mmol/l, o 163 mEq/l (133-146 mmol/l) y orinaba más de 4 litros al día. Su osmolalidad sérica era de 346 mmol/Kg (270-295 mmol/kg o mOsm/kg) y su osmolalidad urinaria era de 195 mmol/Kg.

Comentario

Esta mujer padece una **diabetes insípida nefrogénica secundaria a un tratamiento prolongado con litio**. La diabetes insípida se define como una poliuria intensa (>3 l/24 h) de orina diluida (osmolalidad de la orina <300 mmol/kg). En el diagnóstico diferencial de la poliuria deben descartarse una diabetes mellitus y una insuficiencia renal. La diabetes insípida nefrogénica se debe a la resistencia renal a la vasopresina. El tratamiento crónico con litio puede dañar las células renales, de manera que dejen de responder a la vasopresina.

Varón de 42 años con largo historial de hipertensión: aldosteronismo primario

Un hombre de 42 años se sentía indispuesto en términos generales y acudió a su médico de atención primaria. Se observó una concentración baja de potasio de 2,8 mmol/l, o 2,8 mEq/l (3,5-5,3 mmol/l) y una presión arterial alta (180/100 mmHg). Sus antecedentes médicos no eran relevantes y no tomaba ninguna

medicación. Se prescribió medicación antihipertensiva que logró controlar adecuadamente su hipertensión. Fue preciso administrarle suplementos de potasio a diario para mantener sus cifras en el intervalo normal. Fue enviado a la clínica de presión arterial para estudiar su hipertensión y la persistencia de la hipopotasemia.

Comentario

Se observó que el paciente presentaba una concentración **elevada de aldosterona** y una concentración de **renina completamente suprimida**. La TC identificó un adenoma en la suprarrenal izquierda de 1,2 cm. Se sospechó un diagnóstico de **aldosteronismo primario (síndrome de Conn)**, pero se necesitaron estudios adicionales para confirmarlo. Los resultados de la **prueba de supresión con salino** fueron compatibles con un adenoma suprarrenal productor de aldosterona: la aldosterona no se suprimía a pesar de administrarle una sobrecarga de sal. Se obtuvieron **muestras de la vena suprarrenal** para confirmar la localización; se obtuvieron pruebas de una producción significativa de aldosterona desde la vena suprarrenal izquierda. El paciente fue tratado con espironolactona (un antagonista de la aldosterona) y su presión arterial volvió a la normalidad.

Capítulo 37. Músculo: metabolismo energético, contracción y ejercicio

Rabdomiólisis como consecuencia de isquemia muscular

Un varón de 96 años acudió al servicio de urgencias después de una caída la tarde anterior. Había sido incapaz de levantarse y su hijo lo encontró tumbado en el suelo a la mañana siguiente. Presentaba hematomas en los brazos y las rodillas compatibles con la caída. Las radiografías de la pelvis y la cadera no demostraron ninguna fractura, y tampoco había signos de traumatismo craneoencefálico. Su concentración de creatina cinasa (CK) era de >30.000 U/l (55-170 U/l) y presentaba un deterioro renal leve y una elevación de la proteína C reactiva (PCR) de 198 mg/l, o 19,8 mg/dl (<10 mg/l; <1,0 mg/dl).

Comentario

La elevación de la enzima muscular creatina cinasa es compatible con un diagnóstico de **rabdomiólisis**. Es un cuadro grave secundario a la degradación de músculo esquelético y, en este caso, probablemente sea resultado de una isquemia muscular tras una inmovilización prolongada. Los productos de degradación de las células musculares se liberan al torrente sanguíneo y provocan daños renales. El paciente fue tratado con fluidoterapia intravenosa y antibióticos. Su función renal, la PCR y la CK volvieron a la normalidad antes de ser dado de alta a su domicilio.

Índice alfabético

Los números de página seguidos de la letra *f* indican figuras, los seguidos de la letra *t* tablas y los seguidos de la letra *c* cuadros.

A

ABC del tratamiento urgente, [471c](#)

Aberraciones cromosómicas, [404](#)

Abetalipoproteinemia, [77](#), [441c](#), [503](#)

ABO, antígenos de grupo sanguíneo, [238-239](#)
relación, [239f](#)

Abreviaturas, [587](#)

Absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA), [575c](#)

Absorción, [429](#)

hidratos de carbono, [434-437](#)

ultravioleta, aminoácidos aromáticos, [9f](#)

Abstinencia aguda de glucocorticoides, [381c](#)

Acantosis nigricans, [391](#)

Acarbosa, [467](#)

Acción

autocrina, [630](#)

endocrina, definición, [630](#)

hormonal, determinación analítica, [371-372](#)

paracrina, [630](#)

Acetaldehído, [69](#)

Acetil-coenzima A (acetil-CoA), [4](#)

carbonos, [131f](#)

carboxilación a malonil-CoA, [163-164](#), [164f](#)

estructura, [126f](#)

exceso en el ayuno y la inanición, [141-142](#)

oxidación de ácidos grasos de cadena ramificada, [141](#)

producto común de vías catabólicas, [125-127](#)

síntesis

de ácidos grasos, [163](#)

de colesterol, [175](#)

Acetil transacilasa, [165](#)

Acetilación, [329c](#)

Acetilcolina (ACh), [341](#), [355](#), [364-366](#), [582](#)

Acetilcolinesterasa, [358-359](#)

Acidemia, [546c](#)

Ácido(s)

acetilsalicílico (aspirina), [602c](#)

aminoácidos, [9](#)

γ -aminobutírico (GABA), [360](#)

receptor, [358](#)

araquidónico, [168-169](#), [351](#), [473](#)

aspártico, [9](#), [14](#)

biliares, [510-511](#)

eliminación de colesterol, [180-182](#)

estructura, [181f](#)

primarios, síntesis en el hígado, [181](#)

secundarios, sintetizados en el intestino, [181-182](#)

citidina monofosfato neuramínico (CMP-NeuAc), [223](#)

definición, [546](#)

desoxirribonucleico (ADN), *Véase* [ADN \(ácido desoxirribonucleico\)](#)

dihidrorótico, [208-209](#)

eicosapentaenoico, [168-169](#)

etilendiaminotetraacético (EDTA), [589](#)

fitánicos, [141](#)

de cadena ramificada, α -oxidación, [141f](#)

fosfatídico (PA), [169](#), [231](#), [233f](#), [350](#)

glutámico, [9](#), [14](#)

grasos, [28-30](#), [443](#), [489](#)

activación

acil-CoA sintetasa de ácido graso, [138f](#)

necesaria para la síntesis de triacilglicerol, [440](#)

transporte hacia la mitocondria, [137-138](#)

almacenamiento y transporte, [169-170](#)

biosíntesis y almacenamiento, [163-172](#)

catabolismo peroxisomal, [140](#)

de cadena corta

producidos en el intestino grueso a partir de hidratos de

- carbono no digeridos, 438c
 - reabsorción, 432
- de cadena impar, 140-141
- de cadena larga, 138f
- de cadena media y corta, 439
- derivados de la síntesis endógena, 169
- desaturación, 168, 169f
- elongación, 168, 168f
- enlaces dobles, 28
- esenciales, 168-169, 473
- estructura y punto de fusión, 28, 29t
- insaturados, 28, 140
- lanzadera de carnitina, 137
- longitud de la cadena, 439
- metabolismo, 138t
- omega (ω)-3, 168-169, 473, 505
- omega (ω)-6, 168-169, 473
- oxidación, 139-141
- β -oxidación, 139f, 142c
- poliinsaturados, 30
- saturados, 28
- sintasa, 164-165, 165f-166f
- síntesis, 163-169, 180
 - de acetyl-CoA a partir de, 163
 - de triacilgliceroles (triglicéridos), 169-170

vías alternativas a la oxidación, [140-141](#)

hialurónico, [250-251](#)

homovanílico (HVA), [363](#), [584](#)

L-idurónico (IdUA), [250-251](#)

linoleico, [168-169](#)

linolénico, [168-169](#), [473](#)

lipoico, [129f](#)

mevalónico, [175](#), [175f](#)

nucleicos, [4](#), [203](#)

- celulares, [257](#)
- desoxirribonucleico (ADN), [257-274](#)
- ribonucleico (ARN), [275-288](#)

oleico, [473](#)

pantoténico, [83](#), [85f](#), [128](#)

retinoico, [75](#), [339](#)

ribonucleico, *Véase también* [ARN \(ácido ribonucleico\)](#)

- mensajero (ARNm), [275](#), [278-280](#)
 - corte y empalme alternativo, [313](#), [313c](#)

siálico, [223](#)

- síntesis, [224f](#)

úrico

- formación endógena, [207](#)
- fuentes y eliminación, [206-207](#)
- metabolismo en los seres humanos, [206-208](#)

vanililmandélico (ácido 4-hidroxi-3- metoximandélico), [362](#), [584](#)

Acidosis, [546-547](#)

definición, [546c](#)

metabólica, [546-547](#)

respiratoria, [543c](#), [546-547](#)

tubular renal, [547](#)

Aciduria metilmalónica, [82](#)

Acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), [174](#)

Acil-CoA sintetasa de ácido graso, [137](#), [140c](#)

Acilglicerol aciltransferasa (AGPAT2), [169](#)

Acondroplasia, [345c](#)

Acrodermatitis enteropática, [88](#)

Acromegalia, [392-393](#)

Actina, [553](#), [554f](#)

Activación

de las plaquetas, [603c](#)

del complemento, vía alternativa, [631](#)

Activador del plasminógeno

de tipo tisular (tPA), [611t](#)

de tipo urocinasa (uPA), [611](#)

Actividad

anafilatóxica, [631](#)

física, [478](#)

Acuaporinas, [432](#), [531-533](#), [533f](#)

Adaptación

metabólica, [479](#)

reductiva, [479](#)

Adenilil ciclasa, [344](#)

Adenina fosforribosil transferasa (APRT), [204-206](#)

Adenoma solitario productor de aldosterona, [385](#)

Adenosina

desaminasa, [207](#)

difosfato (ADP), [104-105](#), [105f](#)

monofosfato cíclico (AMPc), [344](#), [345f](#), [358](#)

fosfodiesterasas, [344](#)

proteína de unión al elemento de respuesta (CREB), [346](#)

trifosfato (ATP)

complejo de la ATP sintasa, [103](#), [104f](#)

contracción muscular, [558](#)

energía, [4](#), [95-96](#)

función metabólica, necesidad del magnesio, [97c](#)

generado por fosforilación a nivel del sustrato, [114-115](#)

glucogenólisis muscular, [558-559](#)

mecanismo de cambio de la fijación de la ATP sintasa, [104f](#)

moneda metabólica principal, [93](#)

neurotransmisores, [366](#)

reacciones de biosíntesis, impulso, [95-96](#)

rendimiento a partir de la glucosa, [135t](#)

sintasa, complejo, [103](#), [104f](#)

síntesis, [Véase Síntesis, de adenosina trifosfato \(ATP\)](#)

Adhesinas, [239c](#)

Adhesión/agregación plaquetaria, [602-603](#)

Adipocinas, [170-171](#), [475](#)

Adiponectina, [170-171](#), [475](#)

ADN (ácido desoxirribonucleico), [257-274](#)

- acceso de los promotores, [310-311](#)
- clonación, [270-272](#)
- codificación de aminoácidos, [7](#)
- compactado en los cromosomas, [260-261](#)
- daño oxidativo, [266f](#)
- desaminación, [264](#)
- despurinación, [265](#)
- endonucleasas de restricción, [269t](#)
- estructura, [257-261](#), [258f](#)
- eucariotas, [262c](#)
- formas alternativas, regulación de la expresión génica, [259](#), [259f](#)
- hebras separadas, ADN doble, [259-260](#)
- hidrólisis mediante enzimas de restricción, [269f](#)
- metilación, [311-312](#), [325f](#)
- método de Southern, [270f](#)
- mitocondrial, [260](#), [424c](#)
 - deterioro, [424c](#)
- modelo de Watson y Crick, [257](#), [258f](#)
- monitorización de los daños, [404](#)
- recombinante, [4](#)
- reparación, [263-265](#)

- de apareamientos incorrectos, [265](#)
- defectos, [421c](#)
- longevidad, [419f](#)
- replicación, [262-263](#)
 - separación y copia de las hebras, [262-263](#)
- roturas de hebras, [265](#)
- satélite, [260](#)
- secuenciación, [323-324](#)
 - cambios epigenéticos, rasgos hereditarios no reflejados, [324](#)
 - método de terminación de cadena de Sanger, [323f](#)
 - métodos de NGS, [324](#)
- síntesis, [80](#), [263f](#)
- sitio de replicación, [262](#)
- tridimensional, [258](#)
- ADP-ATP translocasa, [107-108](#)
- Adrenalina, [150t](#), [153-154](#), [342](#), [362](#), [449](#), [583-584](#)
 - regulación del metabolismo lipídico, [144f](#)
- Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, [383](#)
- Adresinas vasculares de tipo mucina, [632](#)
- Adventicia, [601](#)
- Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, modulación alostérica, [53-55](#), [53f](#)
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, [400c](#)
- Agentes
 - caotrópicos, [14](#)

quimioterápicos, [264f](#)

antirretrovirales, [264f](#)

Agonistas

de los receptores β_2 , [362](#)

del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), [467](#)

Agregano, [252](#), [253f](#)

Agregados de proteínas no plegadas o plegadas erróneamente, [406-407](#)

Agregometría de transmisión de luz (ATL), [608](#)

Agua y electrolitos

causas de pérdidas, [430c](#)

gestión en el tracto gastrointestinal, [429-432](#)

homeostasis, [Véase Homeostasis, del agua y los electrolitos](#)

mecanismos de transporte en el intestino, [430-432](#)

Aislantes, [306](#)

Alanil-alanina, [28](#)

Alanina, [28](#), [158](#), [188c](#), [443](#)

aminoácidos, clasificación, [8](#), [12f](#)

aminotransferasa, [127](#)

gluconeogénesis a partir de, [451](#)

Albinismo, [200c](#)

Albúmina, [465](#), [481](#), [508](#), [591](#), [619-621](#)

Alcalemia, [546c](#)

Alcalosis, [546c](#), [547-548](#)

metabólica, [548c](#)

respiratoria, [547c](#)

Alcaptonuria, [200](#)

Alcohol

- deshidrogenasa (ADH), [132f](#), [514](#)
- metabolismo, [513-515](#)

Alcoholismo, [80](#)

- alteraciones lipídicas, [170c](#)
- deficiencia de tiamina, [79](#), [128](#)

Aldehído

- deshidrogenasa (ALDH), [514](#)
- grupo funcional, [25](#)

Aldohexosas, [25](#)

Aldolasa B, [220](#)

Aldosterona, [184](#)

Alergia, [197c](#), [366](#)

Alifáticos, aminoácidos, [8](#)

Alimentación saludable, [473-474](#), [474f](#)

Alimentos, *Véanse también* [Hidratos, de carbono](#), [Lípidos](#), [Proteína\(s\)](#)

- con IG bajo, [472](#)
- contenido energético, [93](#), [94t](#)
- regulación de la ingesta, [474-475](#), [475f](#)

Alisina, [246-248](#)

Almacenamiento

- «ectópico» de lípidos, [163](#)
- y síntesis de los hidratos de carbono

- distribución tisular, [148t](#)
- en el hígado y el músculo, [147-162](#)
- glucagón, mecanismo de acción, [150-153](#)
- glucógeno, estructura, [147-148](#)
- regulación hormonal de la glucogenólisis hepática, [149-150](#)

Almidón, [25](#), [434](#)

Alopurinol, [208f](#)

Alteración

- de la glucosa en ayunas (IFG), [457](#)
- de la tolerancia a la glucosa (IGT), [457](#)

Amenorrea secundaria, [389c](#)

Amidofosforribosil transferasa, [204-206](#)

Amilasa, [436c](#)

Amilina, [474](#)

β -amiloide, [406-407](#), [583](#)

Amiloidosis, [579c](#)

Aminas biogénicas, [361](#)

Amino terminal (N-terminal), [12-13](#)

Aminoácidos, [4](#), [7-23](#), [291](#), [291f](#), [443](#)

- ácidos, [9](#)
- alifáticos, [8](#)
- aromáticos, [8-9](#), [9f](#)
 - catabolismo, [198f](#)
- básicos, [9-10](#)
- biosíntesis, [197-198](#)

cetogénicos, [195-196](#)
clasificación, [7-10](#)
conservación de secuencias en las globinas, [48f](#)
deficiencias de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC), [363c](#)
degradación, [189-195](#), [197f](#)
desaminación, [190f](#)
ecuación de Henderson-Hasselbalch y pK_a , [10](#)
encontrados en las proteínas, [7](#), [8t](#)
enfermedades hereditarias del metabolismo, [198-200](#)
esenciales, [197-198](#)
 de la dieta, [199t](#)
esqueletos carbonados, metabolismo, [195-197](#)
estado de ionización, [10](#)
estereoquímica, [7](#)
estructura, [8f](#)
fuente de energía, [187](#)
función de tamponamiento, [12](#)
glucogénicos, [195-196](#)
gluconeogénesis a partir de, [158-160](#)
grupos funcionales, [10t](#)
hidrofóbicos, [7](#), [48-49](#)
metabolismo, [196f](#)
neurotransmisores, [359](#)
no esenciales, [198t](#)

oxidación, [421f](#)
péptidos y proteínas, [12-15](#)
polares, [48-49](#)
 neutros, [9](#)
polaridad de las cadenas laterales, clasificación, [10](#)
precursores, [199t](#)
prolina, [10](#)
que contienen azufre, [10](#)
que no forman parte de proteínas, [9c](#)
relaciones metabólicas entre, [188f](#)
transporte activo hacia las células epiteliales intestinales, [441c](#)
valores de pK_a de los grupos ionizables en las proteínas, [11t](#)
vías metabólicas centrales, [196f](#)

Aminoacil-ARNt, [291](#)

Aminoazúcares, [222-223](#)

 síntesis, [224f](#)

Aminopterina, [211c](#)

Aminotransferasas, [189-190](#)

Amoníaco, [190-191](#), [192f](#)

 alteración de la eliminación, [509-510](#)

 ciclo de la urea, [509-510](#)

 generado por la reacción catalizada por la glutaminasa, [545](#)

Amortiguadores/tampones

 aminoácidos, [12](#)

 concentraciones, [3](#)

Anafilaxia, [643c](#)

Analbunemia, [591](#)

Análisis

cinéticos, [72](#), [73f](#)

con glucosa oxidasa/peroxidasa, [72](#), [72f-73f](#)

de ADN en micromatrices, [320-322](#)

de coagulación globales, [605c](#)

de generación de trombina, [605c](#)

de metabolitos dirigido, [336](#)

de orina, [654t](#)

TUNEL, [408c-409c](#)

Analizador de función plaquetaria, [608](#)

Análogos de los nucleósidos, uso como antivirales, [71c](#)

Anclajes de membrana de glucosilfosfatidilinositol, [234c-235c](#), [235f](#)

Andrógenos, [184](#)

exceso, en los varones, [387](#)

Anemia

déficit de piridoxina, [80](#)

drepanocítica o falciforme, [290c](#)

estudio, [655t](#)

ferropénica, [99c](#)

hemolítica, [122c](#)

hipocrómica microcítica, [88-89](#)

megaloblástica, [81](#)

perniciosa, [81](#)

sideroblástica, 80

Anfetaminas, 361, 583

Angina de pecho, 341, 499

Anillo(s)

- de Kaiser-Fleischer, 89
- β -lactámico, 69f

Anomalías en la síntesis de esteroides, 184c

Anquirina, 33

Antagonistas

- del ácido fólico, 80
- del receptor de la orexina, 346c
- H₂, 433c

Antecedentes dietéticos, 480

Antiagregantes plaquetarios, 599, 603, 604f

- inhibidores de la tromboxano sintasa, 603

Antibióticos, 80, 281c

Anticoagulantes, 589, 599

Anticuerpos, 641, *Véase también* Antígeno(s)

- estimuladores del receptor de la TSH, 377c
- monoclonales, 643-644

Antidepresivos, 362c

- tricíclicos, 362c

Antígeno(s), 592

- extraños o ajenos, 636
- HLA, 635

nuclear 1 del virus de Epstein-Barr (EBNA1), [407](#)
propios, [636](#)

Antihistamínicos, [197c](#), [366](#)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), [69](#)

Antimicina, [107f](#)

Antineoplásicos, [80](#)

Antioxidantes

- defensas, [4](#)
 - antioxidantes, [618-623](#)
- envejecimiento, [425](#)
- glutación, [122f](#)

α_1 -antitripsina (A1AT), [594-595](#), [619c](#)

Antitrombina, [608-609](#)

Antivirales, [71c](#)

Aparato de Golgi, [251](#)

- O-glucanos, [225](#)

APC profesionales, [632](#)

