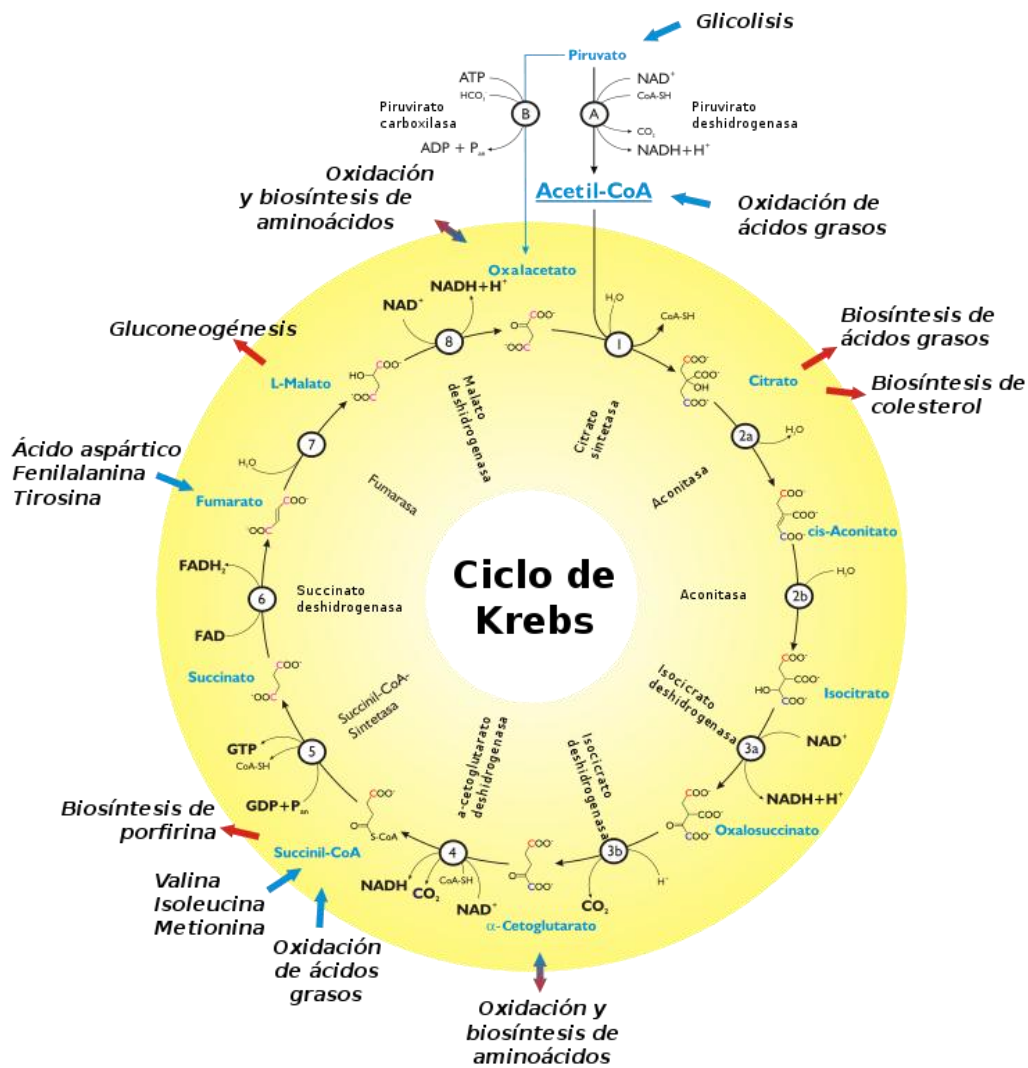


# Fundamentos de Bioquímica Médica

## Primera Edición



**Andrés CALLE M.**

**Autor - Editor**

**Marzo, 2012**

---

Calle Andrés – Editor

**FUNDAMENTOS DE BIOQUIMICA MÉDICA– Primera edición**

Quito: Ed. PROPUMED

Publicaciones Médicas, Marzo 2012

210 p.

I. Bioquímica, II. Biología celular – III. Agua / Equilibrio Acido Base, IV. Enzimas, V. Tejidos, VI. Bioenergética

BICME: en trámite

ISBN - *en trámite*

Derechos de autor: en trámite

Depósito Legal: en trámite

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida en forma mecánica, fotográfica, electrónica o en la forma de grabación fonográfica ni puede ser almacenada en un sistema de recuperación, transmitida o de algún modo copiada para uso público o privado, sin el consentimiento escrito del o los autores.

**Copyright © 2012/** Calle Andrés - Editor

Primera edición

Quito, marzo del 2012

---

## INDICE DE AUTORES

### **Dr. Marco ALVAREZ F.**

Profesor Principal Cátedra de Bioquímica.

### **Dr. Andrés CALLE M.**

Médico Ginecólogo Obstetra. Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Ex – Jefe de Cátedra de Bioquímica. Jefe del Servicio del Centro Obstétrico – HCAM. Conferencista Internacional de la Especialidad.

### **Dr. Edmundo ESTEVEZ M.**

Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Ex – Director Carrera de Medicina. Ex – Director Centro de Biomedicina.

### **Dr. Eugenio FREIRE F.**

Médico Internista. Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Ex – Jefe de Cátedra de Bioquímica.

### **Dr. Patricio JACOME A.**

Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Jefe Laboratorio Docente Cátedra de Bioquímica. Líder Atención Integral Adolescentes. Hospital “Isidro Ayora”, Quito.

### **Dr. Claudio ARCOS M.**

Médico Pediatra. Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Médico Tratante Dispensario Anexo IESS.

### **Dr. Miguel DAVILA L.**

Médico Patólogo. Profesor Agregado Cátedra de Bioquímica. Gerente de Entrenamiento y Capacitación Médica. Laboratorios Life.

### **Dr. Ramiro ESTRELLA C.**

Médico Pediatra. Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Ex – Sebdecano Facultad de Ciencias Médicas, UCE. Médico Tratante del Hospital “Baca Ortiz”, Quito.

### **Dr. Marcelo OCHOA E.**

Médico Patólogo. Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Laboratorio Clínica. Hospital del IESS – Ambato.

### **Dr. Rodrigo YEPEZ M.**

Profesor Principal Cátedra de Bioquímica. Ex – Jefe de Cátedra de Bioquímica. Ex – Decano Facultad de Ciencias Médicas – UCE.

---

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

### PROLOGO

<b>CAPITULO I</b> ATOMOS Y MOLECULAS	01
<b>CAPITULO II</b> CELULAS Y MOLECULAS	09
<b>CAPITULO III:</b> PROTEINAS PLASMATICA	15
<b>CAPITULO IV</b> HIERRO, HEM, HEMOGLOBINA	25
<b>CAPITULO V</b> ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LA HEMOSTASIA	53
<b>CAPITULO VI</b> MINERALES	71
<b>CAPITULO VII</b> AGUA Y ELECTROLITOS	87
<b>CAPITULO VIII</b> EQUILIBRIO ACIDO BASE	101
<b>CAPITULO IX</b> VITAMINAS	111
<b>CAPITULO X</b> ENZIMAS Y COENZIMAS	129
<b>CAPITULO XI</b> NUTRIENTES Y GASTO ENERGETICO	163
<b>CAPITULO XII</b> BIOQUIMICA DE LOS TEJIDOS	179
<b>CAPITULO XIII</b> BIOENERGETICA Y RESPIRACION CELULAR	197

---

## PROLOGO

La Bioquímica y Biología Celular constituyen el sustento científico de la Medicina. Las explicaciones fisiológicas y patológicas que se presentan en el ser humano, tienen como fundamento la base molecular y el conocimiento de estos procesos, son fundamentales en la medicina basada en la ciencia y en las explicaciones moleculares de su fisiopatología.

La Docencia de las Ciencias Básicas, es un eje fundamental en la formación médica. Justamente, las Ciencias Básicas, en la cual se encuentra incluida la Bioquímica, constituyen la base científica en la formación médica y en la explicación de los procesos normales y anormales que se presentan en el ser humano. Justamente estos procesos, se inician en una célula y la suma de ellas forman un tejido, el cuál es parte de un órgano o sistema y la suma de ellos es el cuerpo humano. Por tanto la alteración molecular del funcionamiento celular, se traslada a los síntomas o signos que se presentan el cuerpo.

Los Premios Nobel de Medicina, máximo galardón de las Ciencias Médicas, son entregados justamente a científicos que trabajan en las bases moleculares de diversos procesos fisiológicos y patológicos en los seres humanos y que por lo general constituyen descubrimientos que marcan hitos en la historia de la medicina. Estos descubrimientos son productos de trabajos de investigación molecular que permiten explicar procesos fisiológicos y patológicos. Así justamente, los avances en la medicina basada en la ciencia, siempre tienen explicaciones moleculares y bioquímicas.

La Bioquímica y en general las Ciencias Básicas, se conocen más en sus prácticas de Laboratorio. En los Laboratorios se desarrolla la ciencia molecular y ésta siendo una ciencia molecular también tendrá un complemento en sus Laboratorios docentes, pues las ciencias básicas como la Bioquímica, requieren procesos demostrativos que expliquen procesos moleculares, para que los mismos no se queden en la utopía.

La carrera de Medicina, además de humana y sobre todo ética, tienen como ejes fundamentales las Ciencias Básicas. El buen desarrollo de estos procesos académicos, permiten pasar a la formación médica clínica, hechos que son básicamente hospitalarios. Pero si deseamos tener una explicación a todos los signos y síntomas clínicos que observamos en los pacientes en nuestra práctica diaria en Hospitales, debemos recurrir a revisar y cimentar nuevamente como son los procesos moleculares y bioquímicos. Solo así, estaremos efectuando una formación científica, producto del adecuado y útil conocimiento de la base molecular y particularmente de la Bioquímica y Fisiología Médica.

La Cátedra de Bioquímica quiere entregar este esfuerzo académico, docente y científico a sus estudiantes, esfuerzo que se representa en un Libro de gran utilidad en vuestro proceso de formación y de gran respaldo para su futura formación estudiantil y médica. Por ello justamente, los FUNDAMENTOS DE BIOQUÍMICA MÉDICA, quieren constituirse en su herramienta necesaria para que su formación académica sea cada vez más práctica y apegada a la ciencia molecular moderna y científica.

Quito, marzo del 2012.

**EI EDITOR**

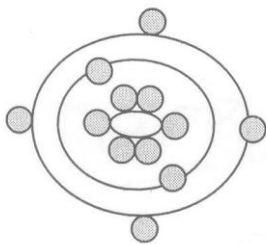
## CAPITULO I

# ATOMOS Y MOLECULAS

En esta primera parte de la asignatura se aborda la **Bioquímica estructural**, es decir la composición y conformación de las moléculas.

El elemento mas abundante es el agua, al cual al disociarse se halla compuesto por hidrógeno y oxígeno. El ser humano además contiene además una buena proporción carbono en sus estructuras químicas, mientras que los elementos minerales o traza se hallan en pequeñas cantidades, generalmente formando sales o coadyuvando a los catalizadores biológicos.

Los átomos son la unidad química de la materia y están formados por un núcleo y una corona. El núcleo está formado por protones y neutrones. El número de protones nos determina el **número atómico**. En la corona se ubican los **niveles de energía** u orbitales en los cuales se ubican los electrones de carga negativa, siendo los orbitales externos, los comprometidos en la cesión o atracción electrónica entre dos átomos.



El carbono tiene 6 protones 6 seis neutrones en su núcleo y en su corona seis electrones

Además la masa del átomo en si mismo se halla en el núcleo, y es esta unidad la que denominamos **unidades dalton**, la cual no es otra cosa que la doceava parte de un átomo de carbono.

La teoría cuántica establece los números atómicos:

- a. **Quántico principal (n)** el cual nos indica en nivel (7) donde se ubica un electrón K, L etc.
- b. **Quántico secundario (l)** que define la forma de un orbital. De acuerdo con esto existen subniveles energéticos s, p, d, f
- c. **Quántico de espín** es el movimiento giratorio del un electrón.

De esta combinación se establece  $n_l$ , que nos da la notación por ejemplo  $3p^3$  indica nivel 3, subnivel p con tres electrones. Los electrones suelen representarse con flecha dentro de una celdilla. Si tiene un mismo sentido los electrones se los representa con flecha en una misma dirección

A esta distribución de los átomos se denomina nube o **configuración electrónica**, del cual dependen las propiedades químicas del átomo.

Al conjunto de átomos que tiene el mismo número de protones, toma la denominación de **elemento químico**. Pero si un átomo tiene un mismo número de protones pero diferente de neutrones, estamos frente a un **isótopo** de importancia en medicina nuclear y endocrinología.

Cuando un átomo tiene un diferente número de electrones y de protones y tiene carga eléctrica, se le nomina como **ión**. Si el ión tiene una carga negativa por migrar al polo positivo en solución tenemos un **anión**, pero si migra al polo negativo por tener carga positiva le denominamos **catión**.

En el ser humano cerca del 99% de átomos se halla representado por el carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno y el 1% restante por elementos traza como sodio, potasio, calcio, hierro, yodo etc.

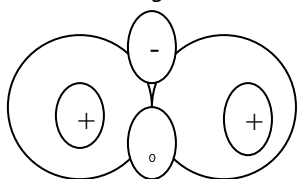
En la naturaleza los elementos químicos integran los **bioelementos** que suelen ubicarse en la primera mitad de tabla periódica.

Los bioelementos pueden desempeñar una **función estructural** al hallarse de soporte de huesos, articulaciones, piel, etc., una **función catalítica** como por ejemplo el hierro al transportar oxígeno y una **función osmótica** como en las membranas biológicas.

Algunos autores dividen a los bioelementos en primarios y secundarios. **Primarios** a CHON mas fósforo y azufre, que tienen facilidad para formar enlaces químicos. **Secundarios** al cloro, sodio, potasio, calcio, magnesio que se hallan en estructuras biológicas.