Apertura del promotor, [307](#)

ApoB48, [492](#)

ApoB100, [490-492](#)

Apoenzima, [62-63](#)

Apolipoproteína(s), [490-492](#)

- concentraciones plasmáticas, [492c](#)
- estructura y funciones, [491t](#)
- isoforma E2, [492](#)

Apoptosis, [360](#), [405](#), [406f](#), [408c-409c](#)
Arg-Gly-Asp (RGD), [248-250](#)
Arginasa, [192](#)
Arginina, [9-10](#), [13](#)
Argonauta, [285](#)
ARN (ácido ribonucleico), [4](#), [257](#), [275-288](#)
 anatomía molecular, [275-278](#)
 bucles en horquilla, [275](#), [276f](#)
 clases generales, [276t](#)
 corte y empalme, [284f](#)
 de transferencia (ARNt), [275](#), [277f](#)
 cargado, [291](#), [292f](#)
 degradación selectiva o inactivación, [284-286](#)
 elongación, ARN mensajero, [279-280](#)
 impronta genómica, [284c](#)
 inicio, ARN mensajero, [279](#), [280f](#)
 interferencia, [314](#)
 mensajero (ARNm), [275](#), [278-280](#)
 policistrónicos, [292](#)
 no codificantes (ARNnc), [325-326](#)
 nuclear pequeño (snoARN), [283t](#)
 pequeños de interferencia (ARNsi), [286](#)
 polimerasa (ARNPol), [278](#)
 procesamiento, [281f](#)
 ribosómico, [275-276](#), [276t](#)

secuenciación, [326-327](#)
transcripción, [278-280](#), [278f](#)
Aromáticos, aminoácidos, [8-9](#), [9f](#)
deficiencias de la descarboxilasa, [363c](#)
Arritmias cardíacas, [33](#), [534](#)
Arsénico, [116](#)
Artritis reumatoide, [402](#), [636](#), [641](#)
Asa de Henle, [526](#)
Ascorbato, actividad antioxidante, [622f](#)
Asma, [347](#)
Asparagina, [9](#), [14](#)
Aspartato, [134](#)
transcarbamoilasa, [209](#)
Aspirina, [602c](#), [603](#)
Astrocitos, [579-580](#)
Ataxia telangiectasia, [404c](#)
ATCasa, regulación alostérica, [70f](#)
Aterogénesis, [497-498](#), [498f](#), [659-660](#)
base celular, [499-500](#)
endotelio vascular, [498-499](#)
retención de lipoproteínas, [499](#)
trombosis, [500-501](#)
Aterosclerosis, [173](#), [497-501](#)
genética, [501c](#)
Aterotrombosis, [497-498](#), [599](#)

Atlas Proteico Humano, [335](#)

ATP7B, [88](#)

ATPasa ATP7B, [88-89](#)

ATPasa de sodio y potasio, procesos de transporte en los enterocitos, [430](#)

Atrofia muscular, [472](#)

Atropina, [365](#), [582](#)

Autoanticuerpos, [641](#), [642t](#)

Autofagia, [405](#), [407](#), [408f](#), [409c](#)

Autofagosoma, [407](#)

Autofosforilación, [156](#), [341](#)

Autoinmunidad, [627](#), [642](#)

Autotolerancia, [636](#)

Ayuno

 acumulación de acetyl-CoA, [142](#), [142t](#)

 gluconeogénesis, [141-142](#), [157-158](#)

 metabolismo durante, [4](#), [450](#)

 prolongado, [451-452](#)

 metabolismo durante, [454f](#)

Azida, [107](#)

AZT, tratamiento del VIH/SIDA, [264c](#)

Azúcares

 aminoácidos específicos, [215-217](#), [216f](#)

 aminoazúcares, [222-223](#)

 cambios en la composición, [229c](#)

ciclación, [25-27](#)
de la dieta, interconversiones, [219-221](#)
ejemplos presentes en los tejidos humanos, [28f](#)
interacciones de reconocimiento químico con las lectinas, [227-229](#)
nucléotidos, vías del metabolismo, [221-223](#)
simples, nomenclatura y estructura, [25](#)

B

Bacteriófago lambda, [273c](#)

Bacteriorrodopsina, [33](#)

Balsas lipídicas (*lipid rafts*), [33](#)

Banda paraproteica, [594](#), [595f](#)

Barbitúricos, [360](#), [584](#)

Barrera

hemática-cefalorraquídea, [578](#)

hematoencefálica, [373](#), [577-578](#)

Base de datos

del metaboloma humano, [597](#)

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), [320](#)

Base de Schiff, [25-26](#), [514](#)

Bazo, [637](#)

Benzodiazepinas, [360](#), [584](#)

Beri-beri, [78](#)

Bicarbonato

control renal, [545](#), [545f](#)

eritrocitos y túbulos renales, [541](#)
excreción renal de hidrógeno, [545](#), [545f](#)
secreción, [432](#)
sódico, [440](#)
tampón, [539](#), [541f](#)
Bifosfonatos, [574](#), [574f](#)
Biguanidas, [466-467](#)
Bilirrubina, [510](#)
 metabolismo, [512f](#)
Bioenergética, [93-110](#)
Biomarcadores, [597](#)
 de envejecimiento, [423c](#)
 metabolómica, [336-337](#)
Biomoléculas, cambios químicos dependientes de la edad, [419t](#)
Bioquímica
 mapa del libro, [2](#), [3f](#)
 y medicina clínica, [1-4](#), [5f](#)
2,3-bisfosfoglicerato
 efecto, [54-55](#), [55f](#)
 síntesis, [111](#), [119](#), [119f](#)
 α -bloqueantes, [362](#)
 β -bloqueantes, [362](#)
Bloqueo por malonato, [133c](#)
Bocio, [376-377](#)
 multinodular tóxico, [376-377](#)

Botulismo, [585c](#)

Bromodesoxiuridina (BrdU), [408c-409c](#)

Bromuro de cianógeno, [19-21](#)

Bucle anticodón, [276, 291](#)

α -bungarotoxina, [582](#)

C

Ca²⁺ iónico, [568](#)

Cadenas

ligeras (L), [593](#)

peptídicas, interacción, [14-15](#)

pesadas (H), [593](#)

Cadmio, [90](#)

Cafeína, [153, 366](#)

Caja TATA, [279, 305](#)

Calcidiol (25-hidroxicolecalciferol; 25[OH]D₃), [568-570](#)

Calcio, [86](#)

absorción en el intestino delgado proximal, [570-571](#)

ajustado, [568](#)

en suero, [568](#)

excreción, [570-571](#)

homeostasis, [568-571, 569f-570f](#)

plasmático, [568](#)

segundos mensajeros, [347-348](#)

señal para el acoplamiento excitación-contracción (muscular), [557](#)

Calcitonina, [568](#)

Calcitriol (1 α ,25-dihidroxicolecalciferol; 1,25[OH]₂D₃), [570](#)

Calmodulina

efectores diana, [348-350](#)

estructura y función, [350f](#)

segundos mensajeros, [348](#)

Calorimetría, [477](#)

directa, [93](#)

indirecta, [93](#)

Calsecuestrina, [348](#)

Cambio de movilidad electroforética (EMSA), [308f](#)

Canales

de calcio, [357](#)

de potasio

independientes del voltaje (de pérdida), [355-356](#)

tardíos, [356-357](#)

iónicos, [358](#), [524f](#), [581](#)

movimiento de electrolitos a través de, [524](#)

Cáncer, [4](#), [409-413](#)

colorrectal, [402](#)

hígado, [519](#)

mama, [337](#)

biomarcadores, [337](#)

mTOR, [412c](#)

mutaciones que definen una terapia para el cáncer, [413c](#)

promotores tumorales, [411-412](#)
próstata, [337](#)
proteasoma, inhibición como tratamiento, [300c](#)
pulmón, [402](#)
síndromes neoplásicos hereditarios, [413t](#)
suplementos vitamínicos, [84](#)
tratamiento farmacológico, [80](#)

Caquexia, [485-486](#)

Carbamoil fosfato, [190](#)
fosfato sintetasa, [191](#), [192f](#), [194c](#), [209](#)

Carbono interórganos, [188c](#)

Carboxilación
acetil-CoA, [163-164](#)
biotina, [80](#)

Carboximetilcelulosa, [18](#)

Carcinomas, [409-410](#)
de mama, [409c](#)

Cardiolipina, [31-32](#), [232-233](#)

Cardiopatía isquémica, [362](#)

Carga glucémica, [471-472](#)

Caries dental, glucólisis, [117c](#)

Cariotipado, [320-322](#), [412](#)

Carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), [163-164](#)

β -caroteno, [75](#)

Cascada(s)

de amplificación, sistema de acción hormonal, [150-152](#), [151f](#)
de la coagulación, [603-605](#), [606f](#)
de proteína cinasas Raf-MEK-ERK, [345c](#)
de señalización
 amplificación de las señales iniciadas por la activación del
 receptor, [347](#), [348f](#)
 en el ciclo celular, [398-399](#)
GRB2-SOS-Ras-MAPK, [445-446](#)
IRS- PI3K-Akt, [445-446](#)
Casos clínicos de bioquímica médica, [657-660](#)
Caspasas, [405-407](#)
 iniciadoras, [405](#)
Catabolismo
 catecolaminas, [362f](#)
 nucleótidos de pirimidina, [212](#)
 peroxisomal de los ácidos grasos, [140](#)
Catecolamina-O-metiltransferasa (COMT), [362](#), [584](#)
Catecolaminas, [341](#), [361-364](#), [362f](#), [583](#)
 adrenalina, [150](#)
Cefalea, [361c](#)
Cefalosporinas, [69f](#)
Ceguera nocturna, déficit de vitamina A, [76](#)
Célula(s)
 acontecimientos oncogénicos dependientes del contexto, [411c](#)
 ciclo, *Véase* [Ciclo, celular](#)

crecimiento y mecanismos de reparación, [4](#)
de Kupffer, [507](#)
del músculo
 estriado, [559](#)
 liso vascular, [500](#)
dendríticas, [632](#)
endoteliales, [601](#)
 vasculares, [507](#)
epiteliales intestinales, transporte activo de aminoácidos, [441c](#)
espumosas, [500](#)
flujo de salida de colesterol, [180](#)
gliales, [579](#)
madre
 hematopoyética, [589-590](#)
 pluripotenciales cancerosas, [410](#), [410c](#)
muerte, *Véase Muerte celular*
parietales, [432](#)
presentadoras de antígenos (APC), [632](#)
protección frente a los cambios de osmolalidad y volumen, [524-525](#)
regulación de la proliferación y el crecimiento, [398-402](#)
tumoraes, glucólisis, [118c](#)

Celulosa, [25](#)

Centro de la saciedad, [474](#)

Ceruloplasmina, [592](#), [592f](#)

Cetoacidosis, [145](#), [457](#)

diabética, [459c](#), [459f](#)
 equilibrio del potasio, [466c](#)
 tratamiento de urgencia, [466](#)

3-cetoacil sintasa (enzima condensante), [165](#)

Cetogénesis, [137](#)
 a partir de acetil-CoA, [142f](#)
 defectuosa, [144c](#)
 regulación, [143-145](#)

α -cetoglutarato deshidrogenasa, [131-132](#)

Cetonemia, [145](#)

Cetonuria, [145](#)

Chaperonas, [22](#), [226-227](#)

Cianuro, [107](#)

Cicatrización de heridas, [88](#)

Ciclinas, [402](#)

Ciclo
 alimentación-ayuno, [450-454](#)
 celular, [397-398](#)
 células eucariotas, [261-262](#)
 fases, [262f](#), [398f](#)
 modificación del paradigma clásico, [403c](#)
 regulación, [402-404](#), [403f](#)
 subversión, [412](#)
 de Cori, [158](#), [451](#), [453f](#)
 de la urea, [191-194](#), [193t](#)

- ácidos tricarboxílicos, [193f](#)
- amoníaco, [509](#)
- enzimas, [193t](#)
- regulación, [194](#)
- de los ácidos tricarboxílicos (ATC), [4](#), [125-136](#), [165-166](#)
 - ciclo de la urea, [193f](#)
 - deficiencias, [136](#)
 - enzimas, [128-133](#), [130f](#)
 - funciones, [125-127](#)
 - interconversión de los combustibles y metabolitos, [125](#)
 - isocitrato deshidrogenasa, [134-136](#)
 - naturaleza anfibólica, [126f](#)
 - piruvato deshidrogenasa, [134-136](#)
 - reacciones anapleróticas («de relleno»), [134](#)
 - regulación, [134-136](#)
 - rendimiento energético, [133-134](#)
- desaprovechado o fútil, [153](#)
- glucosa-alanina, [451](#), [453f](#)
- menstrual, [388f](#), [389](#)
- vital, [479](#)
 - fase, [471](#)
- Ciclooxigenasa, [69](#)
- Cimetidina, [366](#)
- Cinasa(s)
 - Akt, [567](#)

de punto de control, [404](#)
dependiente de la ciclina (CDK), [402](#)
regulada por señales extracelulares (ERK), [399-401](#)
1 ribosomal S6 (S6K1), [401](#)
RSK1, [401](#)
sensoras, [404](#)

Cinesina, [580](#)

Cinética enzimática, [63-66](#), [66f](#)

Circulación enterohepática, [182](#), [182f](#)

Cirrosis, [516](#)

Cirugía

 bariátrica, [467](#), [483](#)

 gastrointestinal, [90](#)

11-*cis* retinal, [76](#)

Cistatina C sérica, [536](#)

Cisteína, [10](#)

Cistinuria, [201c](#)

Citidina difosfato (CDP)-DAG, [231](#)

Citocinas, [341](#), [630](#)

 proinflamatorias, [475](#)

 señalización del receptor de citocinas, [401-402](#), [402f](#)

Citocromo(s)

a, [102c](#)

b, [102c](#)

c, [101-102](#)

- reductasa, [101](#)
- inhibición, [512](#)
- monooxigenasas del citocromo P-450, [183-184](#)
- P-450, [511-512](#), [513f](#)
- polimorfismos genéticos, [512-513](#)
- Citoglobina, [56](#)
- Citomegalovirus (CMV), [71](#)
- Citometría
 - de barrido con láser (LSC), [408c-409c](#)
 - de flujo, [408c-409c](#)
- Citrato, [589](#)
 - sintasa, [129](#)
- Citrulina, [9](#), [192](#)
- Clonación
 - de ADN en células, [270-272](#), [273f](#)
 - de grandes fragmentos de ADN, sistema de vectores, [273c](#)
- Clopidogrel, [603](#)
- Cloro, [85](#)
 - transporte, [432](#)
- Coactivadores, [307](#)
- Coagulación, [603-610](#), [605t](#), *Véase también Sangre*
 - intravascular diseminada (CID), [603](#)
- Cobre, [88](#)
 - déficit, [88-89](#), [102c](#)
 - exceso, [89](#)

metabolismo, [89f](#)

Cocaína, [583](#)

Cociente cintura/cadera, [481](#)

Código genético, [289-290](#), [290t](#)

Codón(es), [289](#), [291-292](#), [292t](#)
de terminación, [289](#)

Coeficiente de Hill, [51](#)

Coenzimas, [3](#), *Véanse también* [Acetil-coenzima A \(acetil-CoA\)](#),
[Enzima\(s\)](#)
A (CoA), [83](#)
cofactores, [62-63](#)
funciones, [62-63](#)

Q₁₀, [98](#)
déficit, [101c](#)
transferencia de electrones al complejo III, [101](#), [101f](#)
reducidas, [96-97](#), [98f](#)
síntesis mitocondrial, [96-97](#)
transducción de energía, [96-97](#)

Cofactores, [3](#)

Colágeno, [15c](#), [602](#)
biosíntesis, [247f](#)
distribución, [245t](#)
estructura tridimensional, [244f](#)
formación de entrecruzamientos, [248f](#)
formador de fibrillas, [244](#), [244f](#)

matriz

extracelular (MEC), 243

ósea, 565

modificación postraducciona, 246-248

no fibrilar, 245-246

síntesis, 246-248

tipo IV, 245-246, 244f

tipos, 243

Colecistocinina, 440c, 449-450, 474

Colestano, estructura, 174

Colesteril esterasa, 440c

Colesterol, 27-28, 173-186, 489, 493c

absorción intestinal, 174-175

ácidos biliares, 180-182

biosíntesis, 175-180, 657-658

eliminación, 180-181

esencial para la estructura y la función celular, 173

esterificado, 174-175

estructura, 173, 173f-174f

excreción, 182

fluidez de la membrana, 174

hormonas esteroideas, *Véase* Hormona(s), esteroideas

intracelular, 178, 178t, 179f

regulación de la concentración, 179f

molécula, 174, 176c

precursor de todas las hormonas esteroideas, 182-183

síntesis, 62, 173f-174f, 177f

de novo, 178

Colestiramina, 182

Colina acetiltransferasa, 582

Colipasa, 438

Colon, 409-410, *Véanse también* Intestino, grueso, Tracto gastrointestinal

absorción y secreción de potasio, 432

ácidos grasos de cadena corta, reabsorción, 432

acuaporinas, acción, 432

Compartimentos del agua en el cuerpo, 523-526

Complejo

I (NADH-Q reductasa), 99

inhibición, 107f

II (succinato-Q reductasa), 99

III (citocromo *c* reductasa), 101

inhibición, 107f

IV (citocromo *c* oxidasa), 102, 103f

inhibición, 107, 108f

V (complejo de la ATP sintasa), ejemplo de catálisis rotatoria, 103, 104f

activador de la CDK (CAK), 403c

ciclina-CDK, 403c

de ataque a la membrana, 631

de la esclerosis tuberosa (TSC), 412c

de señalización inductor de muerte (DISC), [407c](#)
de silenciamiento inducido por ARN, [285](#)
enzima-inhibidor (EI), [68](#)
enzima-sustrato (ES), [63-64](#), [68](#)
hierro-azufre, [99c](#), [100f](#)
mayor de histocompatibilidad (MHC), [633-634](#), [634f](#)
piruvato deshidrogenasa, [127-128](#), [170](#)
 ácido lipoico, [129f](#)
 deficiencia, [131c](#), [133c](#)
 mecanismo de acción, [128f](#)
 regulación, [134f](#)
preinicial, [293-294](#)
promotor de la anafase (APC), [403-404](#)
ternario, [293-294](#)

Composición iónica del plasma y el suero, [523c](#), [525f](#)

Concentración

- de cortisol a medianoche, [384](#)
- de iones de hidrógeno, [Véase Equilibrio, ácido-base, pH](#)
- intracelular de Ca²⁺, [348](#)

Condroitín sulfatos, condroitín-6-sulfato, [251f](#)

Conducto colector, [526](#)

Constantes de equilibrio, [94](#)

Contracción muscular

- de baja intensidad y larga duración, [559](#)
- de corta duración y de alta producción de potencia, [558-559](#), [558t](#)

- modelo de deslizamiento de filamentos, [555](#), [556f](#)
- proceso contráctil, [555-557](#)
- Control respiratorio
 - definición, [104-105](#)
 - regulación por retroalimentación, [108](#)
- Coproporfiria hereditaria, [510](#)
- Corea de Huntington, [359](#)
- Correpresores, [307](#)
- Corteza suprarrenal, [183](#)
- Corticoides, [184](#)
- Corticotropina, [379](#)
- Cortisol, [149-150](#), [150t](#)
 - acciones, [380-381](#)
 - biosíntesis, [184](#), [380](#)
 - libre en orina de 24 horas (UFC), [384](#)
 - trastornos de la secreción, [381-385](#)
- «Cortocircuito», [544](#)
- Cósmidos, [273c](#)
- Cotransportador 1 de sodio/glucosa (SGLT-1), [430-431](#)
- Creatina fosfato (creatina-P), [558f](#)
- Creatinina, [9](#), [536](#)
 - sérica, [534-535](#)
 - y urea en suero, [536](#)
- Crecimiento celular, [397-415](#)
- Crisis vasooclusivas, drepanocitosis, [59c](#)

Cristalografía de rayos X, [21](#)

Cromatina, técnica de micromatrices, [327-328](#), [327f](#)

Cromatografía

afinidad, [18](#)

cromatograma, [20f](#)

de fase inversa, [19](#)

filtración en gel, [394f](#)

intercambio

catiónico, [20f](#)

iónico, [18](#), [18f](#)

líquida

de alto rendimiento, [19c](#)

ligada a espectrometría de masas (LC-MS), [597](#)

Cromosoma(s)

ADN compactado, [260-261](#)

artificiales

bacterianos, [273c](#)

de levaduras, [273c](#)

empaquetado, [261f](#)

Filadelfia, [410](#)

C-terminal (carboxilo terminal), [12-13](#)

Cuerpo(s)

cetónicos, [142](#), [142f-143f](#), [143c](#), [451-452](#)

en la orina, [465](#)

de Heinz, [622-623](#)

lúteo, [388-389](#)