En relación a las **moléculas** son agrupaciones de átomos que se hallan en una proporción fija.

Átomo de hidrógeno



Una característica de los bioelementos es el tener una valencia que puede ser fija o variable. Definimos a la **valencia** como la capacidad de combinación de un elemento. Dado que como hemos indicado las moléculas tienen una forma geométrica dependiente de su constitución atómica, de la cual depende la carga que posea, se han descrito los compuestos **polares** por atracción de iones positivos y negativos y los **no polares** como el metano. Estos conceptos son valiosos para el enlace iónico. Actualmente se habla de **electrones de valencia** para señalar a los electrones más débilmente unidos al átomo y que pueden intervenir en la formación de enlaces químicos. Existen elementos que presentan una valencia variable, gracias a la cual pueden ceder o aceptar electrones como el hierro de valencia 2 y hierro de valencia 3.

## EL ENLACE QUIMICO

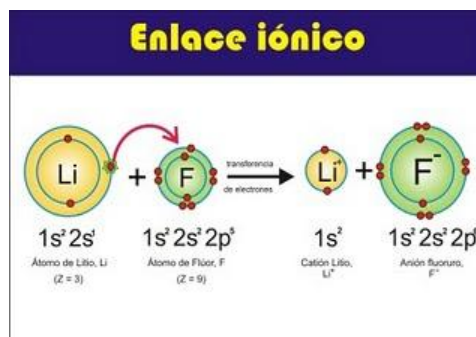
La fuerza de atracción mutua entre dos o más átomos que se combinan para formar una molécula, se basa en la regla del octeto y en las fuerzas de Lewis.

De capital importancia en Bioquímica, la formación de un enlace obedece a:

- Mecanismos de ganancia, pérdida o compartimiento de electrones entre los átomos participantes
- Los electrones de valencia se agrupan para que cada átomo puedan adquirir la estructura electrónica del gas noble mas cercano en el sistema periódico

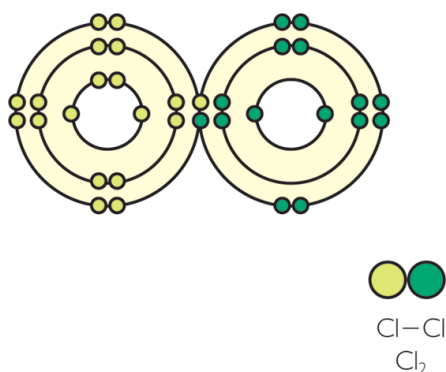
La atracción electrostática entre especies iónicas de carga opuesta, da como resultado un enlace químico denominado **iónico** o electrovalente.

El enlace iónico ocurre cuando hay traspaso de electrones entre un átomo electropositivo y un átomo electronegativo, con lo que los átomos adquieren carga positiva y negativa,



Cuando dos átomos comparten electrones el enlace se denomina **covalente**, y en este proceso solo los electrones de valencia se hallan implicados en el proceso es decir referimos, a los electrones que se deba ganar o perder para adquirir la estructura del gas noble anterior. Para ello los electrones se hallan en un mismo nivel y según el principio de Pauli tienen espines opuestos.

El enlace covalente puede ser simple cuando se comparte un solo par de electrones, doble si la compartición es de dos pares y triple si son tres pares de electrones.

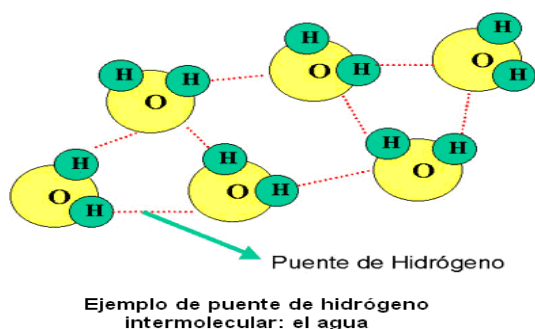


Si en la conformación del enlace, el par de electrones son aportados por uno de los dos átomos, mientras que el otro no comparte ninguno, se denomina **enlace covalente coordinado**.

Por otra parte hablamos de un enlace **covalente polar** si los átomos que forman el par electrónico son distintos, es decir uno de los átomos es más electronegativo que el otro. En el **enlace no polar** la contribución de electrones es uniforme para los dos átomos.

Cuando los átomos que se unen son diferentes, los electrones no se comparten por igual por lo que aparecen en la molécula regiones con distinta densidad de carga o dipolos eléctricos.

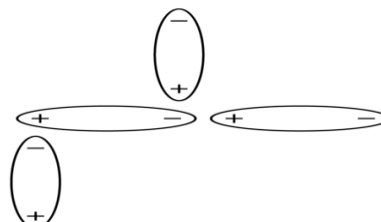
Los enlaces débiles se hallan representados por el enlace de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals.



Los **enlaces de hidrógeno** o puentes de hidrógeno, son mucho más fuertes que los de Van der Waals y se forman entre moléculas covalentes constituidas por uno o más átomos de hidrógeno, unidos a átomos de

electronegatividad más elevada, por ejemplo el agua que es un dipolo.

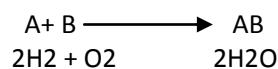
En las **fuerzas de Van der Waals**, hay una atracción entre los núcleos y las nubes atómicas como consecuencia de cargas de signo opuesto.



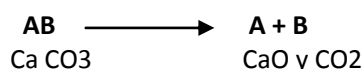
### REACCION QUIMICA

Corresponde a un proceso por el cual una sustancia original o reactante se transforma en una molécula nueva o producto. Fundamentalmente nos referiremos a 3 tipos de reacciones:

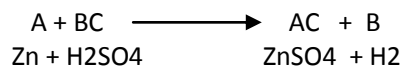
- a. **Reacciones de síntesis** cuando dos sustancias se unen para formar una nueva más compleja



- b. **Reacciones de descomposición o análisis:** cuando una sustancia compleja da lugar a dos moléculas simples



- c. **Reacciones de desplazamiento o sustitución:** cuando un elemento substituye y libera a otro elemento

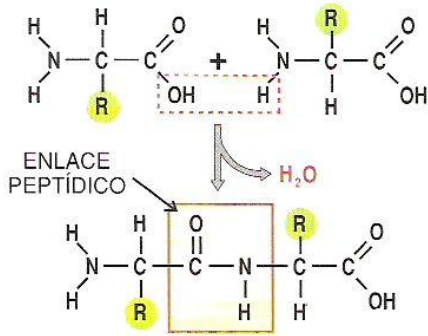


### MACROMOLECULAS

#### PROTEÍNAS

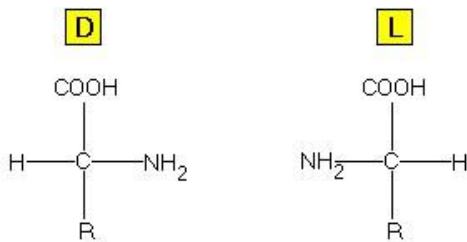
Las proteínas se hallan constituidas por polímeros de aminoácidos, que se unen por **enlaces peptídicos**. Este enlace se forma por reacción del grupo amino de un aminoácido, con el grupo carboxilo de otro aminoácido con eliminación de agua.