D

Daño oxidativo, [266f](#), [618-619](#)

D-aspartato, [421](#)

Defectos del tubo neural, [80-81](#)

Deficiencia

central de neurotransmisores, [364c](#)

de 21-hidroxilasa, [382-383](#)

de antitrombina, [610c](#)

de fibrinógeno, [603](#)

de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, [122c](#)

de lactasa, [437c](#)

de tiamina, [128](#)

Déficit

de GPIb-IX (síndrome de Bernard-Soulier), [603](#)

de lipoproteína lipasa, [496c](#), [503](#), [659-660](#)

de sulfito oxidasa, [15](#)

de yodo, [377](#)

familiar de lipoproteína lipasa (LPLD), [496c](#), [659-660](#)

Degeneración macular

combinada subaguda, [82](#)

senil (DMS), [286c](#)

Dehidroepiandrosterona (DHEA), [386](#)

Demencia

déficit de niacina, [79-80](#)
relacionada con el SIDA, [359](#)

Depresión, enfermedad de neurotransmisores aminérgicos, [362c](#)

Dermatitis, déficit de niacina, [79-80](#)

Desacoplantes, [105](#), [106f](#)

Desaminación oxidativa, [189](#)

Desfase de lectura, [276-277](#)

Deshidratación, [532c](#), [533-534](#)

Deshidratasa, [189](#)

7-deshidrocolesterol, [568-570](#)
reductasa, defecto, [184c](#)

Desmosina, [248](#)

Desnaturalizantes, [14](#)

11-desoxicorticosterona, [382-383](#)

Desoxinucleotidil transferasa (TdT), [408c-409c](#)

Desoxirribonucleótidos, formación, [211f](#)

Desoxi-TMP, [211](#)

Despolarización, [356-357](#), [581](#)

Despurinación, ADN, [265](#)

Desyodación, [374](#)

Dextrina α -límite, [436c](#)

Diabetes
gestacional, [456](#)
insípida, [531](#)
juvenil de inicio en la madurez (MODY), [457c](#)

mellitus, [456-461](#)

cardiopatía isquémica, [459c](#)

clasificación, [456t](#)

complicaciones

microvasculares, [460](#)

vasculares, [461f](#)

tardías, [459-461](#)

criterios diagnósticos, [651t](#)

diagnóstico y monitorización de los pacientes, [462-465](#), [463t](#)

dislipidemia, [495c](#)

enfermedad cardiovascular, [459](#)

hiperglucemia, [456](#)

hipoglucemia, [461-462](#), [462f](#)

juvenil de inicio en la madurez (MODY), [457c](#)

medición de la glucosa sanguínea, [72](#)

metabolismo, [458-459](#), [458f](#)

seguimiento de los pacientes con regularidad, [465c](#)

sobrecarga de hierro, [616c](#)

tipo 1, [456](#), [457t](#)

tipo 2, [457](#), [457t](#)

cetoacidosis, [457](#)

factores de riesgo, [457](#)

obesidad, [460f](#)

tratamiento, [465-467](#)

secundaria, [456](#)

Diacilglicerol (DAG), [231](#), [350](#), [565](#)

aciltransferasa (DGAT), [169](#)

4'-6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI), [408c-409c](#)

Diana mecánica de la rapamicina (mTor), [401](#)

Diarrea

déficit de niacina, [79-80](#)

«del viajero», [344c](#)

inflamatoria, [437c](#)

malabsorción, [441c](#)

pérdidas hidroelectrolíticas, [430c](#)

tipos, [437c](#)

Dicer, [285](#)

Dieta, [471-488](#)

ácidos grasos esenciales, [168-169](#)

equilibrada, [473](#)

Diferencia aniónica, [523](#)

Digestión, [429](#), *Véase también* Tracto gastrointestinal

componentes, [432-434](#)

enzimas, [70](#), [434](#)

hidratos de carbono, [434-437](#)

lípidos, [437-440](#)

proceso multiorgánico, [433f](#)

proteínas, [440](#), [441f](#)

serie de procesos secuenciales, [433](#)

zimógenos, [434](#)

Dihidrolipoil

deshidrogenasa, 128

transacetilasa, 128

Dihidroorotasa, 209

Dihidrotestoterona (DHT), 386

Dihidroxiacetona, 25

fosfato, 169

Diisopropilfluorofosfato, 67

Dímero de timina, 265f

Dímero-D de fibrina, 610c

Dineína, 580

Dióxido de carbono (CO₂), 4, 54

presión parcial, 543t

Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 234c

Dipiridamol, 603

Disacáridos, 27, 29f

digestión, 434

Disbetalipoproteinemia familiar, 503

Discos intercalados, 557

Disfunción eréctil, 347

Disgenesia gonadal en el varón, 387

Dislipidemia, 495c, 501-503, *Véase también* Metabolismo, de las lipoproteínas

clasificación, 502t

determinadas genéticamente, 502t

diagnóstico, [498f](#)
familiar, [492](#)
principios del tratamiento, [504-505](#)

Disposición escalonada en cuadrantes, [244](#)

Distribución gaussiana, [647](#)

Distrofias musculares, [250c](#), [552c](#)

Disulfiram, [69](#)

Ditiotreitol, [10](#)

Diuréticos, [528c](#)
de asa, [528](#)
tiazídicos, [528](#)

Diyodotirosina (DIT), [374](#)

Doble hélice, [258](#)

Dolicoles, [223-225](#)

Dominio de muerte asociado al Fas (FADD), [407c](#)

Donantes universales, [238-239](#)

Dopa descarboxilasa, [363-364](#)

Dopamina, [362-363](#), [393](#), [583](#)
 β -hidroxilasa, [583](#)
receptores de serotonina, [365c](#)
tracto nigroestriado, [363f](#)
transportador, [364c](#)

Drepanocitosis (anemia falciforme), [58](#)
anemia, [290c](#)
crisis vasooclusivas, [59c](#)

Drosha, [285](#)

DT1 en gemelos monocigóticos, [456](#)

Duodeno, emulsión lipídica, [437-438](#)

E

Ecuación

de Henderson-Hasselbalch, [539-540](#)

pK_a , [10](#)

de Michaelis-Menten, [63-65](#)

Edema, [529c](#)

cerebral, [56](#)

Edrofonio, [366c](#)

Educación tímica, [636](#)

Efecto

Bohr, [53-54](#)

térmico de los alimentos, [477](#)

Wolff-Chaikoff, [377](#)

Eicosanoides, [168-169](#), [351](#), [351f](#)

Eje

hipotalámico-hipofisario- gonadal, [385-389](#), [386f](#)

hipotalámico-hipofisario- suprarrenal, [379-385](#)

hipotalámico-hipofisario- tiroideo, [374-379](#)

Ejercicio

biogénesis mitocondrial, [96c](#)

de contracción, metabolismo energético, [660](#)

físico, efecto sobre el músculo, [561-562](#)

Elastasa, [63f](#), [67](#), [440](#)

Elastina, [248](#), [249f](#)

Electroforesis, [18](#)

bidimensional en gel (2D-PAGE), [19](#), [20f](#), [330-331](#)

diferencial en gel (DIGE), [21](#)

en gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE), [18](#), [19f](#)

Electrones

inhibidores del sistema de transporte, [106-107](#)

transferencia del NADH a las mitocondrias, [99-102](#), [99f](#)

transporte, [4](#)

Elemento(s)

de respuesta

antioxidante (ERA), [620c](#)

hormonal (HRE), [308-309](#)

reguladores de los esteroides (SRE), [163](#)

Embarazo, [80-81](#), [479](#)

diabetes mellitus, criterios diagnósticos, [651t](#)

Embolia, [599](#)

Enantiómeros, [8f](#)

Encefalopatía

de Wernicke-Korsakoff, [583](#)

psicosis, [79](#)

espongiforme, [22](#)

por amoníaco, [194c](#)

por glicina, [361c](#)

Endocannabinoides, [474-475](#)

Endocrinología, *Véase también* [Hormona\(s\)](#)

bioquímica, [658-659](#)

determinación analítica, [371-372](#)

eje

de la hormona del crecimiento, [390-393](#)

de la prolactina, [393](#)

hipotalámico-hipofisario- gonadal, [385-389](#), [386f](#)

hipotalámico-hipofisario- suprarrenal, [379-385](#)

hipotalámico-hipofisario- tiroideo, [374-379](#)

factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), [391](#)

órganos endocrinos no clásicos, [395c](#)

testosterona, [386-387](#), [387f](#)

trastornos clínicos de la secreción de GH, [392-393](#)

Endocrinopatía autoinmunitaria, [372](#)

Endopeptidasas, [440](#)

Endorfinas, [367](#), [379](#)

Endosacaridasas, [434](#)

Endostio, [589-590](#)

Endotelio vascular, [498-499](#)

Energía, *Véase también* [Metabolismo](#)

adenosina trifosfato, [4](#), [95-96](#)

aminoácidos, [189-190](#)

formas de almacenamiento, [188t](#)
gasto, [477-478](#), [478t](#)
libre, [94](#), [125](#)
oxidación como fuente, [93-94](#)
producción a partir de glucosa y palmitato, [140t](#)
promedio de los requisitos diarios, [479t](#)
regulación
 del almacenamiento de sustratos, [167c](#)
 del equilibrio energético a través de la dieta, [475-477](#)
rendimiento del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, [133-134](#)
transducción, [96-97](#), [97f](#)

Enfermedad(es)

atópicas, [643c](#)
autoinmunitarias, [409c](#), [636](#), [641](#)
 diabetes tipo 1, [456](#)
cardiovascular, *Véase también* [Infarto de miocardio](#)
 aterosclerótica (ECVA), [489](#)
 diabetes, [459](#)
 miocardiopatía, sobrecarga de hierro, [616c](#)
 receptores de angiotensina, [529](#)
 suplementos vitamínicos, [84](#)
celíaca, [438c](#)
colestásica, [516](#)
de almacenamiento lisosomal, [237](#), [238t](#), [409c](#)
de Alzheimer, [366](#), [406-407](#), [423c](#), [492](#), [583](#)

de Andersen, [153t](#)
de células de inclusión, [228c](#)
de Cori, [153t](#)
de Creutzfeldt-Jakob, [22c](#)
de Cushing, [383](#)
de Fabry, [237c-238c](#), [238t](#)
de Gaucher, [237c](#), [238t](#)
de Graves, [376-377](#)
de Hartnup, [441c](#)
de Hers, [153t](#)
de hígado graso no alcohólico (EHGNA), [412c](#), [476c](#)
de Huntington, [406-407](#)
de Keshan, [89](#)
de Krabbe, [238t](#)
de la orina
 de jarabe de arce, [200](#)
 oscura, [200](#)
de McArdle, [152c](#), [153t](#)
de ojos de pez, [503](#)
de Paget del hueso, [574](#)
de Parkinson, [194c](#), [359](#), [406-407](#), [583](#)
 familiar, [409c](#)
de Pompe, [153t](#)
de Refsum, [141](#)
de Tangier, [503](#)

de Tay-Sachs, [237c](#), [238t](#)

de Von Gierke, [150c](#), [153t](#)

de von Willebrand, [601t](#), [602-603](#)

de Wilson, [89](#), [519](#), [593c](#)

gastrointestinal, [90](#)

hemorrágica del recién nacido, [77](#)

hepática, [607](#)

 cáncer, [519](#)

 características clínicas, [508f](#)

 células del parénquima y sus alteraciones, [508t](#)

 clasificación, [516-518](#)

 enfermedad

 colestásica, [516](#)

 hepatocelular, [516](#)

 genómica, [519-520](#)

 ictericia, *Véase* [Ictericia](#)

hepatocelular, [516](#)

mitocondriales, [423](#)

neurodegenerativas, [409c](#)

 estrés oxidativo, [423c](#)

Enfisema, [619c](#)

Enlace(s)

 disulfuro, [10](#), [14](#)

 N-glucosídicos, [215](#), [219c](#)

 O-glucosídicos, [215](#)

peptídico, estructura, [13f](#)

Enolasa, inhibición por fluoruro, [116c](#)

eNOS

constitutiva, [602c](#)

inducible, [602c](#)

Ensayo

de Benedict, [28c](#)

de Fehling, [28c](#)

Enterocitos, [430](#)

Enterotoxina termolábil, [344c](#)

Entrenamiento

de fuerza, [562](#)

de resistencia, [561-562](#)

Envejecimiento, [4](#), [417-428](#)

antioxidantes, [425](#)

biomarcadores, [423c](#)

curva de supervivencia e índice de mortalidad, [418f](#)

definición, [417](#)

intervenciones antienvjecimiento, [425-426](#)

límite de Hayflick, [417](#)

modelos

genéticos del aumento de la esperanza de vida, [423-424](#)

matemáticos, [418](#)

replicación en la senectud, [417](#)

restricción calórica, [425-426](#), [425f-427f](#), [426c](#)

sistema circulatorio, [423c](#)

telómeros, [424c](#)

teorías, [419-423](#), [420f](#)

biológicas, [419-420](#)

de los radicales libres, [420-422](#)

mitocondriales, [422-423](#), [424c](#)

químicas, [419-420](#)

Envenenamiento por amanitina, [279c](#)

Enzima(s), [2f](#), [61-74](#), *Véase también* [Coenzimas](#)

cinética, [63-66](#), [66f](#)

clasificación, [62](#), [62t](#)

convertidora de la angiotensina (ECA), [68c](#)

cooperatividad positiva y negativa, [70](#)

de restricción, [268-269](#)

de señalización, [341](#)

definición de actividad enzimática, [61-62](#)

desramificante, [149](#)

determinación

de la actividad en muestras clínicas, [66c](#)

de la K_m , [65-66](#)

de la $V_{máx}$, [65-66](#)

diagnóstico clínico, [64t](#)

digestión, [434](#)

digestivas, activación proteolítica, [70](#)

ecuación de Michaelis-Menten, [63-65](#)

- efecto del pH, [61](#)
- especificidad
 - de reacción, [62](#)
 - de sustrato, [62](#)
- estereoespecificidad, [132c](#)
- inhibición
 - competitiva, [68f](#)
 - irreversible por fármacos y venenos, [69](#)
- inhibidores
 - competitivos, [67](#)
 - no competitivos, [69](#)
- lisosomales, [407](#)
- málica, [134](#)
- mecanismo de acción, [66-67](#)
- pancreáticas, [437-438](#)
- proteolíticas, [440](#)
- regulación
 - alostérica, [70, 71f](#)
 - de la actividad, [70](#)
- ribozimas, [282c](#)
- unidad internacional (UI), [61-62](#)
- vías metabólicas, regulación alostérica de las enzimas que catalizan los pasos limitantes, [70](#)

Epac, [346-347](#)

Epidermólisis ampollosa, [250c](#)

Epilepsia, [584](#)

neonatal, [367c](#)

Epinefrina, [Véase Adrenalina](#)

Epitelio, transporte activo de aminoácidos, [441c](#)

Equilibrio

ácido-base, [539-549](#), [540f](#)

alteraciones respiratorias y metabólicas, [548c](#)

bicarbonato, control renal, [545](#)

componentes respiratorio y metabólico, [539-542](#)

control de la frecuencia respiratoria, [543f](#)

ecuación de Henderson- Hasselbalch, [539-540](#)

«gasometría», [542c](#)

interrelación de los componentes respiratorio y metabólico, [541](#)

pulmones, intercambio gaseoso, [543-545](#)

relevancia clínica, [539](#)

sistemas tampón, [539-542](#)

tamponamiento intracelular, [542](#)

valoración de laboratorio, [542c](#)

del nitrógeno, [481](#)

Equivalente metabólico (MET), [93-94](#), [478](#)

Ergosterol, [568-570](#)

Eritrocitos (glóbulos rojos), [111-112](#), [589-590](#)

anemia falciforme (drepanocitosis), [58](#)

bicarbonato, [541](#)

control del dióxido de carbono, [544-545](#), [544f](#)

- defensas antioxidantes, [624c](#)
- equilibrio ácido-base, [539](#)
- formación, [591f](#)
- hierro, [86-87](#)
- metabolismo anaerobio de los hidratos de carbono, [111-123](#)
- regulación de la glucólisis, [117-118](#)
- utilización de glucosa, [112c](#)

ERK-MAPK, [400f](#)

Errores innatos del metabolismo, [198-199](#)

Esclerosis múltiple, [577](#), [581](#)

Escorbuto, [15](#), [83](#)

Escualeno, [176](#), [177f](#)

E-selectina, [224c](#)

Esenciales, aminoácidos, [197-198](#)

Esfingolípidos, [31-32](#), [231](#), [234-237](#)

- estructura y biosíntesis, [234-235](#)

Esfingomielina, [235-236](#), [235f](#)

Esfingosina

- biosíntesis, [234-235](#)
- estructura, [235f](#)

Esófago, [432](#)

Espacio muerto fisiológico, [544](#)

Especies reactivas

- del nitrógeno (RNS), [617-618](#)
- del oxígeno (ROS), [420](#), [615](#), [616f](#)

- defensas enzimáticas contra, [621f](#)
- efectos beneficiosos, [623](#)
- estrés oxidativo, [616-617](#)
- estructura, [616f](#)
- formación, [617f](#)
- generación y liberación durante la fagocitosis, [624f](#)

Espectrina, [33](#)

Espectrometría de masas, [372](#)

- cromatografía de gases ligada a (GC-MS), [597](#)
- cuantitativa, [332-334](#), [334f](#)
- espectrómetro de masas en tándem, [332](#), [333f](#)
- identificación de proteínas, [19-21](#), [331-332](#), [332f](#)
- métodos de cuantificación sin marcaje, [333-334](#)

Esperanza de vida, [423-424](#)

Espermidina, [260](#)

Espermina, [260](#)

Espironolactona, [527-528](#)

Esplíceosoma, [283](#), [283t](#)

Esquelético, músculo, [553t](#), [556f](#)

Esquizofrenia, [362-363](#), [583](#)

Estado(s)

- de alimentación, [450](#)
 - lipoproteínas, [493](#), [494f](#)
 - metabolismo, [452f](#)
- de inmunodeficiencia, [627](#)

postabsortivo, 149, 450
 metabolismo, 453f

Estatinas, 180, 180c, 504-505

Estearoil-CoA (C₁₈), 168

Esteatorrea, 441c

Esteatosis hepática, 514f

Estereoquímica, aminoácidos, 7

Esteroides, 27-28, *Véase también* Hormona(s), esteroideas
 biosíntesis, 657-658

Esteroidogénesis, 183-184

Esteroles vegetales, 177-178

Estilo de vida y obesidad, 171c

Estímulo hipóxico, 543, 543f

Estómago
 digestión proteica, 440
 función digestiva, 433c
 secreción de electrolitos, 430

Estradiol, 387-388

Estrés
 biomarcadores, 423c
 del RE, 297
 hiperglucemia inducida por, 455c
 inflamación, 615-625
 oxidativo
 respuesta

metabólica, [452-454](#), [455c](#)
resistencia a la insulina, [454](#)

Estrías grasas, [500](#)

Estrógenos, [184](#), [388-389](#)

Estructura

cuaternaria de las proteínas, [14-15](#)

del ácido fólico, [212f](#)

en anillo

de furanosa, [26](#)

de piranosa, [26](#)

en «escobillón», [252](#)

en hoja de trébol, [276](#), [277f](#)

secundaria de las proteínas, [13](#), [16f](#)

motivos, [14f](#)

terciaria de las proteínas, [14](#), [16f](#)

Estudio(s)

cardiovascular prospectivo de Münster (PROCAM), [497](#)

de asociación de genoma completo (GWAS), [324](#)

del transcriptoma, [319](#)

Framingham, [497](#)

Eucariotas, [276-278](#)

ciclo celular, [261-262](#)

replicación del ADN, [261-262](#)

Eucromatina, [310-311](#)

Evaluación del riesgo coronario sistemático (SCORE), [497](#)

Evolución clonal, [410c](#)
Excitotoxicidad, [359-360](#)
Excreción urinaria de nitrógeno, [192t](#)
Exopeptidasas, [440](#)
Ezetimiba, [174-175](#), [505](#)