Estructuralmente las proteínas se hallan constituidas por 50-55% de carbono, 20-40% de oxígeno, 15-20% de de hidrógeno y 6-7% de nitrógeno.

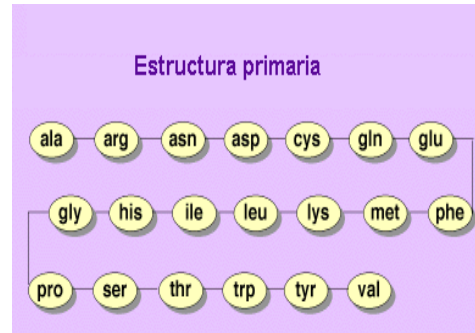
Sus unidades constitutivas, los aminoácidos son considerados como derivados de los ácidos orgánicos, y siendo el carbono el constituyente mayor, presentan en su estructura el llamado **carbono asimétrico o carbono quiral**, el cual se une por sus cuatro valencias a átomos diferentes con excepción de la glicina, siendo este carbono el que determina el **poder rotatorio** que define la presencia de aminoácidos levógiros y dextrógiros. La estructura de los aminoácidos, monosacáridos, y ácidos grasos serán estudiados en metabolismos.



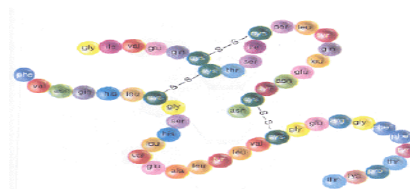
Los aminoácidos principales son los llamados **esenciales** porque solo se presentan en la naturaleza, por lo que el hombre los adquiere con la alimentación. Son aminoácidos esenciales la arginina, lisina, triptófano, histidina, metionina, valina, leucina, fenilalanina, isoleucina, y treonina. Por la presencia de grupos polares en su cadena lateral, los aminoácidos polares son serina, treonina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, histidina y tirosina.

Las proteínas guardan cuatro tipos de jerarquías:

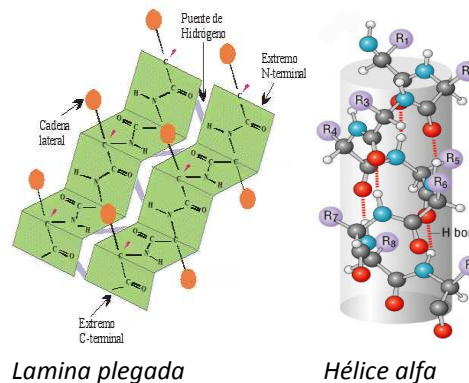
**Estructura primaria** referida al número estructura y orden de los aminoácidos. Se halla determinada por condiciones genéticas.



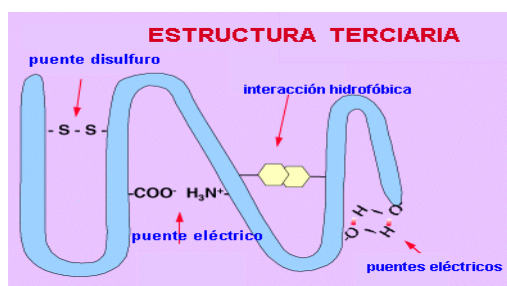
**Estructura secundaria** en la cual los aminoácidos forman polipéptidos que se pliegan y se estabilizan por fuerzas covalentes y no covalentes, y en la cual se distinguen el hélice alfa y la lámina plegada beta.



En el **hélice alfa**, los aminoácidos giran alrededor de un eje o hélice, sostenida por enlaces de hidrógeno y en la segunda los grupos carboxilo de un a.a. se relacionan con otro carboxilo de otro a.a. y de igual forma sus grupos amino; en este caso se denominan **lámina paralela** o por el contrario se enfrentan un carboxilo con un grupo nitrógeno y se denomina **lamina antiparalela**.



**Estructura terciaria** referida a las relaciones espaciales entre los elementos químicos. En ella se pueden formar los **patrones supersecundarios** por enlaces entre hélices alfa y laminas plegadas.



Finalmente en la **estructura cuaternaria** se hallan los **protómeros o subunidades** que son dos o más cadenas polipeptídicas unidos por fuerzas no covalentes. De ahí que se puedan encontrar proteínas diméricas o tetraméricas



La reacción entre dos aminoácidos forma un dipéptido, si son tres es un tripéptido etc. El término **oligopéptido** se refiere a una estructura que tiene entre 2 y 9 aminoácidos. Si la estructura tiene entre 10 y 100 aminoácidos le denominamos polipéptido.

### Lípidos

Son cadenas de hidrocarburos alquílicos que presentan un grupo ácido terminal denominado carboxilo. La cadena lateral o grupo alquílico es de tipo hidrofóbico, mientras que el grupo carboxilo es de carácter hidrofílico.

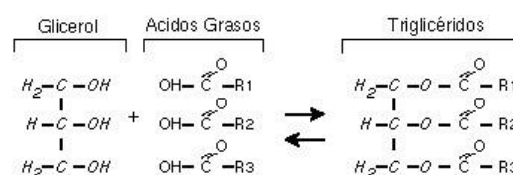
Su unidad básica son los ácidos grasos, formados por cadenas de 16, 18, 20 carbonos de cadena par e impar. Según la longitud de la cadena lateral tenemos ácidos grasos de **cadena corta** de 2-4 átomos de carbono,

**cadena media** de 6-10 y de **cadena larga** de 12 a 26 carbonos

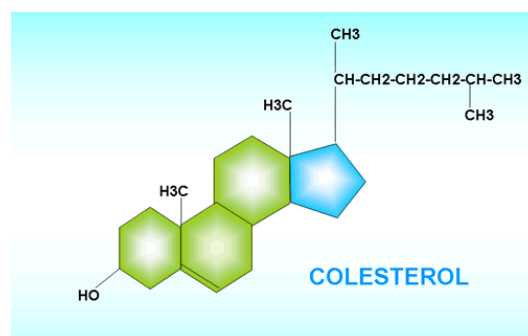
Si un ácido graso tiene una cadena sin dobles enlaces, el ácido graso se denomina **ácido graso saturado** como el ácido palmítico, y cuando los tiene **ácidos grasos insaturados** como **los ácidos grasos esenciales** linoleico, linoléico y araquidónico de gran importancia en la membrana biológica

Si el ácido graso contiene un doble enlace se denomina **monoinsaturado** como el ácido oleico; si tiene más de dos dobles enlaces se llamará **poliinsaturado** como los ácidos grasos esenciales.

Los **triglicéridos** o triacilgliceroles son moléculas formadas por tres ácidos grasos que se esterifican con una molécula de un azúcar alcohol, el glicerol.