F

Factor(es)

activador

de la transcripción (ATF), [346](#)

de las plaquetas (PAF), [31c](#), [602](#)

de proteasa apoptótica 1 (APAF1), [407c](#)

asociados al receptor de TNF (TRAF), [567](#)

de crecimiento, *Véase también* [Citocinas](#)

de fibroblastos (FGF), [566](#)

de fibroblastos 23 (FGF23), [573-574](#)

del endotelio vascular (VEGF), [170-171](#), [286c](#)

derivado de las plaquetas (PDGF), [398](#), [500](#)

estimulación de la señalización mTOR, [401f](#)

mitogénesis, [402-404](#)

receptores, activación, [399f](#)

regulación de la proliferación y el crecimiento celular, [398-402](#)

similar a la insulina

de tipo 1 (IGF-1), [391](#), [500](#)

de tipo 2 (IGF-2), [392c](#)

transformante α (TGF- α), 399

de intercambio de nucleótido de guanina (SOS), 342

de la coagulación, 77, 508, 599-600, 605-606, 605t, 606f
I-XIII, 605-606

de necrosis tumoral (TNF), 631

de necrosis tumoral α (TNF- α), 170-171, 454, 475, 499, 594-595, 631

de transcripción, 339-341

de la familia *forkhead* (FOXO), 451

expresión génica, 306-308

NF κ B, 460

que pertenecen a la familia *forkhead box O* (FOXO), 446

regulados por esteroides, 179f

del complemento, 508-509

estimulantes de colonias, 630

de granulocitos-macrófagos, 499

de monocitos 1 (MCSF-1), 499

genéticos

aumento de la esperanza de vida, modelos genéticos, 423-424

mutaciones del gen de la fibrilina, 249c

intrínseco (FI), 81, 433c

relajante derivado del endotelio (EDRF), 55-56, 499, 601, *Véase también Óxido nítrico (NO)*

tisular, 500

FAD (flavina adenina dinucleótido), 79, 96

grupo prostético, 99

FADH (flavina adenina mononucleótido reducido), [4](#)

Fagocitosis, [31-32](#), [624f](#), [628](#)

Fagoforo, [407](#)

Fallo gonadal, [386](#)

Familia

de genes inhibidores de la apoptosis (IAP), [405](#)

de las proteína cinasas C (PKC), [350](#), [399](#)

superfamilia, [350t](#)

Src de las PTK, [399](#)

Farmacogenómica, [515](#)

Fármacos

antidiabéticos, [466-467](#)

antitrombóticos, [77-78](#), [599](#)

Farnesil pirofosfato, [175](#), [176f](#)

Fase de síntesis (S), [397-398](#)

Fase G0, [397-398](#)

Fase G1, [397-398](#)

Fase G2, [397-398](#)

Fenilalanina, [8-9](#), [66-67](#)

degradación, [199f](#)

Fenilcetonuria, [199-200](#)

Feniletanolamina- *N*-metiltransferasa, [583](#)

Feocromocitoma, [363c](#), [530](#), [584](#)

Fermentación, glucólisis, [117](#)

Ferritina, [592](#)

Ferropénica, anemia, [99c](#)

Fibra, [471](#)

Fibratos, [505](#)

Fibrilina, mutaciones del gen, [249c](#)

Fibrina, [600-601](#)

Fibrinógeno, [604c](#)

Fibrinólisis, [610-612](#)

Fibronectina, [248-250](#)

Fibrosis quística, [432c](#)

Fiebre glandular, alteración de las pruebas funcionales hepáticas, [660](#)

Fijación hiperinsulinémica euglucémica, [448c](#)

Filoquinona, [77](#)

Filtración en gel (tamizado molecular), [17-18](#)

Flaqueza, [485](#)

Flavina

- adenina dinucleótido (FAD), [4](#)

- mononucleótido (FMN), [79](#), [96](#)

 - grupos prostéticos, [99](#)

Fluidez de la membrana, [174](#)

Flujo

- iónico, cambios a través de las membranas celulares, [355-356](#)

- sanguíneo renal, exceso de agua, [533-534](#)

Flúor, [86](#), [116c](#)

Fluoroacetato, toxicidad, [130f](#), [131c](#)

Fluorodesoxiuridilato (FdUMP), [211c](#)

Fluorofosfatos, [72](#)

Fluorouracilo, [211c](#)

Fondo o resistencia, [559](#)

Forma celular de una proteína priónica (PrPC), [22](#)

Formaldehído, [25-26](#)

Fosfatasas, [153](#)

- alcalina, [516](#), [574](#)
- y homólogo TENsin (PTEN), supresor tumoral, [412-413](#)

Fosfatidilcolina, [31](#), [231-232](#), [232f](#), [350](#)

Fosfatidiletanolamina (PE), [31](#), [231-232](#), [350](#)

Fosfatidilinositol

- 3,4,5-trisfosfato (PIP₃), [342](#)
- 4,5-bisfosfato (PIP₂), [347](#), [349f](#)

Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), [567](#)

Fosfatidilserina, [31-32](#)

Fosfato, [86](#)

- de alta energía, [96-97](#)
- de piridoxal, [189f](#)
- deficiencia, [367c](#)
- fructosa-6-fosfato, [112-113](#)
- glucosa-6-fosfato, [112](#)
- tampones intracelulares, [542](#), [542f](#)
- vía de las pentosas fosfato, [119-122](#)

Fosfodiesterasas, [153](#), [347](#)

- del GMPc (PDE), [343](#)

Fosfoenolpiruvato carboxicina (PEPCK), 132

Fosfofructocinasa-1 (PFK-1), 117-118

regulación alostérica, 118*f*

Fosfoglicerato cinasa (PGK), 114-115

Fosfoglucomutasa, 148

Fosfolipasa, 347-348, 350*f*, 351

A₂ (PLA₂), 343

C (PLC), 234, 234*f*, 343, 565

C- γ (PLC- γ), 399

Fosfolípidos, 31, 32*t*, 231-233, 489

función surfactante, 234*c*

interconversión, 233*f*

recambio, 234

Fosfoproteína, 153

Fosforilación

a nivel del sustrato, 114-115

inhibición por el arseniato, 116*c*

producción de ATP a partir de otro compuesto de fosfato de alta energía, 114-115

de enzimas controlada por el glucagón, 450*f*

de la tirosina en las proteínas, 156

modificación postraducciona, 329*c*

oxidativa, 4

mecanismo, 96, 97*f*

regulación, 108-109

mediante modificación covalente, 108

Fosforilasa, 149, 347

Fosfotirosina fosfatasas (PTPasas), 399

Fragmento(s)

constante o porción Fc, 635

de Okazaki, 262, 263f

de unión al antígeno (Fab), 635

Fructocinasa, 221f

Fructosa, 26f, 28, 219

digestión, 437

intolerancia hereditaria, 222c

metabolismo, 220-221

representaciones lineales y cíclicas, 27f

Fructosa-2,6-bisfosfato, 160-161

Fructosa-6-fosfato, 112-113

Frutas y vegetales, mejores fuentes de vitaminas, 85

Fumarasa, 133

Función renal, 533c

diabetes, 535c

electrolitos séricos y marcadores, 648t

evaluación, 560c

G

Gal-1-P uridil transferasa, 220

Galactocinasa, 220

Galactorrea, [393](#)

Galactosa, [25](#), [26f](#), [28](#), [219](#)
digestión, [436](#)
interconversiones, [220f](#)
metabolismo, [219-220](#)

Galactosemia, [28](#), [222c](#)

Gammaglobulina, [641](#)

Ganglios de las raíces dorsales, [578](#)

Gangliósidos
elongación, reacciones de transferasas, [236f](#)
estructura y nomenclatura, [236-237](#), [237f](#)
recambio, vía lisosomal, [238f](#)
receptor para la toxina del cólera, [240c](#)

Gases nerviosos, [366](#)

Gasometría, [648t](#)

Gastrina, [433c](#)

Gen(es), [390](#), *Véanse también* ADN (ácido desoxirribonucleico), ARN (ácido ribonucleico), Genómica, Proteómica, Transcripción, génica
APOB, edición del ARN, [314f](#)
Bcl-2, [406](#)
bialélicos, [314](#), [316t](#)
codificantes, mutaciones, [58-59](#)
de la 5,10- metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), [80](#)
expresión génica
abordajes alternativos a la regulación génica en el ser humano, [310-314](#)

activación preferencial del alelo de un gen, 314

bialélicos, 314, 316*t*

codificadores de proteínas en el ser humano, 325-326

eficiencia y especificidad, 305, 305*f*

elementos de respuesta, 306

mecanismos, 303-308

metabolómica, 335-337

motivo de dedos de zinc, 309, 309*f*

mutaciones, 324-326

potenciadores, 305-306

procesos, 303

promotores, 304-305

- acceso, 310-311
- alternativos, 305

regulación, 303-317, 307*f*

- epigenética, 312*c*
- glucocorticoides, 309*f*
- metilación del ADN, 311-312
- y receptores de esteroides, 308-310, 310*c*, 310*f*

requisitos y opciones de control, 304*t*

transcriptómica, 324-326

humanos, 1*f*

receptor alfa de la hormona tiroidea (THRA), 376

relacionado con la autofagia (ATG), 407

supresores de tumores, 397

Genitales ambiguos, [185c](#)

Genoma, [2f](#), [4](#)

ADN, [259-260](#)

guardián, p53, [404](#), [412](#)

humano, [2f](#), [4](#)

mitocondrial, [96](#)

Proyecto Genoma Humano, [320c](#)

Genómica, [320-328](#), [320f](#), *Véanse también* Gen(es), expresión génica, [Mutaciones](#)

cambios epigenéticos, rasgos hereditarios, [324](#)

cariotipado, [320-322](#)

cromatina, tecnología de micromatrices, [327-328](#)

enfermedad hepática, [519-520](#)

estudio de la transcripción génica mediante micromatrices de ADN y secuenciación de ARN, [326-327](#)

hibridación fluorescente *in situ* (FISH), [320-322](#)

reacción en cadena de la polimerasa, [322f](#)

técnica «ChIP-on-chip», [327-328](#), [328f](#)

Geranil pirofosfato, [175](#)

Ghrelin, [390](#), [474](#)

Glándula(s)

salivales, secreción de electrolitos, [430](#)

suprarrenal, anatomía y bioquímica, [379](#), [380f](#)

Glaucoma, [366](#)

Gliceraldehído, [25](#)

Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), [114](#), [115f](#)

Glicerofosfolípidos

síntesis, [231](#)

vía

de novo, [231-233](#), [232f](#)

de remodelación, [233-234](#)

Glicerol, [30](#), [169](#), [443](#)

gluconeogénesis a partir de, [158-160](#), [451](#)

Glicerol-3-fosfato, [99](#), [169](#)

Glicina, [13](#), [361](#)

encefalopatía, [361c](#)

receptor, [361](#)

Glitazares, [467](#)

Globinas, características, [47-53](#)

Globulina de unión

al cortisol (CBG), [380](#)

de las hormonas sexuales (SHBG), [386-387](#)

Glóbulos

blancos (leucocitos), [589-590](#)

rojos, *Véase* [Eritrocitos \(glóbulos rojos\)](#)

Glomerulonefritis, [596c](#)

Glucagón, [150](#), [150t](#)

AMPC, segundo mensajero, [344-345](#)

ciclo alimentación-ayuno, [450-454](#)

efecto(s)

en el hígado, [448-449](#), [449t](#)

- metabólicos, [449f](#)
- mecanismo de acción, [150-153](#)
- metabolismo energético, [444](#)
- regulación del metabolismo lipídico, [144f](#)
- respuesta hormonal, [153t](#)

Glucanos, [28c](#)

Glucemia, [Véase Glucosa](#)

Glucocinasa, [65c](#), [65f](#), [148](#)

Glucoconjugados, [4](#), [25](#)

Glucocorticoides, [184](#)

- cortisol, [150](#)
- regulación de la expresión génica, [309f](#)

Glucogénesis, [147](#)

- contrarregulada por la proteína cinasa A, [153](#)
- regulación, [156](#)
- vía, a partir de la glucosa sanguínea, [148-149](#), [149f](#)

Glucogénicos, aminoácidos, [158](#)

Glucogenina, [147-148](#), [217](#)

Glucógeno

- almacenamiento de glucosa, [443](#)
- concentración muscular, [559](#)
- digestión, [434](#)
- enzima ramificante, [148](#)
- estructura, [147-148](#), [148f](#)
- fosforilasa, [149](#)

glucogenosis, 153, 153*t*

hepático, movilización por la adrenalina, 153-154

sintasa, 148-149, 156*c*

síntesis, 4

uso en el metabolismo energético, 147

Glucogenólisis, 4, 147

activación, 154*f*

contrarregulada por la proteína cinasa A, 153

muscular, 154-156

regulación hormonal, 149-150, 150*t*

vías, 149, 149*f*

Glucolípidos, 26-27

defectos en la degradación, 237

lugares de unión para bacterias y toxinas bacterianas, 239*c*

reacciones de transferasas para la elongación, 236, 236*f*

Glucólisis, 111

aerobia, 111

anaerobia, 111

características de las enzimas reguladoras, 118-119

caries dental, 117*c*

células tumorales, 118*c*

fase

de división, 113-114, 114*f*

de inversión, 112-113, 114*f*

de rendimiento, 114-116, 115*f*

fermentación, [117](#)

fosfofructocinasa, [449f](#)

interacciones con otras vías metabólicas, [113f](#)

levadura, [117f](#)

metabolismo, [4](#)

proceso, [112](#)

regulación en el eritrocito, [117-118](#), [118t](#)

Glucómetros, [72](#)

Gluconeogénesis, [4](#), [147](#), [157-161](#), [157c](#), [443](#)

a partir de los aminoácidos y del glicerol, [158-160](#)

a partir del lactato, [158](#)

en el ayuno y la inanición, [141-142](#)

fosfofructocinasa, regulación, [449f](#)

movilización de los lípidos, [143](#)

regulación, [160-161](#), [160f](#)

sustratos, [451](#)

vía, [159f](#)

Glucoproteínas, [26-27](#), [215-230](#), *Véase también* Hidratos, de carbono, [complejos](#)

cadena de oligosacáridos, [226-229](#)

de la mucina, relaciones entre estructura y función, [218-219](#)

deficiencias, [228c](#)

estructura, [216f](#), [218](#)

función de los carbohidratos, [216t](#)

inhibidores, [227c](#)

mucina, relaciones entre estructura y función, [218-219](#)

Glucosa, [25](#), [26f](#), [169](#), [219](#)

- ácidos grasos, [158-160](#)
- almacenamiento en forma de glucógeno, [443](#)
- ciclación, [25-27](#)
- ciclo glucosa-alanina, [451](#), [453f](#)
- concentración, [444](#)
- conversión
 - de los aminoácidos, [443](#)
 - en lactato, [112f](#)
- deshidrogenasa (GDH), [72](#)
- digestión, [436](#)
- en ayunas, [463](#)
- ensayo de reducción de azúcares, [28c](#)
- estructura, representaciones lineales y cíclicas, [27f](#)
- fuentes, [148f](#)
- glucólisis, [112](#)
- hígado, [508](#)
 - célula β , [445](#)
- interconversiones, [220f](#)
- mantenimiento de la concentración sanguínea, [157-158](#)
- medición enzimática, [72](#)
- modificación de proteínas, [460f](#)
- plasmática al azar, [463](#)
- salv guarda de un aporte continuo, [443](#)

utilización en el eritrocito, [112c](#)

vía de la glucogénesis, [148-149](#)

Glucosa-6-fosfato, [112](#)

α -glucosidasas, [436c](#)

Glucosilación, [329c](#)

por enlaces O-, [246](#), [247f](#)

Glucotoxicidad, [448](#)

Glutamato, [359-360](#), [584](#)

carboxilación de residuos, vitamina K, [78f](#)

excitotoxicidad, [359-360](#)

monosódico, [190c](#)

receptor NMDA, [359f](#)

Glutamina, [9](#), [14](#), [158](#)

papel, [190-191](#), [191f](#)

Glutaraldehído, [25-26](#)

Glutación (GSH), [13c](#), [13f](#), [121f](#), [623c](#)

metabolismo de la glucosa, [121-122](#), [122f](#)

reducido, [621](#)

Gonadotropinas

coriónica humana (hCG), [389](#)

embarazo, [389](#)

menopausia, [389](#)

Gota, [207c](#)

hiperuricemia, [207-208](#)

refractaria, [213c](#)

tratamiento con alopurinol, [208f](#)

GPIIb-IIIa, [604c](#)

antagonistas, [603](#)

déficit (trombastenia de Glanzmann), [603](#)

Gradiente electroquímico, [524](#)

Grado superior de ingesta tolerable (UL), [480c](#)

Gráficas

de Eadie-Hofstee, [66](#), [68f](#)

de Gompertz, [418](#), [418f](#)

de Lineweaver-Burk, [66](#), [68f](#)

Granzimas, [639](#)

Grasa(s), [473](#), *Véanse también* [Ácido\(s\)](#), [grasos](#), [Obesidad](#)

definición, [137](#)

digestión, [182](#)

ectópica, [476c](#)

emulsificación previa a la digestión, [437](#)

peso corporal

estilo de vida y obesidad, [171c](#)

regulación de los depósitos, [170-171](#)

subcutánea, [476c](#)

visceral, [476c](#)

Grosor del pliegue cutáneo, [481](#)

GRP78/BiP, [296-297](#)

Grupo(s)

carbonilo proteicos, [420-421](#)

de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares (CRISPR), [312c](#)

hemo

degradación a bilirrubina, [512f](#)

síntesis, [510](#), [511f](#)

variaciones en los citocromos, [102f](#)

vitamina B₁₂, [81](#)

sanguíneo

Lewis, [239](#), [240f](#)

P, [239](#)

Guanilato ciclasa, [366](#)

Guanilil ciclasa, [341](#)

Guanosina

difosfato-manosa (GDP-Man), [221-222](#)

monofosfato cíclico, [366](#)

trifosfatasas (GTPasas), [341](#)

Guía Eatwell, [474](#), [474f](#)

H

Halobacterium halobium, [33](#)

Hambre, [474](#)

HCl, [440](#)

Heces, excreción

de calcio, [570-571](#)

de colesterol, [182](#)

Hélice α , 13

Helicobacter pylori, erradicación, 44c

Hematoencefálica, barrera, *Véase Barrera, hematoencefálica*

Hematopoyesis, 589-590, 590f

Hemocromatosis, 87c, 519

hereditaria, 657

Hemofilia, 71c, 599

clásica, 607c

Hemoglobina (Hb), 47

curvas de saturación de oxígeno, 50f

desoxigenada y oxigenada, enlaces no covalentes, 52f

glucosilada (HbA_{1c}), 459-460, 464, 464c-465c, 464f

medición con el método tradicional (DCCT) y con el método de referencia más moderno (IFCC), 652t

unidades de medida, 464t

hemoglobinas artificiales, 55c

interacción(es)

con el óxido nítrico, 55-56

con el oxígeno, 51-53

libre, 592c

modulación alostérica de la afinidad por el oxígeno, 53-55, 53f

separación de variantes y mutantes, 57c, 57f

tetrámero de cuatro subunidades de globina, 51f

variantes, 56-57

Hemoglobinopatías

anemia falciforme (drepanocitosis), [58](#)
clasificación y ejemplos, [52t](#)
diagnóstico, [57c](#)
metahemoglobinemia, [58c](#)
mutaciones causantes, [58](#)

Hemoglobinuria paroxística nocturna, [235c](#)

Hemograma completo, [59c](#), [59t](#)

Hemólisis, [592c](#)

Hemopexina, [592c](#)

Hemostasia, [599-601](#), [600f](#), [601t](#)

Heparán sulfato, degradación, [252f](#)

Heparina, [252c](#), [609](#)
de bajo peso molecular (HBPM), [609](#)

Hepatitis, isoenzimas de la lactato deshidrogenasa (LDH), patrones densitométricos, [63f](#)

Hepatocitos, [65](#), [510](#)

Heredabilidad de la diabetes tipo 2, [457](#)

Heterocromatina, [310-311](#)

Heterodúplex, [267](#)

Hexocinasa, [65c](#), [65f](#), [117](#), [148](#), [221f](#)

Hexosas, estructuras, [26f](#)

Hibridación
del ADN
principios, [267-270](#)
fluorescente *in situ* (FISH), [320-322](#)

genómica comparativa, [320-322](#), [321f](#)

sonda-molde, [268f](#)

Hidratos

de carbono, [3-4](#), [25-27](#)

almacenamiento y síntesis, *Véase Almacenamiento, y síntesis de los hidratos de carbono*

azúcares, [25](#)

clasificación, [26t](#)

complejos, [215-230](#)

estructuras y enlaces, [215-219](#), [216f](#)

glucoproteínas, *Véase Glucoproteínas*

interacciones célula-célula, [223f](#), [224c](#)

de la dieta, estructura, [435f](#)

digestión y absorción, [434-437](#), [436f](#)

disacáridos, [27](#), [29f](#)

fructosa, [27f](#)

glucanos, [28c](#)

glucosa. *Véase Glucosa*

hexosas, estructura, [26f](#)

metabolismo, *Véase Metabolismo, de los hidratos de carbono*

anaerobio en el eritrocito, [111-123](#)

no digeridos, producción de ácidos grasos de cadena corta en el intestino a partir de, [438c](#)

oligosacáridos, [27](#)

polisacáridos, [27](#), [29f](#), [436c](#)

de cloral, [584](#)

Hidrógeno, pruebas de aliento, [441c](#)