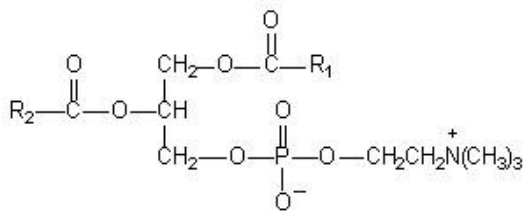


El **colesterol** es un alcohol-esteroide con un núcleo básico de 3 ciclos hexanos, un ciclopentano y una cadena lateral alifática, que en conjunto suman 27 carbonos. Es una molécula fundamental en la composición de la membrana celular.



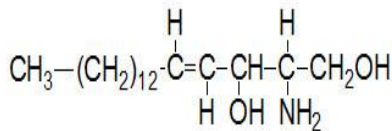
Los **fosfolípidos** que pertenecen al grupo de los Glicérolípidos con un núcleo básico, el glicerol, comprenden el fosfatidato, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol. Los fosfolípidos

consisten de manera general en dos cadenas de ácidos grasos hidrófobos unidos aun grupo que contiene fosfato.



*Fosfaditilcolina*

Finalmente los lípidos complejos del grupo de los **esfingolípidos**, son la esfingomielina, cerebrócidos y gangliósidos. Su núcleo básico es la esfingocina.



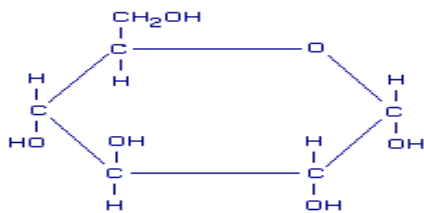
*Esfingocina*

**CARBOHIDRATOS**

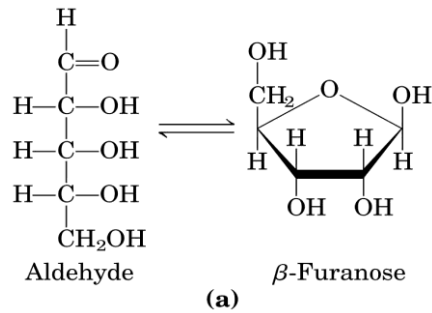
Son polihidroalcoholes que pueden contener el grupo aldehído (-CHO) en cuyo caso se denominan **aldosas** o grupos cetónicos (-CO-) a los que se les denomina **cetosos**.

Al igual que las proteínas, contienen carbonos asimétricos por lo que pueden comportarse como levo o dextro rotatorios.

Los **piranósidos** son estructuras cíclicas de glúcidos, que tienen como núcleo básico el pirano o pueden ser **furanósidos** si su núcleo es el furano.



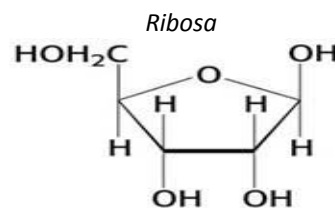
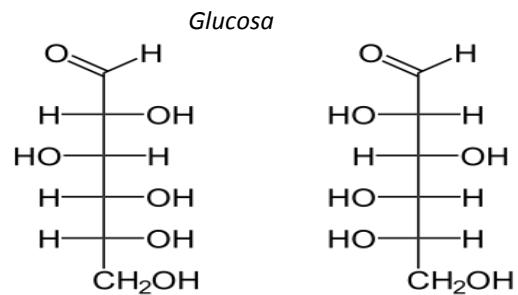
GLUCOSA (α-D-glucopiranososa)



Clásicamente se los ha dividido en **osas y ósidos**. Los primeros son azúcares simples reductores no hidrolizables, y los segundos son aquellos que por hidrólisis producen dos o mas osas acompañados de sustancias glucocídicas.

Los monosacáridos son azúcares simples que de acuerdo al número de átomos de carbono pueden ser:

	<b>Aldosa</b>	<b>Cetosa</b>
Triosas	Gliceraldehído	Dihidroxiacetona
Tetrosas	Eritrosa	Eritrulosa
Pentosas	Ribosa Xilosa Arabinosa	Ribulosa Xilulosa
Hexosas	Glucosa Fructosa Manosa	
Heptosas		Seudoheptulosa



La asociación de dos monosacáridos unidos por un enlace glucocídico forma los disacáridos:

Lactosa	=	glucosa + galactosa
Sacarosa	=	Glucosa + fructosa
Maltosa	=	Glucosa + glucosa

También existen en la naturaleza derivados de los carbohidratos como azúcares alcoholes (glicerol), azúcares ácidos (ácido glucorónico), azúcares aminados (glucosamina), glucosaminoglucanos (ácido hialurónico, condroitin-sulfato, dermatan sulfato, heparina, queratan sulfato).

El glucógeno se halla formado por miles de unidades de glucosa unidas por enlaces glucocilos 1-6 y 1-4.



## CAPITULO II

# CELULAS Y MOLECULAS

### Células

Químicamente son soluciones concentradas de sustancias químicas, que de acuerdo con la teoría de Virchow presentan cuatro particularidades:

1. Es la unidad más pequeña de la vida
2. Es la unidad morfofisiológica del ser vivo
3. Las células individuales al confluir en tejidos y órganos tiene propiedades derivadas de la unidad morfológica
4. El material genético que contienen, determina la continuidad de la especie. Una célula deriva de otra célula.

### Composición química:

Cerca del 70% de las células se halla constituidas por agua y un 30% por elementos químicos. El elemento más abundante de los elementos químicos son las proteínas 15% ,seguido por 6% de RNA, 4% de iones y moléculas pequeñas, 2% de fosfolípidos, 2% de polisacáridos y 1% de DNA

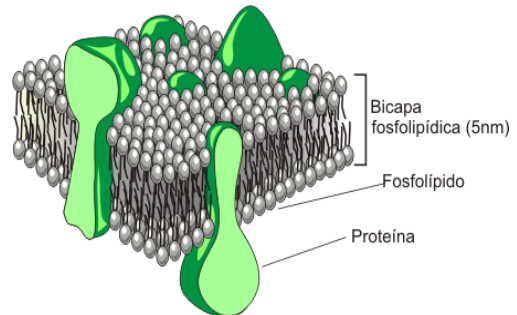
Las células son elementos biológicos sujetos a especializarse en indeterminada función, por ejemplo las fibras musculares por sus proteínas contráctiles se especializan en la contracción y relajación muscular bajo influjo del ión calcio. Los conos y bastoncillos de la retina en la conversión de la energía luminosa. Las células mioepiteliales de las glándulas exocrinas en elaborar y secretar sustancias químicas etc.

Sin embargo los componentes químicos y los elementos morfológicos pueden variar según que se trate de **células eucariotas** presentes en los organismos superiores, vegetales y animales o de **células procariotas** de bacterias, micoplasmas, espiroquetas y algas. Las células eucariotas se caracterizan por tener un núcleo verdadero con un DNA lineal, y cromosomas múltiples, Hay nucléolos y endomembranas presentes, fenómenos de

exocitosis y endocitosis y el ciclo celular se hace por mitosis y meiosis.

Algunos de los estudios de la morfología y química celular se los ha estudiado en procariotas de pseudo núcleo y división binaria simple, con cromosoma único entre sus principales características.

La membrana celular ha sido descrita durante décadas por varios autores como Davson Daniello o modelo de membrana unitaria, modelo de Robertson, Green, hasta el modelo predominante actual de Singer y Nicolson o modelo en mosaico fluido al cual nos referiremos.



### PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Las proteínas varían en sus cuantías en la membrana, pero de manera general representan entre 25 y el 75% de la masa de la membrana. Así en la vaina de mielina de los axones del sistema nervioso las proteínas representan un 18% de la composición química, mientras que en los hematíes el 49% es proteína y en las endomembranas representan un 75% que el caso específico de la mitocondria se halla formada más de 100 proteínas diferentes.

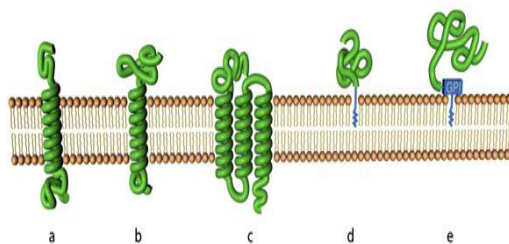
En la membrana hallamos dos tipos de proteínas integrales y periféricas que tienen el carácter de anfipáticas, es decir apuntan sus aminoácidos polares hacia el interior y exterior de la membrana y que se conectan

por una región hidrófoba en la porción central de la bicapa.

Las **proteínas integrales o transmembrana** se caracterizan por tener grupos ricos en aminoácidos hidrofóbicos con regiones alfa helicoidales, que se disponen en todo el grosor de la membrana biológica como la glucoforina o por el contrario tiene varios cruces transmembrana como la bomba de calcio (10). Sus aminoácidos hidrofílicos por el contrario, apuntan hacia el exterior de la membrana. Esta acción se debe a que estas proteínas están formadas por tres dominios, extracelular, citoplasmático ricos en aminoácidos polares y un dominio central con gran cantidad de residuos hidrofóbicos.

Algunos autores indican que existen bajo cuatro formas.

- **Monotópicas** no cruzan totalmente la membrana.
- **Bitópicas** cuando cruzan la membrana una vez de un lado a otro.
- **Oligotópicas** cruzan más de dos veces.
- **Politópicas** que pueden cruzar la membrana hasta 12 veces.



Bajo este punto de vista estas proteínas se comportan como anfipáticas y forman canales para el movimiento de iones y moléculas pequeñas. Las inmunoglobulinas de las membranas de los linfocitos, son proteínas integrales, al igual que muchos que los receptores de membrana.

Se halla implicadas en internalización de un ligando, en la conformación de receptores conductores de señales celulares, conducción

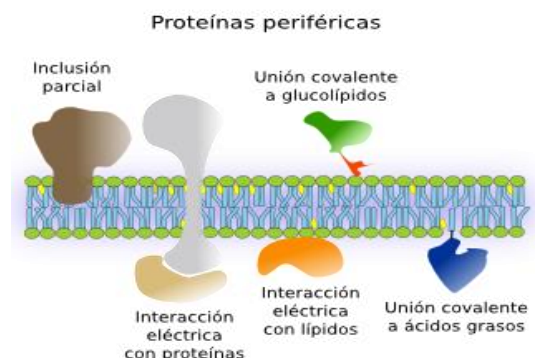
de pequeñas moléculas por sus canales iónicos, receptores de antígenos y anticuerpos.

Los canales iónicos propios de las proteínas integrales son de tres tipos:

1. Canales dependientes de voltaje (Na, K, Cl)
2. Canales ligando Dependientes (Ionotrópicos): Acetil Colina con sus subcanales muscraínicos y nicotínicos.
3. Canales activados por segundos mensajeros (metabolotrópicos): asociados a proteínas G y tirosinquinasa.

Las **proteínas periféricas** suelen ubicarse en la membrana externa o interna y son consideradas como reguladoras de las proteínas integrales o de conexión con ellas y con el citoesqueleto. Esta conexión se la hace por medio de enlaces débiles. Se ha reconocido que algunas proteínas de membrana se asocian con lípidos en forma covalente excepto los fosfolípidos, lo que permite en anclamiento de la proteína en la cual juegan un papel directo la adición del ácido mirístico (C14) o del ácido palmítico (C16).

Son proteínas globulares unidas iónicamente al dominio polar de otra proteína o posiblemente a la cabeza polar de los fosfolípidos. Un ejemplo de proteína periférica es el citocromo C de la cadena respiratoria. Participan como elementos de señalización celular, permeabilidad iónica selectiva.



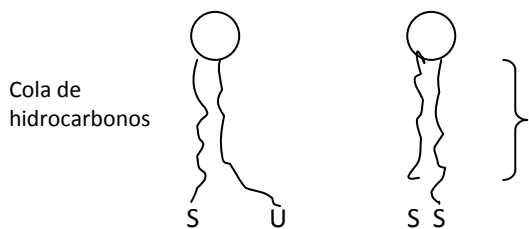
Tanto las proteínas como los lípidos, se recambian en forma continua y son capaces

de moverse lateralmente. De ahí que se hable que la membrana plasmática es **asimétrica**, para explicar la composición lípidica en dos mitades ubicadas en la capa externa e interna. La asimetría de lípidos y proteínas es fundamental para el soporte y regulación de las proteínas, el mantenimiento de las cargas de membrana y la actividad de cationes especialmente calcio y magnesio.

**LIPIDOS DE MEMBRANA**

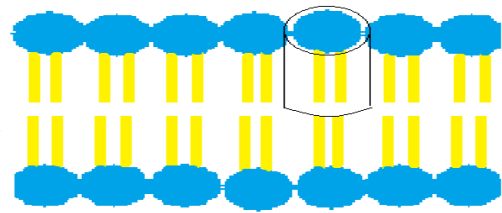
Los lípidos constituyen el 50- 60% de la masa de membrana, lo que se halla en dependencia del tipo de membrana, por ejemplo la mitocondrial está constituida en su mayor parte 50% por fosfatidilcolina, seguida de fosfatidiletanolamina 23% y en menores cantidades otros lípidos. Los glucolípidos y el colesterol representan el 40% de la composición lípidica.

Todos los lípidos de las membranas son considerados como anfipáticos, con una cola no polar y una cabeza polar. Los ácidos grasos saturados tienen colas rectas mientras que los insaturados tienen colas plegadas.

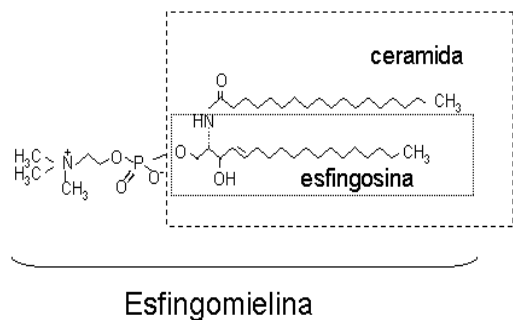


Por su parte los fosfolípidos se disponen en bicapa con sus regiones hidrófobas en la porción central de membrana protegidas del agua y en la cubierta se disponen las cabezas hidrofílicas. Esta disposición permite que el oxígeno, CO<sub>2</sub>, nitrógeno y hormonas esteroideas se difundan fácilmente por las regiones hidrófobas.