Hidrolasas, enzimas digestivas, [434](#)

Hidrosolubles, vitaminas, [75](#)

Hidroxiialisina, [246-248](#)

Hidroxiapatita, [565](#)

11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, [381](#)

7 α -hidroxilasa, [182](#)

Hidroxisilina, [215-216](#)

17-hidroxiprogesterona (17-OHP), [185c](#), [657](#)
exceso, [382-383](#)

Hidroxi prolina, [568](#)

Hierro

- concentración, [315c](#), [315f](#)
- contenido del eritrocito, [86-87](#)
- déficit, [87](#), [592](#)
- grupo hemo, [49f](#)
- metabolismo, [87f](#)
 - pruebas relacionadas, [655t](#)
- oxígeno, [86](#)
- regulación de la traducción del ARNm, [315f](#)
- sobrecarga, [616c](#)
- transporte en el plasma, [86](#)

Hígado, *Véase también* [Ácido\(s\), biliares](#)

- acción de la adrenalina, [449](#)
- almacenamiento de hidratos de carbono, [147-162](#)

capacidad metabólica de reserva, [507](#)
cetogénesis, vía metabólica singular, [141-145](#)
eliminación del colesterol, [180-181](#)
estructura, [507](#), [509f](#)
farmacogenómica, [515](#)
función, pruebas bioquímicas, [515-516](#)
glucogenólisis, mecanismo de activación, [154f](#)
gluconeogénesis, [147](#)
hepatotoxicidad farmacológica, [513](#)
lanzadera del malato-aspartato, [101](#)
metabolismo
 de la bilirrubina, [510](#)
 de la glucosa, [508](#)
 de las proteínas, [508-510](#)
 de los ácidos biliares y el colesterol, [510-511](#)
 de los fármacos, [511-513](#)
 de los hidratos de carbono, [508](#)
 del alcohol, [513-515](#)
papel metabólico, [507-521](#), [660](#)
receptores X, [177](#), [181](#)
síntesis
 de proteínas, [508-509](#)
 de triacilgliceroles (triglicéridos), [169-170](#)
 del grupo hemo, [510](#), [511f](#)
trastornos, *Véase* [Enfermedad\(es\), hepática](#)

vía de la glucogénesis, 149

Hiperaldosteronismo, 531c

Hiperamoniemia hereditaria, 195c

Hipercalcemia, 571-572, 572f
de la malignidad (HCM), 572

Hipercolesterolemia, 180c
familiar, 502, 502c-503c

Hipercortisolismo, 383-384

Hiperfunción suprarrenal, 383-385

Hiperglucemia, 456

Hiperlipidemia combinada familiar, 503

Hipernatremia, 534

Hiperoxia, toxicidad, 617c

Hiperparatiroidismo, 345c, 571-572
primario, 569c

Hiperplasia suprarrenal congénita, 185c, 382-383

Hiperpolarización, 356-357

Hiperprolactinemia, 393, 393t

Hipersensibilidad, 31c, 627, 643

Hipertensión, 361c
arterial, 530c
enfermedad cardiovascular, 459

Hipertermia maligna, 557c

Hipertiroidismo, 376-377, 376t, 377c
e hipotiroidismo subclínicos, 379

Hiperventilación, [57c](#)

Hipocalcemia, [571](#), [573](#), [573t](#)

Hipocampo, [359](#)

Hipófisis, [372-374](#), [372f](#)

anterior, [373](#)

eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, [385-389](#), [386f](#)

eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, [379-385](#)

eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, [374-379](#)

posterior, [374](#)

tumores, [392-393](#)

Hipofunción (insuficiencia) suprarrenal, [381-383](#)

Hipoglucemia, [160c](#), [461-462](#), [462c](#), [462f](#)

de tumores que no pertenecen a células de los islotes (NICTH), [392c](#)

hipoinsulinémica, [392c](#)

Hipogonadismo secundario, [386](#)

Hipopotasemia, [466c](#)

Hipotálamo, [372-374](#), [372f](#), [386-387](#), [474-475](#)

núcleos paraventricular y supraóptico, [372-373](#)

Hipótesis

del balanceo, [291-292](#)

quimiosmótica, síntesis de adenosina trifosfato, [102-105](#)

Hipotiroidismo, [377t](#), [378c](#)

congénito, [378](#)

primario, [377-378](#)

secundario, [377-378](#)

Hipotiroxinemia eutiroides, [379](#)

Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT), [204-206](#), [208c](#)

Hipoxia, hipobárica, [56](#)

Hirsutismo, [387](#)

Histamina, [197c](#), [366](#)

receptor en el estómago, [366](#)

Histidina, [10](#), [14](#), [48-49](#)

Histonas, [311](#), [311t](#)

HMG-CoA reductasa, [175](#), [180](#)

Hoja plegada β , [13](#)

Holoenzimas, [62-63](#)

Homeostasis

celular, [397-415](#)

ciclo celular, [397-398](#), [398f](#)

regulación, [402-404](#), [403f](#)

subversión, [412](#)

mitogénesis, [402-404](#)

monitorización de los daños del ADN, [404](#)

muerte celular, [404-407](#)

proteínas tirosina cinasas, papel, [400c](#)

receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), [399-401](#),
[401f](#)

regulación de la proliferación y el crecimiento celular, [398-402](#)

señalización del receptor de citocinas, [401-402](#), [402f](#)

de la glucosa, [443-469](#)

del agua y los electrolitos, [523-537](#), [660](#)

acuaporinas, [531-533](#)

compartimentos de agua en el organismo, [523-526](#)

control hormonal, [444f](#)

distribución, [524f](#)

en una persona adulta, [524f](#)

integración, [531-533](#)

metabolismo, [534f](#)

papel de los riñones, [527-528](#)

péptidos natriuréticos, [530](#)

redistribución causada por los cambios de osmolalidad, [527f](#)

regulación, [527-528](#)

sistema renina-angiotensina, [529](#)

valoración, [536](#)

vasopresina, [531-533](#), [532f](#)

del calcio, [568-571](#), [569f](#)

hidroelectrolítica, [660](#)

Homocistinuria, [15c](#), [82](#), [196c](#)

Homólogo antagonista/citolítico de Bcl-2 (BAK), [407c](#)

Hormona(s), [369-370](#), *Véase también* Endocrinología

acción, principios, [370](#)

adrenocorticotropa (ACTH), [184](#), [367](#), [379](#)

antidiurética (ADH), [374](#), [531](#), *Véase también* Vasopresina

antiinsulina, [448-449](#)

efectos metabólicos, [448-449](#)

- autocrinas, 369
- clasificación, 369-370
- contrarreguladoras, 444
- de tipo amina, 369-370
- degradación y aclaramiento, 370
- del crecimiento (GH), 390-391
 - deficiencia, 392
 - eje, 390-393
 - exceso, 392-393, 392*t*
 - funciones bioquímicas, 391*f*
 - humana (hGH), 390
- determinación, 371
- endocrinas, 369
- esteroideas, 182-185
 - acciones
 - en el varón, 386-387
 - en la mujer, 389
 - andrógenos, 184
 - atravesamiento de membranas celulares, 339
 - biosíntesis, 183-184, 380*f*
 - corticoides, 184
 - eliminación, 183*f*, 185
 - estrógenos, 184
 - estructura y nomenclatura, 183*f*
 - mecanismo de acción, 185

- receptor(es), [339](#)
 - intracelular, [339-341](#)
- estimulante
 - acciones sobre el ovario, [387-389](#)
 - de los melanocitos (MSH), [367](#), [379](#)
 - del folículo (FSH), [385](#)
 - del tiroides (TSH), [374](#)
 - receptor, [374](#)
- gastrointestinales, [449-450](#)
- glucogénesis hepática, regulación hormonal, [149-150](#), [162t](#)
- hidrofóbicas, [369-370](#)
- incretinas, [449-450](#)
- liberadora
 - de corticotropina (CRH), [379](#)
 - de gonadotropina (GnRH), [385](#)
 - de la hormona del crecimiento (GHRH), [390](#)
 - de tirotropina (TRH), [374](#)
- libres, [369-370](#)
- lipofílicas, [374-376](#)
- luteinizante (LH), [385](#)
 - acciones en el ovario, [387-389](#)
- Na⁺/K⁺-ATPasa, [524-526](#)
- paracrinas, [369](#)
- paratiroidea (PTH), [568](#), [569f](#)
- perfiles, pruebas de estimulación y pruebas de supresión, [371-372](#),

371t

polipeptídicas, 339, 341

procedencia bioquímica, 369-370, 370t

procesos endocrinos básicos, 370f

producción, regulación, 370

receptores, 369-370

regulación por retroalimentación, 370

tipo, 339-341

tiroideas

acciones, 376

biosíntesis, 375f

efectos

metabólicos, 376

sobre el desarrollo, 376

estructuras, 375f

mecanismos de acción, 376

pruebas de laboratorio, 378-379

receptores intracelulares, 339-341

regulación de la fosforilación oxidativa, 109

tiroxina (T4), 374-376, 375f

trastornos, 376-378, 378t

triyodotironina (T3), 374-376, 375f

tróficas, 373

Huella metabólica, 336

Hueso

ciclo de remodelación, [566f](#)

crecimiento, [566](#)

enfermedad de Paget, [574](#)

estructura y remodelación, [565-567](#)

matriz ósea, [565](#)

metabolismo, homeostasis del calcio, [565-576](#)

mineralización, [565-566](#)

I

Ictericia, [517-518](#)

adulto, [519c](#)

causas, [517t](#)

diagnóstico, [516t](#)

intrahepática, [518](#), [518f](#)

neonatal, [518c](#)

por exceso de bilirrubina, [510](#)

posthepática, [518](#), [518f](#)

prehepática, [517](#), [517f](#)

Ictus o accidente cerebrovascular, [497-498](#)

Identidad genética, mapeo sistemático de SNP, [324](#)

IFN- γ , [639](#)

Ig de superficie (sIg), [633](#)

IgD de superficie, [641](#)

IgM de superficie, [636](#)

Íleon, [429](#)

Imatinib, [413c](#)

Impronta genómica, [284c](#)

Inactivación del cromosoma X, [316c](#)

Inanición, gluconeogénesis, [141-142](#)

Incretinas, hormonas, [449-450](#)

Indian hedgehog (Ihh), proteína de señalización, [566](#)

Índice

de masa corporal (IMC), [481](#), [481t](#)
glucémico, [471-472](#)
metabólico basal (IMB), [477-478](#)
Índice Normalizado Internacional (INR), [607c](#)
Inestabilidad genómica, [404](#)
Infarto de miocardio, [497-498](#), [611c](#), *Véase también Enfermedad(es),
[cardiovascular](#)*
diagnóstico, [561c](#), [561f](#)
isoenzimas de la lactato deshidrogenasa (LDH), patrones
densimétricos, [63f](#)
lesión por isquemia/reperfusión, [618c](#)
marcadores
 creatina cinasa, [652](#)
 troponina, [652](#)
tratamiento trombolítico, [611c](#)
Infertilidad, [393](#)
Inflamación, [628](#)
 estrés oxidativo, [615-625](#), [621c](#)
Inflamasoma, [629-630](#)
Ingeniería de tejidos, sustitución muscular, [560-561](#)
Ingesta adecuada (AI), [480c](#)
Ingestas dietéticas de referencia (DRI), [480](#), [480f](#)
Inhibición del estado de transición, [69c](#)
Inhibidor(es)
 de la coagulación, [608-610](#), [609f](#), [610t](#)
 de la PCSK9 (proteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9),

178c, 505

de la plasmina, 611-612, 611f, 611t

de la tirosina cinasa (TKI), 413c

de la trombina, 608

de la tromboxano sintetasa, 603

de la vía del factor tisular (TFPI), 610

de proteasas, 508-509

del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT-2), 467

del DPP-4, 467

directos

de la trombina (IDT), 608

del factor Xa, 609-610

selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 362c

Inhibina, 389

Inmunidad

celular, 636

humoral, 636

innata, 627, 629t

Inmunoanálisis, 372

Inmunodeficiencia, 409c, 643

combinada grave (SCID), 213c, 400c

Inmunógenos, 592

Inmunoglobulinas, 16, 592-594, 593f, 641

IgA, 594

IgD, 594

IgE, [594](#)

IgG, [594](#)

IgM, [594](#)

Inmunoparesia, [595c](#)

Inmunoterapia, [643-644](#)

Inosina monofosfato (IMP)

conversión en AMP y GMP, [206f](#)

síntesis, [203-204](#), [205f](#)

Inositol

1,4,5-bisfosfato (PIP₂), [565](#)

1,4,5-trifosfato (IP₃), [347](#), [349f](#)

fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, [347](#), [349f](#)

trifosfato, [341](#)

Insaturados, ácidos grasos, [28](#), [140](#), [473](#)

Insecticidas organofosforados, [366](#)

Insomnio, [346c](#)

Instrumento de cribado universal para la malnutrición (MUST), [480-481](#), [482f](#)

Insuficiencia

cardíaca, [347](#), [583](#)

corticosuprarrenal primaria, [382t](#)

hepática, [516](#)

renal, [363](#), [533c](#)

aguda, [533c](#)

suprarrenal

primaria, 381, 382*f*

secundaria, 383-385

Insulina, 149-150, 150*t*, 157*f*, 444-447

acción, 445-446

ciclo alimentación-ayuno, 450-454

efectos metabólicos, 446-448, 447*f*

estimulación del transporte de glucosa, 448

glucagón, 448-449, 449*t*

hormonas

antiinsulina, efectos metabólicos, 448-449

contrarreguladoras, 444

incretinas, 449-450

molécula, 444-445, 445*f*

precursor, 444-445

protocolos terapéuticos, 466

resistencia, 448, 448*c*, 448*t*, 454

secreción, 445, 445*f*

señalización, 445-446, 446*f*

defectuosa, 448

vías, 343*f*

síntesis y almacenamiento de ácidos grasos, 170

tratamiento de la diabetes, 466

Integrinas, 253, 254*f*, 631

Interacciones entre células, 28

y los patógenos, 28

Intercambio

gaseoso, [543-545](#)

iónico, [18](#)

Interfase, [397-398](#)

Interferones (IFN), [630](#)

Interleucinas (IL), [630-631](#)

1 (IL-1), [454](#), [594-595](#), [631](#)

1 β (IL-1 β), [499](#)

4 (IL-4), [639](#)

5 (IL-5), [639](#)

6 (IL-6), [170-171](#), [594-595](#), [631](#)

8 (IL-8), [631](#)

10 (IL-10), [639](#)

12 (IL-12), [632](#)

13 (IL-13), [639](#)

17 (IL-17), [639](#)

21 (IL-21), [639](#)

22 (IL-22), [639](#)

Intermediario carboxi-biotina, [127f](#)

Intervalo(s)

de referencia, [647-648](#)

para pruebas de laboratorio, [647-655](#)

normal, [647](#)

Intervención

antienvjecimiento, [425-426](#)

coronaria percutánea (ICP), [611c](#)

Intestinal(es), *Véanse también* [Colon](#), [Intestino, grueso](#), [Tracto gastrointestinal](#)

absorción de hierro, [86](#)

células epiteliales, transporte de aminoácidos, [441c](#)

deterioro de la función, [430](#)

peptidasa, [440](#)

pH de las secreciones, [432](#)

síntesis de ácidos biliares secundarios, [181-182](#)

sistemas de transporte de electrolitos, [431f](#)

transporte intestinal, cotransportadores de sodio, [430-431](#)

Intestino

delgado, [429](#)

grueso, [429](#)

 producción de ácidos grasos de cadena corta, [438c](#)

Íntima, [601](#)

Intolerancia a la glucosa, criterios diagnósticos, [651t](#)

Intoxicación

 por etilenglicol (anticongelante), [68](#)

 por insecticidas, [72c](#)

 por metanol, tratamiento, [68c](#)

Intrones, [283](#), [319](#)

Ion(es), [3](#)

 cúprico, [28c](#)

 metálicos con actividad redox, secuestro, [619-621](#)

Ionotrópicos, receptores (canales iónicos), [358](#), [358f](#)

Islas CpG (CPI), [312](#)

Isocitrato deshidrogenasa, [131-132](#), [135](#)

Isodesmosina, [248](#)

Isoelectroenfoque (IEF), [19](#)

Isoenzimas, [62](#), [63f](#), [64c](#)

Isoformas, [313](#)

Isoleucina, [8](#)

Isomaltasa, [436c](#)

Isopentenil pirofosfato, [175](#)

Isquemia, [109](#), [618c](#)

J

Janus cinasas (JAK), [401-402](#), [475](#)

Jugo pancreático, [70](#)

K

Katal (unidad internacional de actividad enzimática), [61-62](#)

Kernícterus, [518](#)

Kisspeptina, [385](#)

Klotho, [573-574](#)

K_m (constante de disociación)

determinación, [65-66](#)

Kwashiorkor, [485](#)

L

Laboratorio endocrino, [372](#)

Lactantes prematuros, vitamina K, [77](#)

Lactato, [443](#)

conversión de glucosa a, [112f](#)

deshidrogenasa (LDH)

conversión de lactato a piruvato, [127](#)

glucólisis, fase de rendimiento, [116](#)

isoenzimas, [63f](#), [64c](#)

gluconeogénesis a partir de, [158](#), [451](#)

medición, [127c](#)

plasmático, aumento, [465](#)

Lactosa

biosíntesis, [221c](#)

digestión, [435](#)

intolerancia, [437c](#)

prueba de absorción, [441c](#)

Lamininas, [250](#)

Lanosterol, [176](#)

Lanzadera(s)

de carnitina, [137-138](#)

de electrones, [99-101](#), [100f](#)

del malato, [165-166](#), [167f](#)

del malato-aspartato, [101](#)

Latirismo, [246-248](#)

L-DOPA, [363c](#)

Lecitina, [231-232](#)

 colesterol aciltransferasa (LCAT), [490](#)

Lectina, [227-229](#), [229c](#)

 de unión a manosa (MBL), [629](#), [629f](#)

Leflunomida, [208-209](#)

Leptina, [170-171](#), [475](#)

Lesión

 cerebral por alteraciones de la eliminación de amoníaco, [509-510](#)

 hepática inducida por fármacos (LHIF), [513](#)

 por reperfusión, [618c](#)

Leucemia

 de células peludas (HCL), [411-412](#)

 linfoblástica

 aguda (LLA), [413c](#)

 de linfocitos T (LLA-T), [411c](#)

 linfocítica crónica (LLC), [411c](#)

 linfomas, [409-410](#)

 mieloide

 aguda (LMA), [402](#), [410](#)

 crónica (LMC), [410](#)

Leucina, [8](#), [197](#)

Leucocitos, [591f](#)

Leucotrienos, [351](#)

Levadura, glucólisis anaerobia, [117f](#)

Ley de Dalton, [47](#)

Ligando

CD40 (CD40L), [634](#)

RANK (RANKL), [567](#)

Límite(s)

de decisión clínicos, [647](#)

de Hayflick, envejecimiento, [417](#)

Linfocitos

atípicos, [636](#)

B, [300c](#), [632](#)

citolíticos naturales (NK), [635-636](#)

T, [499](#), [632](#), [633f](#)

citotóxicos (CTL), [638](#)

CD8⁺, [634](#), [636](#), [639](#)

colaboradores

CD4⁺, [634](#), [636](#)

foliculares (T_{FH}), [639](#)

efectores, [638-639](#), [638f](#)

reguladores (Treg), [639](#)

Linfoma

de Burkitt, [412](#)

de células del manto (LCM), [411c](#)

Lipasa, [434](#)

pancreática, [438](#)

Lípidos, [3-4](#), [27-31](#), [653t](#)

- ácidos grasos, 28-30, 29t
- alteraciones en el alcoholismo, 170c
- complejos, 231-241
- del tejido adiposo, 187-188
- digestión y absorción, 437-440, 439f
- estructura, 30f-31f
- fosfolípidos, 31
- glicerofosfolípidos, síntesis y recambio, 231-234
- membranas biológicas, estructura, 31-32
- metabolismo, 143, 144f
 - oxidativo, 137-146, 145c
- movilización durante la gluconeogénesis, 143
- proteínas unidas a, 25
- tamaño, 25
- tejido adiposo, 187-188
- triacilgliceroles (triglicéridos), 30
- vía de la peroxidación, 619f

Lipoamida, 128

Lipofílica, hormona, 374-376

Lipofuscina, 422

Lipogénesis, 4, 163

- de novo*, 129

Lipólisis, 4

Lipopolisacárido (LPS), 629

Lipoproteína(s)

anomalías, [504f](#)

apolipoproteínas, [490-492](#)

clases, [490t](#)

de alta densidad (HDL), [489](#)

concentración plasmática alta, [503](#)

cuadros asociados a una concentración baja, [503](#)

de baja densidad (LDL), [218f](#), [489](#)

receptor, [178c](#)

de densidad intermedia (IDL), [489](#)

de muy baja densidad (VLDL), [169](#), [489](#)

enzimas y proteínas de transferencia lipídica, [492-493](#)

etapa

de aporte de colesterol, [493-494](#), [495f](#)

de distribución del combustible, [493](#), [494f](#)

lipasa (LPL), [169-170](#), [490](#)

naturaleza, [489-492](#)

partículas, [490f](#)

plasmáticas, [493-494](#)

receptores, [492](#)

separación mediante ultracentrifugación, [490c](#)

tamaño y densidad, [489](#)

vías, [493-495](#)

Liposolubles, vitaminas, [75](#)

Lipotoxicidad, [448](#)

Líquido

cefalorraquídeo, [578f](#)
extracelular, [524](#)
intestinal, [533](#)
 contenido de electrolitos, [535t](#)
intracelular (LIC), [524](#), [524f](#)
 presión osmótica, [526](#)

Lisil

endopeptidasa, [19-21](#)
hidroxilasa, [215-216](#)
oxidasa, [88](#)
 inhibición, [246-248](#)

Lisina, [13](#)

Lisosomales, enzimas, [407](#)

Lisosomas, [227](#), [228f](#)

Lisozima, [627](#)

Litiasis biliar, [182c](#)

L-metilmalonil-CoA mutasa, [81](#)

Lupus eritematoso sistémico, [636](#), [641](#)

Luxación del cristalino, homocistinuria, [15c](#)

M

Macroangiopatía diabética, [456](#)

Macrófagos, [499-500](#), [628](#)

 estallido respiratorio, [624c](#)

 reconocimiento, [31-32](#)

α_2 -macroglobulina, [594-595](#)

Macroglobulinemia de Waldenström, [594](#)

Macrohormonas, [394c](#)

Macroprolactina, [393](#)

Magnesio, [85](#)

Mal de altura agudo, [56c](#)

Malabsorción, [429](#)

- de grasas, [77](#)
- planteamientos diagnósticos, [441c](#)

Malato deshidrogenasa, [133](#)

Maldigestión, [429](#)

Malnutrición, [471](#), [483-486](#)

- calórico-proteica, [485t](#)
- complicada, [485](#)
- energética proteica (MEP), [483-484](#)
- marcadores del riesgo, [484](#)
- síndromes relacionados, [485-486](#)

Malonil-CoA, [163-164](#), [164f](#)

Malonil transacilasa, [165](#)

Man-6-P, enzimas lisosomales dirigidas, [227](#)

Manganeso, [89-90](#)

Manosa, [25](#), [26f](#), [219](#)

- interconversiones, [220f](#)

Mantequilla o margarina, beneficios para la salud, [30c](#)

Marasmo, [484-485](#)

Marcadores

óseos, [567-568](#), [568f](#)

tumorales séricos, [651t](#)

Marcaje

por afinidad isotópica (ICAT), [333-334](#)

SILAC, espectrometría de masas cuantitativa, [334f](#)

Mastocito, [643c](#)

Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF), [21](#)

Matriz

extracelular (MEC), [243-255](#), [244f](#), [423c](#)

colágenos, [243-248](#)

comunicación de las células, [252-253](#)

ingeniería hística, [254c](#)

inhibición de la lisil oxidasa, [246-248](#)

latirismo, [246-248](#)

proteoglucanos, [250-252](#), [250t](#)

síntesis y modificaciones postraduccionales, [246](#), [247f](#)

ósea, [565](#)

Médula suprarrenal, [362](#)

Megacariocitos, [591](#)

Meglitinidas, [467](#)

MEK cinasa, [399-401](#)

Melanoma maligno, [409-410](#)

Membrana(s)

basales, [245-246](#)

biológicas, 3

estructura, 31-32

fosfolípidos, 31

modelo del mosaico fluido, 25, 32, 33f

receptores, *Véase* Receptor(es), de membrana

mitocondrial

externa (MME), 96

interna (MMI), 96, 100f

Memoria inmunológica, 636-638

Meninges, 578

Meningitis, 578

Menopausia, 389

2-mercaptoetanol, 10

Metabolismo, 2f, 4

ácido úrico, 206-208

adenosina trifosfato, *Véase* Adenosina, trifosfato (ATP), *Véase*
Síntesis, de adenosina trifosfato (ATP)

anaerobio de los hidratos de carbono en el eritrocito, 111-123

glucólisis, 112-119

síntesis de 2,3-bisfosfoglicerato, 119, 119f

basal, 93-94

bilirrubina, 510

ciclo alimentación-ayuno, 450-454

cobre, 89f

colesterol, 510-511

de las lipoproteínas, [659-660](#)

aterogénesis, [489-506](#)

de las proteínas

ciclo de la urea y amoníaco, [509](#)

hígado, [508-510](#)

sistema ubiquitina-proteasoma, degradación proteica, [509](#)

de los fármacos, [511-513](#)

de los hidratos de carbono, [143](#)

hígado, [508](#)

de los nucleótidos, vías, [221-223](#)

de novo de los nucleótidos, [212](#)

de propionil-CoA a succinil-CoA, [141f](#)

del colesterol, [510-511](#)

del combustible

insulina, [444-447](#)

utilización de combustibles, [443-444](#)

valoración de laboratorio, [462-465](#)

del hueso y homeostasis del calcio, [565-576](#)

durante el ayuno prolongado, [454f](#)

durante el estrés, [452-454](#), [455c](#), [455f](#)

durante la lesión, [455f](#)

ejercicio físico y biogénesis mitocondrial, [96c](#)

en estado de alimentación, [451](#), [452f](#)

en la diabetes, [458-459](#), [458f](#)

en reposo (RMR), [93-94](#)

energético, ejercicio, 660
estado postabsortivo, 453f
fosforilación oxidativa, 4
 regulación, 108-109
fructosa, 213c, 220-221, 221f
galactosa, 219-220
hierro, 87f
hormonas, 376
músculo, 551-563
oxidación de combustible, estadios, 94, 94f
oxidativo
 ácidos grasos
 catabolismo peroxisomal, 140
 vías alternativas a la oxidación, 140-141
 bioenergética, 93-110
 cetogénesis, vía metabólica singular del hígado, 141-145
 de los lípidos en el hígado y el músculo, 137-146
 inhibidores, 106-108
 rendimiento de ATP a partir de la glucosa, 135t
papel del hígado, 507-521, 660
pirimidinas, 208-209
piruvato, 127f
purinas, 203-208
vitamina D, 571f
Metabolitos, 1f

esteroides urinarios, patrones alterados, [184c](#), [186f](#)

Metabolómica, [4](#), [335-337](#)

- análisis de datos, biología de sistemas, [337](#)
- biomarcadores, [336-337](#)

Metabonómica, [335-336](#)

Metabotrópicos, receptores, [358](#)

Metahemalbúmina, [592c](#)

Metahemoglobinemia, [58c](#)

Metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), [499](#)

Metanálisis, [597](#)

Metanefrinas, [362](#)

Met-ARNt, [293-294](#), [294f](#)

Metástasis, [409-410](#)

Metformina, [466-467](#)

Metionina

- función centinela, [619c](#)
- oxidación y enfisema, [619c](#)

Metirapona, [384](#)

Método

- de Maxam-Gilbert, [323-324](#)
- de Sanger, [323-324](#), [323f](#)

Metodologías metabolómicas, [597](#)

Metotrexato, [211c](#)

miARN, [285-286](#), [285f](#)

Miastenia grave, [366c](#), [585](#)

Microangiopatía diabética, [456](#)

Microglía, [579](#)

β 2-microglobulina, [635](#)

Micromatrices de genes y secuenciación de ARN, [326-327](#), [327f](#)

Microvellosidades, [432-433](#)

Mielina, [577](#)

Mieloma, [594](#)

- múltiple, [300c](#), [405](#), [595c](#)

Miembro 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF1), [378c](#)

Miembros de la familia *Bcl-2*, [406](#)

Mimetismo molecular, [585](#)

Minerales, [85-90](#), [657](#), *Véanse también* [Oligoelementos](#), [Vitamina\(s\)](#)

Mineralocorticoide, [184](#)

Mini Nutritional Assessment (MNA), [481](#)

Miocardiopatía que responde al selenio (enfermedad de Keshan), [89](#)

Miocinasa, [154-155](#), [477](#)

Mioglobina (Mb), [47](#), [48f](#), [49-50](#)

- curvas de saturación de oxígeno, [50f](#)

Miosina, [552-553](#), [554f](#), [554t](#)

Miotonía, [584](#)

Mitocondria(s)

- activación de los ácidos grasos para el transporte al interior de, [137-138](#)
- biogénesis, ejercicio físico, [96c](#)
- daño del ADN, [424c](#)

envejecimiento, teorías mitocondriales, [422-423](#)

fosforilación oxidativa, [4](#), [93](#)

membrana mitocondrial interna, [100f](#)

β -oxidación, [139-140](#)

síntesis de adenosina trifosfato, [96-97](#)

sistema de transporte de electrones, [97-99](#)

transferencia de electrones de NADH a, [99-102](#), [99f](#)

Mitogénesis, [402-404](#)

Mitosis (fase M), [397-398](#)

Mixedema, [377](#)

Modelo

de deslizamiento de filamentos, contracción muscular, [555](#), [556f](#)

del mosaico fluido de las membranas biológicas, [25](#), [32](#), [33f](#)

Modificación postraducciona, [329c](#)

Molécula(s)

adaptadoras, [399](#)

de adhesión, [631-632](#)

celular, [499](#)

vascular 1 (VCAM-1), [499](#)

de plaquetas/células 1 (PECAM-1; CD31), [631](#)

intercelular 1 (ICAM-1; CD54), [631](#)

de clase III (MHC), [634](#)

de señalización de bajo peso molecular, [341](#)

proteicas funcionales, [4](#)

Molibdeno, [89-90](#)

Monitorización

de la terapia anticoagulante oral, [607c](#)

de reacción

múltiple (MRM), [332](#), [333f](#)

seleccionada (SRM), [332](#)

Monoacilglicérols y diacilglicérols, [434](#)

Monoaminoxidasa (MAO), [362](#)

Monocitos, [499](#), [628](#)

Monoinsaturados, ácidos grasos, [30](#), [473](#), [473f](#)

Monooxigenasas del citocromo P-450, [183-184](#)

Monosacáridos

digestión, [434](#), [436-437](#)

escisión hidrolítica, [434-435](#), [436f](#)

mecanismos de transporte mediados por transportador, [436-437](#)

Monóxido de carbono, [107](#)

intoxicación, terapia hiperbárica con O₂, [50c](#)

Monoyodotirosina (MIT), [374](#)

Motivo de dedos de zinc, expresión génica, [309](#), [309f](#)

«Motores» moleculares, [580](#)

mTOR (diana mecánica de la rapamicina), [412c](#)

cinasa, [477](#), [477c](#)

mTORC-1 y mTORC-2 (complejos de señalización), [401](#), [401f](#)

Mucopolisacaridosis, [251-252](#), [252t](#)

Muerte celular, [404-407](#)

apoptosis, [405](#), [406f](#), [408c-409c](#)

autofagia, [407](#), [408f](#), [409c](#)
cáncer, [409-413](#)
caspasas, [405-407](#)
fosfatasa y homólogo TENsin (PTEN), [412-413](#)
p53: guardián del genoma, [412](#)
programada, [404-405](#)
vías de muerte intrínseca y extrínseca, [407c](#)

Muestras lipémicas, [66](#)

Multiplexinas, [245-246](#)

Músculo, [551-563](#)

acción de la adrenalina, [449](#)
acoplamiento excitación-contracción, [555-557](#)
ATP para la contracción, [558](#)
cardíaco, [557](#)
células estriadas, [559](#)
contracción, *Véase* [Contracción muscular](#)
despolarización de la membrana, [555-557](#)
efecto del ejercicio, [561-562](#)
esquelético, [553t](#), [556f](#)
estructura, [551-555](#)
jerárquica, [553f](#)
fibras glucolíticas rápidas y oxidativas lentas, [559](#)
filamentos finos y gruesos, [551-552](#)
glucogenólisis, [154-156](#)
insulina, efectos metabólicos, [447](#)

liso, [557](#)
metabolismo energético, [551-563](#)
proteína cinasa A, regulación, [155f](#)
rendimiento mantenido, [559](#)
sarcómero, [551-552](#)
síndromes de atrofia muscular, [560c](#)
sustitución, ingeniería de tejidos, [560-561](#)

Mutaciones

de la presenilina 1 asociada al RE, [406-407](#)
desarrollo del cáncer, [409-410](#)
en la estirpe germinal, [136](#)
estudio, [322-324](#)
hemoglobinopatías, [58](#)

Mutágenos, prueba de Ames, [266c](#)

N

Na⁺/K⁺-ATPasa, [355-356](#)
compartimentos de agua en el organismo, [524-526](#)
estructura, [525f](#)
función catalítica, [526f](#)
regulación hormonal, [524-526](#)
N-acetil benzoquinoneimina (NABQI), [513](#)
N-acetilcisteína (NAC), [513](#)
N-acetilglutamato, [194](#)
N-acetil-l-aspartato, [580](#)

NADH, [99-102](#)

NADPH, síntesis, [119-120](#)

Necrosis, [405](#)

Nefrona, [527f](#)
trastornos del transporte, [529c](#)

Nefropatía crónica, estadios, [649t](#)

Neonato, [Véase Recién nacido](#)

Neoplasia, [372](#)
maligna, [Véase Cáncer](#)

Neurocinina B, [385](#)

Neuroglía, estructura, [581](#)

Neuromoduladores, [367](#)

Neuronas, [579-580](#), [580f](#)

Neuropatía diabética, [461](#)

Neuropéptido, [367](#)
neuromodulador Y (NPY), [355](#), [474](#)

Neuroquímica, [577-587](#), [583c](#)

Neurotransmisores, [355-368](#), [581](#)
acetilcolina, [364-366](#)
ácido γ -aminobutírico (GABA), [360](#)
adrenalina, [Véase Adrenalina](#)
aminérgicos, [362c](#)
cambios en el potencial de membrana, [357](#)
catecolaminas, [361-364](#)
clases, [359-367](#)

clasificación, [355](#), [356t](#)
concentraciones, [359](#)
de bajo peso molecular, [356t](#)
deficiencia central, [364c](#)
despolarización, [356-357](#)
dopamina, [Véase Dopamina](#)
eliminación de la hendidura sináptica, [358-359](#)
excitadores, [357](#)
glicina, [361](#)
hiperpolarización, [356-357](#)
liberación, [357f](#)
moléculas pequeñas, [366](#)
neurotransmisión, [355-359](#)
noradrenalina, [361-362](#), [361f](#)
óxido nítrico, [366](#)
péptidos, [366-367](#)
potenciales de acción, [355-356](#), [357f](#)
receptor(es), [357-358](#)
 glutamatérgico NMDA, [359f](#)
 ionotrópicos, [358](#)
 metabotrópicos, [358](#)
regulación, [358-359](#)
serotonina, [363-364](#), [365c](#)
sinapsis, [357](#)
síntesis, [360f](#)

sistema límbico, [359f](#)

trastornos, factores secundarios que simulan, [364c](#)

Neutrófilos, [628](#)

N-glucanos, [217-218](#)

Nicotina, [583](#)

Nicotinamida, [128](#)

adenina dinucleótido (NAD⁺), [4](#), [79](#), [514](#)

fosfato (NADP⁺), [79](#)

Níquel, [89-90](#)

Nitrógeno

átomos, [190](#), [191f](#)

balance nitrogenado, [195](#)

eliminación, [509-510](#)

flujo, [188c](#)

ureico en suero, [189c](#)

N-metil-d-aspartato (NMDA), [359](#), [359f](#)

No fibrilar, colágeno, [245-246](#)

Noradrenalina, [361](#), [583-584](#)

neurotransmisores, [361-362](#), [361f](#)

Núcleo 1,3,5(10)-estratrieno, [184](#)

Nucleosomas, [260-261](#)

Nucleótidos, [203-214](#), [341](#)

clasificación, [204f](#)

de adenina, estructuras, [95f](#)

de pirimidina

- catabolismo, [212](#)
- metabolismo, [208-209](#)
- nombres y estructuras, [204t](#)
- síntesis, [209f-210f](#)
- vía(s)
 - de novo*, [208-209](#)
 - de recuperación, [209](#)
- y purinas, [203](#)
- de purina
 - degradación, [208f](#)
 - metabolismo, [203-208](#)
 - en los seres humanos, [206-208](#)
 - nombres y estructuras, [204t](#)
 - síntesis *de novo* del anillo de las purinas, [203-204](#)
 - vías de recuperación, [206f](#)
 - y pirimidinas, [203](#)
- desoxinucleótidos, formación, [210-212](#)
- función y especificidad de la secuencia, [306c](#)
- polimorfismo de un solo nucleótido, [324](#)
- purinas, [Véase Purinas](#)
- reducidos, [98f](#)
- reparación por escisión, [264](#)
- vías de recuperación, [204-206](#), [206f](#), [207c](#)
- Nutrición, [471](#), [479](#)
 - ciencia, definiciones, [480c](#)

contenido energético de los alimentos, [93](#), [94t](#)

enteral, [486](#)

equilibrio energético, regulación, [475-477](#)

estado en un individuo, [480-483](#)

factores que determinan el estado, [472f](#)

grasas, [473](#)

marcadores bioquímicos, [481-483](#)

métodos de valoración, [480-483](#)

parenteral, [88c](#)

total, [89](#), [486](#)

proteína enzimática, alteración en la cantidad, [165](#)

proteínas, [472](#)

regulación de la ingesta alimentaria, [474-475](#), [475f](#)

sistema cannabinoide endógeno, [474-475](#)

Nutrientes, [471-488](#)

contenido calórico, [472t](#)

esenciales, [473](#)

funciones, [472f](#)

genotipo, [479](#)

ingesta durante el ciclo vital, [479](#)

Nutrigenómica, [479](#)

O

Obesidad, [412c](#), [471](#), [483](#)

central, [477c](#)

diabetes tipo 2, [457](#), [460f](#)
riesgos para la salud asociados a, [483t](#)

O-glucanos, [225](#)

Oligodendrocitos, [579](#), [581](#)

Oligoelementos, [3-4](#), [75](#), [87-88](#)

Oligomicina, [107](#)
inhibición, [108f](#)

Oligosacaridasa, [436c](#)

Oligosacáridos, [27](#)
biosíntesis, [223-225](#)
con enlace *N*-glucosídico, procesamiento, [226f](#)
con enlace *O*-glucosídico, [218f](#), [227f](#)
con Man-6-P que dirigen las enzimas lisosomales, [227](#)
disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP),
[438c](#)
funciones, [226-229](#)
microheterogeneidad, [218](#)
ricos en manosa y complejos, [298](#)
enlaces *N*-glucosídicos, [217f](#), [225f](#)

Oncogenes, [397](#), [411-412](#)

Opiáceos, [367](#)

Opsonización, [631](#), [636](#)

Orexina, [346c](#)

Órganos linfoides primarios, [636](#)

Orina, [527c](#)

compuestos de nitrógeno e iones, [530t](#)
concentración de creatinina, [9](#)
dilución, evaluación, [560c](#)
glucosa, [465](#)

Ornitina transcarbamoilasa, [192](#)

Orotidina monofosfato (OMP), [208-209](#)

Orto-tirosina, [421](#), [421f](#)

Osmolalidad, [527](#)

Osteoblastos, [565-567](#)

Osteoclastos, [566](#)

Osteogénesis imperfecta, [15](#), [246c](#)

Osteoide, [565-566](#)

Osteomalacia, [77](#), [565-566](#), [572c](#)

Osteoporosis, [574](#), [574f](#)

Ovario, [183](#), [389](#)

Oxidación

- del combustible, estadios, [94](#), [94f](#)
- del etanol, [514](#)
- fuelle de energía, [93-94](#)

β -oxidación, [137](#)

- palmitato, [139f](#)

Óxido nítrico (NO), [341](#), [366](#), [602c](#)

- interacción con la hemoglobina, [55-56](#)
- sintasa (NOS), [348-350](#), [617-618](#)
 - endotelial (eNOS), [602c](#)

Oxidorreductasas, [62-63](#), [79](#)

Oxisteroles, [177](#)

Oxígeno

defensas antioxidantes, [618-623](#)

desaturación de ácidos grasos, [168](#)

esencial y tóxico, [4](#)

especies reactivas, [616f](#)

estructura, [616f](#)

hierro, [86](#)

interacción con la hemoglobina, [51-53](#)

ley de Dalton, [47](#)

presión, [3](#)

parcial, [543t](#)

propiedades, [47](#)

radicales, daño, [618](#)

transporte, [47-60](#)

Oxitocina, [374](#)

P

p53 (guardián del genoma), [404](#), [412](#)