Los fosfolípidos que contienen colina se localizan en la capa externa, mientras que la fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina lo hacen en la capa interna de la membrana. Las esfingomielinas predominan en las vainas de mielina del sistema nervioso.



También se hallan en las membranas pequeñas cantidades de glucoesfingolípidos como cerebrósidos y gangliósidos.



El colesterol por su parte, se halla en gran cantidad en la capa externa de las membranas intercalándose con los fosfolípidos y en menor cantidad en las mitocondrias, aparato de Golgi y membranas nucleares. Por poseer un grupo hidrófilo en el carbono 3, este carbono se expone a la interfase acuosa y el resto de la molécula se dispone en la parte media de la membrana.

**CARBOHIDRATOS DE MEMBRANA**

Localizados en la superficie externa de las membranas, los carbohidratos más representativos son la galactosa, manosa, fucosa, glucosa, glucosamina, galactosamina y ácido sálico. Estos carbohidratos se los halla formando parte de los glucolípidos y glucoproteínas, y contribuyen de manera importante a la carga negativa de la superficie de membrana. Además los carbohidratos son moléculas importantes en el reconocimiento entre las células y en la detección de células extrañas. Se piensa que los carbohidratos son los que orientan a las glucoproteínas, por sus pequeños oligosacáridos generalmente ramificados en su estructura



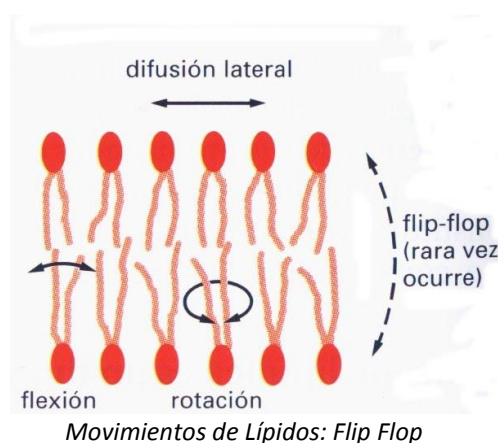
Las membranas biológicas tienen varias propiedades biológicas entre las que se destacan:

- a. **Fluidez** que se halla determinada por la temperatura y que depende del tipo de ácido graso y de la cantidad de colesterol presente en las membranas. De manera general, las membranas que contienen cadenas de ácidos grasos más cortas son las menos rígidas y se mantiene fluidas a temperaturas bajas. De igual manera la presencia de ácidos grasos insaturados incrementa la fluidez, porque los dobles enlaces hacen que la grasa se curve o doble, lo que hace más difícil la rigidez. Al hacer referencia a la temperatura es necesario indicar que la **temperatura de transición** ( $t_m$ ) es aquella en la que la estructura sufre la transición de ordenada a desordenada. A temperatura mayor de 25° C los ácidos grasos se hallan en forma ordenada, pero al aumentar la temperatura aumenta el grado de desorden pasando a ser fluida. Por su parte los ácidos grasos saturados disminuyen la fluidez por que tiene un punto de fusión más elevado.

También el colesterol participa en este fenómeno al interactuar sus anillos con la cabeza de los fosfolípidos, lo que hace que disminuya la movilidad de las cadenas de ácidos grasos, provocando rigidez de membrana. La fluidez de hecho va a afectar las funciones de membrana por ejemplo, a mayor fluidez mayor permeabilidad al agua y pequeñas moléculas hidrófobas y de igual modo la actividad de algunos receptores es mayor.

- b. **Movilidad.** Existe un movimiento entre cargas en la membrana biológica denominado Flip Flop, que termodinámicamente es desfavorable, ya que requiere el pasaje de una cabeza de los lípidos a través de la zona no polar. El flip flop de los fosfolípidos es un proceso activo que requiere de ATP. Los lípidos cargados giran desde un lado a otro de la bicapa y con ello contribuye a la asimetría.

Un ejemplo lo observamos en la coagulación, en la cual las plaquetas pueden reordenar sus membranas, de forma que fosfolípidos como la fosfatidilserina localizado en el interior de la membrana de la plaqueta inactiva se desplaza al exterior, movimiento de activación que sirve para el anclaje mediante iones calcio, para los complejos pro coagulantes de la “tenasa” (IXa, VIIIa) y de la “protrombinasa” (Xa, Va), con lo cual en la membrana plaquetaria la trombina se transforma en trombina.



- c. **Permeabilidad selectiva** Es decir la membrana es capaz de controlar el paso de sustancias al citoplasma en forma selectiva, lo que depende de las interacciones moleculares que se presentan entre los componentes moleculares y las sustancias que van a intentar pasar por la membrana. De igual manera controla la salida de desechos metabólicos. La membrana es permeable a los compuestos liposolubles.

- d. **Sistemas de transporte:** se señalan dos formas de transporte:

**Pasivo:** Osmosis  
Difusión simple  
Difusión facilitada  
Canales proteicos

**Activo:** Bombas  
Transporte en masa

El transporte pasivo o difusión ocurre a favor de un gradiente de concentración, con

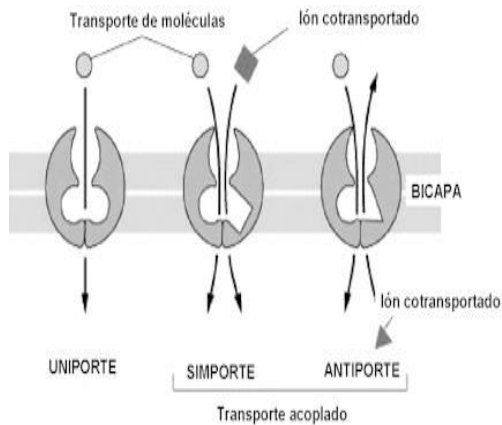
migración del sitio de mayor concentración al de menor concentración.

En la difusión simple el movimiento molecular se hace sin necesidad de proteínas portadoras; lo contrario sucede con la difusión facilitada, que necesita de un carrier o transportador para la molécula a ingresar. Los transportadores pueden ser: de tres categorías:

**Uniporte** (glut 2) transporte de un lado a otro

**Simporte** (glucosa/sodio) transporte unidireccional de los dos compuestos.

**Antiporte** (Na/H) cuando hay intercambio del compuesto que entra por uno que sale.



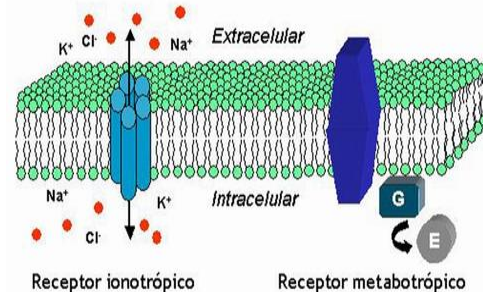
En las formas de transporte activo el desplazamiento es por contra gradiente de concentración, es decir la sustancia pasa de un medio poco concentrado a un medio muy concentrado y generalmente requiere de energía para poder hacerlo.