Palmitoil-CoA, [164](#)

Páncreas

enzimas, [437-438](#)

función exocrina, [440c](#)

islotos de Langerhans, [444](#)

secreción de electrolitos, [430](#)

Pancreatitis, [438c](#)

aguda, [438c](#)

Paracetamol, [513](#), [514f](#)

sobredosis, [515c](#)

Parálisis periódica

familiar, [585c](#)

hiperpotasémica, [584](#)

Parches de membrana, [33c](#)

Pared

de los vasos, [601-602](#)

del capilar, [523-524](#)

Partículas

de reconocimiento de señales (SRP), [297-298](#)

densas y pequeñas de LDL, [494c](#)

remanentes, [489](#)

Patología endocrina, causas, [372](#)

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), [628-629](#)

Pelagra, [79-80](#)

Penicilina, [69](#)

estructura, [69f](#)

Pepsinógeno, [433c](#), [440](#)

Peptidasas

digestión de péptidos, [440](#)

hidrólisis de proteínas, [440](#)

Peptidil transferasa, [294-295](#), [297c](#)

Péptido(s), *Véanse también* [Aminoácidos](#), [Proteína\(s\)](#)

de extensión de procolágeno I carboxi-terminal (P1CP), [567](#)

digestión, [440](#)

enlaces, [440](#)

escisión, [66-67](#)

formación de enlaces peptídicos, [295f](#)

insulínico dependiente de glucosa, [449-450](#)

intestinal vasoactivo (VIP), [367](#), [449-450](#)

natriurético, [531-536](#)

atrial (ANP), [530](#)

cerebral (BNP), [530](#), [531c](#)

neurotransmisores, [366-367](#)

opiáceos, [367](#)

similar al glucagón (GLP), [474](#)

tau, [579-580](#)

YY, [474](#)

Pérdida de peso, [483](#), [484c](#)

Perfil

de metabolitos, [336](#)

lipídico plasmático, [503c](#)

Perforinas, [639](#)

Perímetro a mitad del brazo, [481](#)

Peristalsis, [432](#)

Peroxidasa tiroidea (TPO), [374](#)

Peso corporal, 481

pH, 3, 61, 432

Piridoxina, 189-190

Pirofosfato, fórmula estructural, 574f

Piruvato, 111-112, 127, 127f

- carboxilasa (PC), 127, 134
- cinasa (PK), 118
 - deficiencia, 116c
- deshidrogenasa
 - cinasa, 128
 - fosfatasa, 128

Placa aterosclerótica, 501f

Plaquetas, 589-590, 602-603

Plasma

- lípidos, 30
- pobre en plaquetas, 605
- proteínas, *Véase* Proteína(s), plasmáticas
- transporte de hierro, 86

Plasmalogénos, 233

Plásmidos, 271, 272f

Plasminógeno, 611f

Plasmodium falciparum, 58

Plegamiento de proteínas, N-glucanos, 226-227

Población de referencia, distribución, 647

Polares neutros, aminoácidos, 9

Poliinsaturados, ácidos grasos, [30](#), [473](#)

Polímeros de la dieta, [434f](#)

Polimorfismos

de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), [269-270](#), [270f](#),
[271c](#)

de un solo nucleótido (SNP), [269-270](#), [324](#)

Polipeptídicas, hormonas, [339](#), [341](#)

Polirribosoma, [297](#), [297f](#)

Polisacáridos, [27](#), [29f](#)

digestión, [434](#), [436c](#)

escisión hidrolítica, [436f](#)

Polisoma, [297](#), [297f](#)

Porfirias, [510c](#)

intermitente aguda (PIA), [510](#)

Porfirina, grupo hemo, [49f](#)

Poros de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM), [109](#)

Potasio, [85](#), *Véase también* [Na⁺/K⁺-ATPasa](#)

absorción y secreción en el colon, [432](#)

distribución, [524f](#)

equilibrio, [536f](#)

homeostasis, aldosterona, [529](#)

mantenimiento de gradientes a través de la membrana celular, [524-](#)
[526](#)

trastornos de la concentración plasmática, [534](#)

Potencial

de acción, [356-357](#), [580](#)

generación, [357f](#)
 de longevidad máximo, [418f](#)
 de reposo, [355-356](#)

Pramlintida, [467](#)

Prasugrel, [603](#)

Pre-ARNr y pre-ARNt, [281-282](#)

Precalicroína o cininógeno de alto peso molecular (CAPM), [605-606](#)

Precipitación con sulfato de amonio (desalinización o *salting out*), [16](#)

Preprocolágeno, [246](#)

Presión

- arterial, control, sistema renina-angiotensina, [529](#)
- hidrostática, [527-528](#), [528f](#)
- oncótica, [527-528](#), [528f](#)
- parcial de oxígeno (pO₂), [47](#)

Procarboxipeptidasa, [70](#)

Procariotas, [276-278](#), [277f](#)

Procaspasa, [407c](#)

Procesamiento

- del pre-ARNm, [282-284](#)
- postranscripcional, [280-284](#)

Proceso contráctil, músculo, [555-557](#)

Procolágenos, [215-216](#), [246-248](#)

Prodinorfina, [367](#)

Productos

- de degradación de la fibrina (PDF), [600-601](#)

finales de la glucoxidación avanzada y la lipoxidación avanzada (AGE/ALE), [421](#), [422f](#)

terapéuticos antitumorales, [402](#)

Proelastasa, [70](#)

Proencefalina A, [367](#)

Proenzimas caspasas efectoras, [405](#)

Progeria, [419](#), [421c](#)

Progesterona, [389](#)

Prolactina

eje, [393](#)

macroprolactina, [393](#), [394c](#)

trastornos de secreción, [393](#)

Prolactinoma, [393](#)

Prolina, [10](#), [13](#)

Proopiomelanocortina (POMC), [367](#), [379](#), [474](#)

Propionil-CoA, [140-141](#), [164](#)

Propranolol, [583-584](#)

Prostaciclina, [351](#), [602c](#)

Prostaglandinas, [69](#), [351](#)

Próstata, [409-410](#)

Proteasa multicatalítica, [299](#)

Proteasas

pancreáticas, [440](#)

serina, [66-67](#), [67f](#)

Proteasomas, [299-300](#), [299f](#)

Proteína(s), [1f](#), [3-4](#), [7-23](#), [289](#), [472](#), [472t](#)

1 de unión al factor de iniciación 4E (eIF4E) (4E-BP1), [401](#)

1/2 de la esclerosis tuberosa (TSC1/2), [401](#)

2 del linfoma de células B (Bcl-2), [405](#)

ácida fibrilar glial, [581](#)

activadora de la GTPasa (GAP), [399-401](#)

adaptadoras, [341](#)

alostéricas, [53](#), [53f](#)

aminoácidos encontrados en, [7](#), [8t](#)

análisis de la estructura, [19-21](#)

C reactiva (CRP), [500c](#), [630](#)

análisis de alta sensibilidad, [596](#)

respuesta de fase aguda, [595](#), [596f](#)

catalíticas, [61-74](#)

cinasa

A, [150](#), [152c](#)

regulación, [155f](#)

segundos mensajeros, [346-347](#), [347f](#)

activada

por el AMP (AMPK), [164](#), [175](#), [475](#), [477](#), [478f](#)

por mitógenos (MAPK), [399-401](#), [475](#)

Akt, [342](#)

dependiente de AMPc, [448-449](#)

PERK, [297](#)

citosólicas fijadoras de retinol (CRBP), [75](#)

código genético, [289-290](#), [290t](#)
colágeno, [243](#)
de Bence-Jones, [595c](#)
de choque térmico (PCT), [295-296](#)
de fusión BCR-Abl, [410](#)
de la dieta
 digestión y absorción, [188](#)
 metabolismo, [187-189](#)
de membrana de anclaje, [33c](#)
de quimioatracción de monocitos 1 (MCP-1), [499](#)
de señalización, [2f](#)
de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), [490](#)
de transporte, [83c](#)
de unión, [508-509](#)
 a elementos reguladores de esteroides (SREBP), [163](#), [178-180](#), [493-494](#)
 al IGF (IGFBP), [391](#)
 al receptor del factor de crecimiento 1 (Grb2), [342](#)
del músculo, [187-188](#)
del retinoblastoma, [402-403](#)
desacoplantes (UCP), [105](#)
desalinización o *salting out* (fraccionamiento con sulfato de amonio), [16](#)
destino, [297-300](#)
determinación de la pureza y el peso molecular, [18](#)
diálisis y ultrafiltración, [16-17](#), [17f](#)

digestión y absorción, [440](#), [441f](#)
dimérica, estructura tridimensional, [15f](#)
endógenas
 metabolismo, [187-189](#)
 recambio, [188-189](#)
estrategia para la purificación, [20f](#)
estructura
 cuaternaria, [14-15](#)
 primaria, [12-13](#), [16f](#), [21](#)
 secundaria, [13](#), [16f](#)
 terciaria, [14](#), [15f-16f](#)
 tridimensional, [21](#)
fidelidad de la traducción, [292c](#)
fijadora
 de la vitamina D (DBP), [568-570](#)
 del elemento de respuesta al hierro, [129-131](#)
filtración en gel, [17-18](#)
formación del enlace peptídico y translocación, [295f](#)
fosfatasa-2A (PP2A), [403-404](#)
fraccionamiento, [17f-18f](#), [18](#)
G, [150](#), [152c](#), [358](#)
 interruptores moleculares, [343-344](#)
 Ras, [342](#)
receptores
 de membrana acoplados, [342](#)

metabotrópicos, [358](#)
regulación de procesos biológicos, [343-344](#)
señalización, [342f](#)
subunidades, [344t](#), [345-346](#)
toxinas bacterianas dirigidas contra, [344c](#)
globinas de los mamíferos, características, [47-53](#)
glutacionilación, [622-623](#)
hidrofobicidad, carga, [13](#)
hidrólisis, [19](#)
identificación por espectrometría de masas, [331-332](#)
ingesta elevada, [80](#)
inhibidora de CDK (CDKI), [402](#), [404](#)
metabolismo, *Véase* [Metabolismo, de las proteínas](#)
microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), [493](#)
modificaciones postraduccionales, [16c](#)
moléculas proteicas funcionales, [4](#)
morfogenética ósea (BMP), [566-567](#)
multiméricas, [15-16](#)
mutante dominante negativa, [313](#)
p53, [412](#)
péptidos, [12-15](#)
plasmáticas, [369-370](#), [591-594](#)
síntesis en el hígado, [508](#)
plegamiento, [22c](#), [295-297](#)
polímeros estructurales y funcionales, [7](#)

portadora de acilos (ACP), [164-165](#)
precursora del amiloide, [583](#)
purificación y caracterización, [15-19](#), [20f](#)
recambio, [289-301](#)
recombinantes, producción, [273c](#)
relacionada con el receptor de LDL, [492](#)
relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), [566](#), [573c](#)
S, [610](#)
separación, basada en
 el tamaño, [16-17](#)
 la carga, [19](#)
séricas, [649t](#)
Shc (homología con Src y pseudocolágeno), [342](#)
similar a la del Niemann-Pick C1 (NPC1L1), [174-175](#), [505](#)
síntesis, [Véase Síntesis, de proteínas](#)
sistema ubiquitina-proteasoma, degradación proteica, [509](#)
supresora de tumores p53, [404](#)
tampones intracelulares, [542](#), [542f](#)
tirosina cinasa
 papel, [400c](#)
transmembrana, [32](#)
transportadoras y hormonas libres, [369-370](#)
transporte de iones metálicos, [591-592](#), [592t](#)
triméricas, [14-15](#)
unidas a hidratos de carbono, [25](#)

valores pK_a de los grupos ionizables, [11t](#)

X asociada al Bcl-2 (BAX), [407c](#)

y efectores alostéricos, [53](#), [53f](#), [108](#)

Proteinasas del procolágeno del terminal C, [246-248](#), [247f](#)

Proteoglucanos, [215](#), [250-252](#), *Véase también* Nucleótidos

condroitín sulfatos, [251](#)

estructura, [216f](#), [250-251](#), [250t](#)

funciones, [252](#)

síntesis y degradación, [251-252](#)

Proteólisis, [329c](#)

mediada por ubiquitina, [403-404](#)

Proteoma, [21c](#)

Proteómica, [4](#), [21](#), [328-335](#)

metodología, [330-335](#)

técnicas

de espectrometría de masas, [331-332](#)

de separación de proteínas, [330-331](#), [331f](#)

tecnologías no basadas en la MS, [334-335](#), [335f](#)

Protooncogén, [397](#)

c-Src, [411](#)

Protrombina, [607-608](#)

Proyecto Genoma Humano (HGP), [320c](#)

Prueba(s)

de absorción de xilosa, [441c](#)

de función hepática, [649t](#)

de supresión con dexametasona

a dosis bajas, [384](#)

por la noche, [384](#)

de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), [463-464](#), [463f](#)

hematológicas, [654t](#)

Monospot, [660](#)

P-selectina, [224c](#)

Psoriasis, [402](#)

PTK no receptor, [399](#)

Pubertad precoz, [387](#)

Puentes disulfuro, [329c](#)

Pulmones, [409-410](#)

equilibrio ácido-base, [539](#)

intercambio gaseoso, [542t](#), [543-545](#)

perfusión, [543-544](#)

ventilación, trastornos, [544c](#)

Pulsioximetría, [53c](#)

Punto

de control de ensamblaje del huso (SAC), [404](#)

de restricción, mitogénesis, [402-404](#)

isoelectrico, [12](#)

Purinas, [341](#)

Q

Quelantes endógenos, [619-621](#)

Queratán sulfato, [250-251](#)
Quilomicrones, [169-170](#), [489](#), [493](#)
Quimiocinas, [341](#), [631](#)
Quimiotaxis, [631](#)
Quimotripsina, [63f](#), [67](#), [67f](#)
Quimotripsinógeno, [70](#)
Quiral, [7](#)

R

Rabdomiólisis, consecuencia de isquemia muscular, [660](#)
Ración dietética recomendada (RDA), [480c](#)
Radical hidroxilo, [618](#), [619f-620f](#)
Radioterapia, [617c](#)
Ranitidina, [366](#)
Raquitismo, [565-566](#)
 hipofosfatémico ligado al cromosoma X, [573-574](#), [574t](#)
Ras GTPasa, [399-401](#)
Ras/Raf/MEK/ERK, [400c](#)
Reacción(es)
 anapleróticas («de relleno»), ciclo de los ácidos tricarboxílicos, [134](#)
 catalizada por la aldolasa, [113-114](#)
 de Fenton, [617f](#)
 de Haber-Weiss, [617f](#)
 de hidrólisis, termodinámica, [95t](#)
 de la aconitasa, [131f](#)

de transferencia de un único carbono, [80](#)
en cadena de la polimerasa (PCR), [322f](#)

Receptor(es)

acoplados a proteínas G (GPCR), [342](#)

huérfanos, [346c](#)

activador del factor nuclear NF κ B (RANK), [567](#)

activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), [466c](#), [467f](#),
[505c](#)

α -adrenérgico, [583-584](#)

β -adrenérgico, [344-345](#), [358](#), [583-584](#)

con actividad proteína cinasa, [341](#)

de ACh de tipo muscarínico, [358](#)

de ácido retinoico (RAR), [75-76](#)

de adenosina, [366](#)

de angiotensina, [529](#)

de antígenos de los linfocitos B, [635-636](#)

de esteroides, [308-310](#)

familia génica, [310c](#)

organización, [309-310](#)

receptores de hormonas tiroideas, [310c](#)

similitud entre, [310f](#)

de farnesil X (FXR), [180](#)

de la insulina, [445](#)

de lectina de tipo C (CLR), [629](#)

de membrana, [339-353](#)

- acoplados a proteínas G, [342](#)
- acoplamiento a vías de señalización, [341](#)
- cascadas de señalización, [347](#), [348f](#)
- clasificación, [340t](#)
- de monoaminas, [339-341](#)
- fosfodiesterasas, inhibidores, [347-348](#)
- hormonales, tipos, [339-341](#)
- procesamiento de las señales celulares, [339](#)
- segundos mensajeros, [344-351](#)
- señalización de las proteínas G, [342f](#)
- transducción intracelular de señales (acoplamiento del receptor),
[341-344](#)
- de monoaminas, [339-341](#)
- de reconocimiento de patrones (PRR), [628-629](#)
- de retinoides X (RXR), [180](#)
- de retinoides (RXR), [75-76](#)
- de tipo Toll (TLR), [629](#), [630t](#)
- del factor de crecimiento
 - de fibroblastos 3 (FGF) (FGFR3), [345c](#)
 - del endotelio vascular (VEGF), [347](#)
- del linfocito B (BCR), [633](#)
- del linfocito T (TCR), [633](#)
- «depuradores», [492](#), [629](#)
- glucoproteico GPIb-IX, [602](#)
- glutamatérgicos NMDA, [583](#)

- intracelulares, [628-629](#)
- metabotrópicos e ionotrópicos, [581](#)
- muscarínicos, [365](#), [582](#)
- nicotínicos, [365](#), [582](#)
 - ACh, [358](#)
- parecidos a RIG-1 (RLR), [629-630](#)
- plaquetario GPIIb-IX, [604c](#)
- RANK, [567](#)
- tipo NOD, [629-630](#)
- transmembrana de la GH, [390](#)
- universales, [238-239](#)

Rechazo en el trasplante de órganos, [402](#)

Reciclado mitocondrial neuronal (mitofagia), [364c](#)

Recién nacido

- déficit de cobre, [102c](#)

- epilepsia, [367c](#)

Región codificadora, [293f](#)

Regulación

- alostérica de las enzimas, [70](#), [71f](#)

- hipotalámica de la hipófisis, [373](#), [373t](#)

- por retroalimentación de la secreción hormonal, [370](#)

Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), [432](#), *Véase también* [Fibrosis quística](#)

Relación P:O, [103-105](#)

Remodelación de la matriz, [254c](#)

Remodelado óseo, [566-567](#)

Remodeladores de la cromatina, [311](#)

Renina, [529](#)

Replicación en la senectud, [417](#)

Requisito diario estimado (EAR), [480c](#)

Resinas de unión a ácidos biliares, [505](#)

Resistencia a la insulina, [391](#)

Resistina, [170-171](#)

Resonancia magnética (RM), [597](#)

Resorción ósea, [567](#)

Respuesta

- a proteínas desplegadas (UPR), [297](#)
- de fase aguda, [455c](#), [508-509](#), [594-596](#)
 - proteína C reactiva, [595](#), [596f](#)
- de «lucha o huida», [361](#)
- inmunitaria, [627-645](#), [642t](#)
 - adaptativa, [627-628](#), [632-641](#), [640f](#)
 - diferenciación de la respuesta innata, [637-638](#)
 - humoral, [639-641](#)
 - integrada, [636](#)
 - receptores antigénicos, [629t](#)
 - resumen, [640f](#)
- innata, [628-632](#), [628t](#)
- linfocitos B, *Véase* [Linfocitos, B](#)
- linfocitos T, *Véase* [Linfocitos, T](#)

metabólica al estrés, [452-454](#)

Restricción calórica, envejecimiento, [425-426](#), [425f-427f](#), [426c](#)

Resultados

de laboratorio, [647](#)

seriados, cambios significativos, [647](#)

Retículo

endoplásmico (RE)

estrés y plegamiento de proteínas, [295-297](#)

procesamiento intermedio, [225](#)

rugoso (RER), [297](#)

síntesis de proteínas, [298f](#)

sarcoplásmico, [555-556](#)

Retinal, [75](#)

Retinol, conversión de la vitamina A, [75](#)

Retinopatía diabética, [456](#)

Retroalimentación negativa, [370](#)

Riboflavina, [62-63](#), [128](#)

Ribonucleótido reductasa, [210](#), [212](#)

Ribosa-5-fosfato, [120](#)

Ribosomas, [275](#), [290-291](#)

Ribozimas, [282](#), [282c](#)

Ribulosa-5-fosfato, [120](#)

Ricina, toxicidad, [229c](#)

Riesgo cardiovascular

concepto, [495-497](#)

contribución de las concentraciones plasmáticas de lípidos, [497c](#)
emergentes, [497t](#)

Rinorrea, [578c](#)

Riñón

función en el equilibrio ácido-base, [539](#)

túbulos, *Véase* [Túbulo\(s\)](#), renales, homeostasis del calcio

RIP1 serina/treonina cinasas, [405](#)

Ritmo circadiano, [371-372](#)

Rodopsina, [585](#)

Rotenona, [106](#)

S

S-adenosilmetionina, [81](#)

Salbutamol, [362](#)

Sales biliares, [437-438](#)

Saliva, [432](#)

Sangre, [2](#), [589-598](#), *Véanse también* [Calcio](#), en suero, [Proteína\(s\)](#),
[plasmáticas](#)

coagulación, [77](#)

oculta, actividad peroxidasa para detectar, [623c](#)

plaquetas, *Véase* [Plaquetas](#)

plasma, *Véase* [Plasma](#)

respuesta de fase aguda y proteína C reactiva, [595](#)

transfusión, [238](#)

Sarcomas, [409-410](#)

Sarcómero, [551-552](#)

proteínas, [552-555](#)

unidad funcional contráctil, [551-552](#)

Sarcopenia, [560c](#)

Saturados, ácidos grasos, [28](#), [473](#)

Secuencia de Shine-Dalgarno (SD), [292](#), [293f](#)

Secuenciación

métodos de NGS, [324](#)

terminación de cadena de Sanger, [323f](#)

Segundos mensajeros, [150](#), [341](#), [344-351](#), [581](#)

calmodulina, efectores diana, [348-350](#)

cascadas de señalización, [347](#), [348f](#)

derivados de fosfolipasas, [347-348](#)

proteína cinasa A, [346-347](#)

Selección clonal, [637](#), [638f](#)

Selectinas, [632](#)

Selenio, [89](#), [620c](#)

Selenocisteína, [200c](#), [620c](#)

Señal de localización nuclear (NLS), [308-309](#)

Señalización

autocrina, [339](#)

del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), [399-401](#),
[401f](#), [500](#)

endocrina, [339](#)

paracrina, [339](#)

por JAK/STAT, [401-402](#), [475](#)

yuxtacrina, [339](#)

Sepsis, [485](#)

atrofia muscular durante, [555c](#)

Serina, [9](#), [14](#)

proteasa, [66-67](#), [67f](#)

Serotonina (5-hidroxitriptamina), [363-364](#), [365c](#), [601-602](#)

Seudohipoparatiroidismo, [573](#)

S-glutationilación, [622-623](#)

Shock, [583](#)

Sialil Lewis-X, [221-222](#), [223f](#)

Signo

de Chvostek, [572-573](#)

de Trousseau, [572-573](#)

Simportador de aminoácidos neutros, [441c](#)

Sinapsis, [581](#)

tipos, [581-582](#), [582f](#)

Síndrome

carcinoide, [365c](#), [390](#)

coronario agudo, tratamiento antitrombótico, [611c](#)

de atrofia muscular, [560c](#)

de Bloom, [421c](#)

de Conn, [385](#), [530](#)

de Crigler-Najjar, [520](#)

de Cushing, [143](#), [345c](#), [383t](#), [384c](#)

de Dubin-Johnson, [520](#)

de Ehlers-Danlos, [15](#), [602](#)
de Gilbert, [520](#)
de Goodpasture, [245-246](#)
de Guillain-Barré, [577](#), [579c](#)
de hiper-IgM ligado al cromosoma X, [643c](#)
de Hutchinson-Gilford, [421c](#)
de Kallmann, [386](#)
de Klinefelter, [387](#)
de Lambert-Eaton, [585](#)
de las piernas inquietas, [583](#)
de Lesch-Nyhan, [208c](#)
de Li-Fraumeni, [412](#)
de Marfan, [249c](#)
de McCune-Albright, [345c](#)
de realimentación, [485](#)
de Rotor, [520](#)
de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), [531](#)
de Smith-Lemli-Opitz, [184c](#)
de Werner, [421c](#), [485](#)
de Zellweger, [140](#)
de Zollinger-Ellison, [441c](#)
del enfermo eutiroideo, [379](#)
hereditario de leiomiomatosis y carcinoma de células renales, [136](#)
intestinal inflamatorio, [402](#)
linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), [409c](#)

metabólico, [459](#)
nefrótico, [596c](#)
tumoral hamartomatoso PTEN, [412-413](#)

Síntesis

de ácido ribonucleico mensajero (ARNm)

elongación, [279-280](#)

en los eucariotas, [276-278](#)

en los procariotas, [276-278](#)

inicio, [279](#), [280f](#)

regulación de la traducción por la concentración de hierro, [315f](#)

terminación, [280](#)

transcripción, [278-280](#)

de adenosina trifosfato (ATP)

a partir de IMP, [204](#)

desacoplantes, [105](#), [106f](#)

energía libre, [125](#)

hipótesis quimiosmótica, [102-105](#)

inhibidores, [107](#)

proteínas desacoplantes, [105](#)

relaciones P:O, [103-105](#)

de inmunoglobulinas monoclonales, [594](#)

de proteínas, [4](#), [289-301](#)

elongación, [294-295](#), [294c](#), [296c](#), [296f-297f](#), [296t](#)

inicio, [293-294](#)

maquinaria, [290-292](#)

modificaciones postraduccionales, [297-300](#)

peptidil transferasa, [297c](#)

retículo endoplásmico, [298f](#)

terminación, [295](#), [296f](#)

Síntomas neurológicos por déficit de piridoxina, [80](#)

Sinusoides, [507](#)

Sistema(s)

cannabinoide endógeno, [474-475](#)

circulatorio, envejecimiento, [423c](#)

de grupos de diferenciación (CD), [633](#)

de la glioxalasa, [623f](#)

del complemento, [631](#)

activación, [632f](#), [641](#)

límbico, [359f](#)

nervioso

autónomo, [356f](#)

células, [578-581](#)

central (SNC), [577](#), [578t](#)

glutamato, [359](#)

neuronas noradrenérgicas, [361f](#)

vías serotoninérgicas, [364f](#)

periférico, [577](#)

simpático (SNS), [361](#)

regulador hipotálamo-hipófisis anterior (ejes), [373](#), [373f](#)

renina-angiotensina, [529](#), [530f](#)

aldosterona, [529c](#)

respiratorio

- equilibrio ácido-base, componentes respiratorio y metabólico, [539-542](#)
- intercambio gaseoso, [543](#)

tampón del organismo, [539-542](#), [540f](#)

- tamponamiento intracelular, [542](#)

ubiquitina-proteasoma, degradación proteica, [509](#)

Sitio de entrada interno del ribosoma, [292](#)

Sitosterolemia, [174-175](#)

Small Molecule Pathway Database (SMPDB), [597](#)

Sobrehidratación, [534](#)

Sodio, [85](#)

- concentración, trastornos, [534](#)
- cotransportadores, [430-431](#)
- distribución, [524f](#)
- homeostasis, aldosterona, [529](#)
- mantenimiento de gradientes a través de la membrana celular, [524-526](#)
- transporte electroneutro y electrogénico, [431-432](#)
- y potasio, gradientes a través de la membrana celular, [524-526](#)

Solución de rehidratación oral de la OMS, [430-431](#)

Somatostatina, [390](#)

Soporte nutricional, [486](#), [486f](#)

SOS (factor de intercambio de nucleótido de guanina), [399-401](#)

Subfamilias de tirosina cinasas no receptores o citoplasmáticas, [400c](#)

Subgrupos de linfocitos T colaboradores, [638-639](#)

«Subidón del corredor», [367](#)

Succinato, [99](#)

deshidrogenasa, [133](#)

Succinil-CoA sintetasa, [132-133](#)

Sulfato

de dehidroepiandrosterona (DHEAS), [386](#)

de magnesio, [50](#)

Sulfonilureas, [467](#)

Sulfóxido de metionina, [421](#), [421f](#)

Superfamilia de receptores hematopoyéticos, [401](#)

Superóxido, formación, [617f](#)

Sustancia H, [238](#)

Sustancia P, [367](#)

Sustrato(s)

del receptor de la insulina (IRS-1 a 6), [445-446](#)

energéticos, [443](#)

suicida, [69c](#)

Synacthen, [382](#)

T

«T3 inversa» (rT3), [374](#)

Tabaquismo, [619c](#)

β -talasemia, [56](#)

Talla baja, [392](#)

Tamponamiento intracelular, [542](#), [542f](#)

Tapón hemostático

inicial, [599](#)

secundario, [599-600](#)

Técnica

«ChIP-on-chip», [327-328](#), [328f](#)

de degradación de Edman, [21](#), [21f](#)

Tejido(s)

adiposo, [170-171](#), *Véanse también* [Grasa\(s\)](#), [Obesidad](#), [Peso corporal](#)

efectos metabólicos de la insulina, [447](#)

enfermedad, [476c](#)

órgano endocrino activo, [475](#), [476f](#)

almacenamiento de vitaminas, [75](#)

funciones especializadas, [4](#)

linfoides, [636-637](#)

asociados a mucosas (MALT), [637](#)

Telómeros, [261](#), [424c](#)

Temperatura, efecto, [61](#)

Teofilina, [153](#)

Teoría(s)

basadas en

el «índice de vida», [418](#)

el «uso y desgaste», [418](#)

del envejecimiento por los radicales libres (FRTA), [420-422](#)

del error-catástrofe, [419](#)

Terapia hiperbárica con O₂, intoxicación aguda por monóxido de carbono, [50c](#)

Terminación

ARN mensajero, [280](#)

de cadena de Sanger, secuenciación, [323f](#)

Testículos, [183](#)

Testosterona

acciones bioquímicas en el varón, [386-387](#)

deficiencia en varones, [386-387](#)

mecanismo de acción, [387f](#)

Tetrahidrobiopterina (BH₄), [363-364](#)

TGF-β, [500](#)

Tiazolidinedionas, [467](#)

Ticagrelor, [603](#)

Tiempo

de protrombina (TP), [516, 607](#)

de trombina (TT), [607-608](#)

de tromboplastina parcial activada (TTPa), [606-607](#)

Timidilato sintasa, reciclado de folato, [211, 211c](#)

Timidina trifosfato, [211](#)

Timo, [636-637](#)

Tiocinasa, [137, 138f](#)

Tioesterasa, [165](#)

Tiolasa, [139](#)

Tiorredoxina, [210](#)

Tiras reactivas, [72](#)

Tiroglobulina (Tg), [374](#)

Tirosina, [8-9](#), [14](#)

 hidroxilasa, [363c](#), [583](#)

Tirotoxicosis, [345c](#), [376-377](#)

Tiroxina (T4), [339](#), [374-376](#), [375f](#)

Titina, [554-555](#)

α -tocoferol, [77](#)

Tolerancia periférica, [639](#)

Tortícolis, [585](#)

«Toxicosis de T3», [378-379](#)

Toxina

 del cólera, [344c](#)

 pertussis, [344c](#)

Tracto gastrointestinal, [429-442](#), [442c](#), *Véanse también Colon, Intestino, grueso*

 ácidos grasos de cadena corta, producción en el intestino grueso a partir de los hidratos de carbono no digeridos, [438c](#)

 aminoácidos, transporte activo hacia las células epiteliales intestinales, [441c](#)

 anatomía, [430f](#)

 causas de pérdidas hidroelectrolíticas, [430c](#)

 deterioro de la función intestinal, consecuencias, [430](#)

 digestión, *Véase Digestión*

 gestión del agua y los electrolitos, [429-432](#)

 mecanismos del transporte de agua y electrolitos en el intestino,

430-432

secreción y reabsorción de agua, 429-430

Tráfico intracelular, 343

Transaldolasa, 120

Transaminación, 189

Transaminasas, 515-516

anormales, 516c

Transcetolasa, 120

Transcortina, 380

Transcripción

ácido ribonucleico, 278-280, 278f

génica, *Véase también* Gen(es), expresión génica

factores de transcripción, 306-308

iniciación, 305-306

mapeo, 327-328

requisitos, 303-304

Transcriptómica, expresión génica, 324-326

Transducción

de señales, 3, 339-353

por el Ca²⁺, 348-351

intracelular de señales, acoplamiento del receptor de membrana,
341

Transductor(es)

de la señal y activador de la transcripción-1 (STAT1), 345c

y activadores de señales (STAT), 401-402

Transferrina, [86](#), [592](#)

Transformación, [271](#)

Translocasa, en la membrana mitocondrial

externa (TOM), [96](#)

interna (TIM), [96](#)

Transmisión

colinérgica, [582-583](#)

GABAérgica, [584](#)

glutamatérgica, [584](#)

sináptica, [581-584](#)

Transmisores inhibidores, [357](#)

Transportador(es)

A1 cassette de unión al ATP de membrana (ABCA1), [495](#)

de ACh vesicular, [582](#)

GLUT-1 independientes de la insulina, [577](#)

GLUT-2, [430-431](#)

GLUT-4, [447](#)

Transporte

anterógrado, [579-580](#)

de metabolitos, [3](#)

inverso del colesterol, [494-495](#), [496f](#)

retrógrado, [579-580](#)

Transtiretina (prealbúmina), [481](#), [594-595](#)

Trastornos

congénitos de la glucosilación (CDG), [228c](#)

del equilibrio ácido-base, [541f](#), [542c](#), [546-548](#), [546c](#)

acidosis, [546-547](#)

alcalosis

definición, [546c](#)

metabólica, [548c](#)

respiratoria, [546](#), [547c](#)

causas, [547t](#)

clasificación, [546](#)

compensación respiratoria y metabólica, [546t](#)

mixta, [548](#), [548t](#)

simples y mixtos, [548t](#)

hemorrágicos

asociados a las plaquetas, [602-603](#)

déficit de vitamina K, [77](#)

Tratamiento

antitrombótico, [611c](#)

farmacológico

antibióticos, [80](#), [281c](#)

AZT, tratamiento del VIH/SIDA, [264c](#)

cáncer, [80](#)

propiedades cinéticas, [515](#)

Treonina, [9](#), [14](#)

Triacilgliceroles (triglicéridos), [30](#), [437](#), [443](#), [489](#), [493c](#)

ácidos grasos, almacenamiento y transporte, [169-170](#)

síntesis, [170f](#)

Triglicérido(s), [30](#), [137](#)
 lipasa hepática (HTGL), [492](#)

Trinitrato de glicerilo, [499](#)

Triosas, estructuras, [26f](#)

Tripanosoma, antígenos variables de superficie, [235c](#)

Tripsina, [21](#), [63f](#), [67](#), [70](#)

Triptófano, [8-9](#), [14](#), [197](#), [363-364](#)
 hidroxilasa, [363-364](#)

Triyodotironina (T3), [374-376](#), [375f](#)

Trombina, [500](#), [608-610](#)

Trombocitopenia, [603](#)

Trombocitos, *Véase* [Plaquetas](#)

Tromboelastografía, [605c](#)

Tromboembolia venosa, [610](#)

Trombolíticos, [599](#)

Trombosis, [500-501](#), [599-613](#), *Véase también* [Hemostasia](#)

Tromboxanos, [351](#), [601-602](#)

Tronco encefálico, [474-475](#)

Tropomiosina, [553](#)

Troponina(s), [554](#)
 cardíaca, diagnóstico del infarto de miocardio, [652t](#)

Tubulina α y β , [579-580](#)

Túbulo(s)
 distal, [526](#)
 proximal, [526](#)

renales, homeostasis del calcio, [570](#)

transversos (túbulos T), [555-556](#)

Tumores

cerebrales, [400c](#)

de las células enterocromafines, [365c](#)

Tunicamicina, [225f](#), [227c](#)

U

Ubiquitina, [299](#), [299f](#), [509](#)

Ubiquitinación, [329c](#)

UDP-Gal 4-epimerasa, [220](#)

UDP-GlcUA, [221](#), [223f](#)

UDP-glucosa pirofosforilasa, [148](#)

Úlceras de estómago, [433c](#)

Ultracentrifugación, [490c](#)

Ultravioleta, síntesis de vitamina D, [568-570](#)

Unidades

funcionales de transducción de señales celulares, [339](#)

isoméricas de 5 carbonos de isopreno, [175](#)

Unión

comunicante o en hendidura (*gap junction*), [33](#)

neuromuscular, [556](#)

Uracilo fosforribosil transferasa (UPRTasa), [209](#)

Uridina difosfato (UDP), [510](#)

V

Vacunación, [642](#)

Valina, [8](#), [58](#)

Valor calórico, [443](#)

Valproato, [584](#)

Vanadio, [89-90](#)

Vasculopatía periférica, [497-498](#)

Vasopresina, [374](#), [531](#), [532f](#), *Véase también* [Hormona\(s\), antidiurética \(ADH\)](#)

Vellosidades, [432-433](#)

Velocidad de sedimentación globular (VSG), [597c](#)

Ventilación, [543-544](#)

Vesículas sinápticas, [581](#)

Vía(s)

anabólicas, [444t](#)

catabólicas, [444t](#)

clásica, [631](#)

común, [605](#)

de degradación asociada al RE (ERAD), [296-297](#)

de Kennedy, [169](#)

de las pentosas fosfato, [111](#), [119-122](#)

fase de interconversión, [120-121](#), [121f](#), [121t](#)

fase redox, [119-120](#), [120f](#)

función antioxidante, [121-122](#)

de muerte, [407c](#)

de señalización

dependientes de Ca^{2+} , 348-350

RANKL, 567f

Ras/PI3K/Akt/mTor, 400c

del fosfatidilinositol, 358

del poliol, 459-461, 461f

extrínseca, 607

coagulación, 599-600

intrínseca, 606-607

factores de la coagulación, 599-600

Vibrio cholerae, 430

VIH/SIDA, 264c

Virus

de la varicela-zóster (VVZ), 71

del herpes simple (VHS), 71

del sarcoma de Rous, 411

Visión, 585, 586f

mecanismo, 585

Vitamina(s), 473, 657 *Véanse también vitaminas específicas*

ácido pantoténico, 83, 85f

almacenamiento en tejidos, 75

del complejo B, 78-83

folato, *Véase Vitamina B₉ (ácido fólico)*

funciones metabólicas, 86t

hidrosolubles, 75, 78-83

- liposolubles, [75](#)
- minerales, [75-91](#)
- oligoelementos, [3-4](#)
- suplementos, [83-85](#)
- tóxicas en exceso, [75](#)

Vitamina A

- almacenamiento en el hígado, [75-76](#)
- conversión en retinol, [75](#)
- déficit, presentación como ceguera nocturna, [76](#)
- estructura, metabolismo y función, [76f](#)
- toxicidad, [76-77](#)

Vitamina B₁ (tiamina), [78](#)

- déficit, [79](#)

Vitamina B₂ (riboflavina), [79](#), [79f](#)

Vitamina B₃ (niacina), [79](#), [79f](#)

- déficit, [79-80](#)

Vitamina B₆ (piridoxina), [80](#), [189-190](#)

- déficit, [80](#)

Vitamina B₇ (biotina), [80](#)

Vitamina B₉ (ácido fólico), [80](#)

- déficit, [81](#)

- ingesta adecuada en torno a la concepción, [81](#)

- reacciones de transferencia de un único carbono, [80](#)

- síntesis de ADN, [80](#)

- uso de análogos estructurales, [80](#)

vitamina B₁₂, 81

Vitamina B₁₂ (cobalamina), 81, 81*f*

absorción y transporte, 82*f*

ácido fólico, 81-82

déficit, causa de anemia perniciosa, 81

estructura del grupo hemo, 81

necesidad de factor intrínseco, 81

proteínas de transporte, 83*c*

suplementos, 83

«trampa de tetrahidrofolato», 82*f*

Vitamina C

antioxidante de los sistemas biológicos, 621-622

déficit, efectos, 83

estructura y síntesis, 85*f*

Vitamina D, 185

causas de deficiencia, 573*t*

efectos de la deficiencia, 77

metabolismo, 571*f*

síntesis, 568-570

tóxica en exceso, 77

toxicidad, 572

Vitamina D₂ (ergocalciferol), 568-570

Vitamina D₃ (colecalfiferol), 568-570

Vitamina E (tocoferol)

antioxidante, 77, 622*f*

estructura, [77f](#)

malabsorción, [77](#)

Vitamina K

antagonistas, [607](#)

carboxilación de residuos de ácido glutámico, [78f](#)

déficit, causa de trastornos hemorrágicos, [77](#)

estructura, [78f](#)

inhibidores, [77-78](#)

lactantes prematuros, [77](#)

necesaria para la coagulación sanguínea, [77](#)

Volumen plasmático, exceso de agua, [533-534](#)

Vómitos, pérdidas hidroelectrolíticas, [430c](#)

W

Warfarina, [77-78](#), [607c](#)

X

Xantelasma, [504c](#)

Xantina oxidasa (XO), [207](#), [213c](#)

Xenobióticos, [591](#)

Xeroderma pigmentoso (XP), [265c](#)

Xilosa, [221](#)

Xilulosa-5-fosfato, [120](#)

Y

Yeyuno, [429](#)

Yodo, [86](#)

Yodoacetamida, [69](#)

Yoduro de propidio, [408c-409c](#)

Z

Zimógenos, [70](#)

digestión, [434](#)

hemofilia, [71c](#)

Zinc

deficiencia, [88](#), [88c](#)

mecanismos de transporte, [88](#)

suplementos, [88](#)

Zona

fasciculada, [379](#)

glomerulosa, [379](#)

reticular, [379](#)

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido online complementario. Por favor, haga [clic aquí](#) (o vaya a <http://ebooks.elsevier.com>) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido en línea.