**Receptores de membrana:**

Son proteínas transmembrana cuya función principal es reconocer elementos extracelulares que no pueden atravesar la membrana, como hormonas, neurotransmisores, antígenos u otros receptores ubicados en las células vecinas.

La unión del receptor con su ligando hace que los receptores cambien su conformación, lo que afecta la actividad de su dominio intracitoplasmático lo que se conoce como **transducción de señales**. La molécula que se

une al receptor se denomina ligando o primer mensajero y la señal de reconocimiento llega a moléculas intracelulares conocidas como segundos mensajeros como el AMPc, que convierten la señal en una respuesta celular.



Se han descritos receptores:

- a. De canal abierto por ligando
- b. Acoplados a proteínas G
- c. Asociados a enzimas

También se han reconocido receptores citoplasmáticos y nucleares.

**ORGANELOS CELULARES**

**Mitocondria**

Formada por endomembranas dispuestas en una membrana interna, una externa y un espacio intermembrana, constituye la central energética de organismo, porque allí funcionan, la beta oxidación de las grasas, el ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. La membrana interna contiene cerca de un 70% de proteínas que intervienen no solo en la fosforilación oxidativa, sino también en el transporte de metabolitos como piruvato y ácidos grasos entre la mitocondria y el citoplasma. La matriz contiene el sistema genético mitocondrial así como las enzimas del metabolismo oxidativo. Mientras la membrana externa es permeable a moléculas pequeñas, la membrana interna es impermeable a ellos y a la mayoría de iones.

**Retículo endoplásmico**

Esta red de túbulos y sacos que se extiende desde la membrana del núcleo a todo el citoplasma presenta dos variedades con diferentes funciones. El retículo rugoso cubierto por ribosomas participa en el

procesamiento de las proteínas, mientras que el retículo endoplásmico liso no asociado con ribosomas, se halla implicado en el metabolismo de los lípidos de membrana, fabricación de hormonas esteroideas y depuración de líquidos corporales.

El papel de RER es el de efectuar el plegamiento de las proteínas, el ensamblaje de varias subunidades, la formación de puentes disulfuro y las primeras etapas de la glucosilación si lo requieren

Las proteínas de secreción de este organelo, toma una vía singular de exportación: RE rugoso- Golgi- vesículas de secreción- exterior de la célula anotándose, que las células que fabrican proteínas son ricas en REL.

Las proteínas destinadas a permanecer en el citoplasma o que se van a incorporar al núcleo, mitocondrias o peroxisomas son sintetizadas por los ribosomas libres.

#### **Complejo de Golgi**

Estas bolsas aplanadas reciben las proteínas desde del retículo endoplásmico, las reprocesan y las distribuyen para ser transportadas a los lisosomas, membrana plasmática o la secreción. Una función importante es que los oligosacáridos (14 residuos de azúcares) que se añaden en el retículo endoplásmico, remodifican en Golgi en una secuencia que implica eliminación de cinco residuos de manosa, adición de dos residuos de N acetilglucosamina, tres de ácido siálico y tres residuos de galactosa.

Además de procesar y distribuir las glicoproteínas, Golgi participa en la síntesis de glucolípidos y esfingomielina

#### **Lisosomas**

Estos organelos rodeados de membranas contienen alrededor de 50 enzimas implicadas en la degradación de proteínas, grasas, carbohidratos y ácidos nucleicos. Su membra-

na posee una bicapa de fosfolípidos y al menos 16 proteínas incluyendo una ATPasa necesaria para la bomba de electrones.

Todas estas enzimas son de la clase de hidrolasa ácida, que son activas al pH 5 de los lisosomas. El mantenimiento de este pH es vital y se consigue gracias a que en los lisosomas funciona una bomba de iones hidrógeno, que provee electrones para el pH lisosómico ácido.

Actualmente se reconoce enfermedades lisosómicas causadas por deficiencia enzimática. Entre ellas tenemos:

- Enfermedad de Gaucher: deficiencia de glucocidasa.
- Enfermedad de Tay Sach: déficit de hexaminidasa A.
- Enfermedad de Nieman Pick: déficit de esfingomielinasa.

Por autofagia y heterofagia, los lisosomas producen su acción degradativa tanto del material intracelular como del extracelular respectivamente.

#### **Peroxisomas**

Son estructuras rodeadas por una membrana de carácter proteico, que contiene cerca de 50 enzimas para diversas reacciones metabólicas que incluye al metabolismo energético. En las células animales, los ácidos grasos se oxidan tanto en los peroxisomas como en las mitocondrias, pero también participan en la biosíntesis de lípidos

Una de sus funciones se halla relacionada con la destoxificación, pues contiene la enzima catalasa que descompone al peróxido de hidrógeno en agua o lo utiliza para oxidar otros compuestos orgánicos.

Diversos sustratos se degradan en los lisosomas, incluyendo el ácido úrico, aminoácidos y ácidos grasos.

## CAPITULO III

# PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

### INTRODUCCION

Cuando la sangre se coagula, diversas proteínas plasmáticas contribuyen a formar el coagulo sanguíneo, el líquido resultante, carente de fibrinógeno, fibrina y diversos factores de coagulación, se conoce como suero. El plasma sanguíneo, en cambio, es el líquido sobrenadante que se obtiene por centrifugación de la sangre, en ausencia de coagulación. A diferencia del suero, el plasma contiene fibrinógeno y todos los factores de la coagulación. Son muchas las determinaciones químicas clínicas que se realizan en el suero en lugar de plasma.

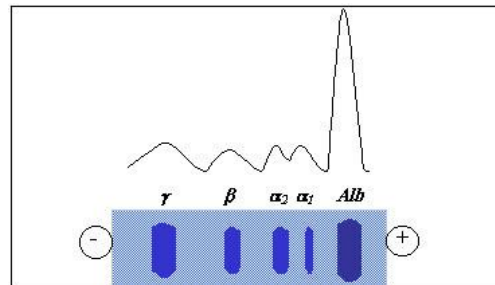
El plasma normal contiene agua, electrólitos como Na, Cl, K, Ca, Mg, bicarbonato; además compuestos orgánicos como: proteínas, aminoácidos, glucosa, urea, creatinina, iones y hormonas. De los componentes sólidos, la mayor parte son las proteínas que alcanzan un valor de 60 y 80 g/l. De ellas, entre el 50 y 60% está constituido por la Albúmina y el resto son una mezcla de globulinas como: glucoproteínas, lipoproteínas y las inmunoglobulinas de la defensa

### Separación de las proteínas plasmáticas

a) Las proteínas plasmáticas se pueden separar o clasificar en función de su solubilidad, para lo cual se han utilizado soluciones salinas a mediana saturación de sulfato de amonio o de sodio; método que se denomina de Precipitación salina, que ha permitido obtener tres fracciones: albúmina, globulinas y fibrinógeno.

b) Otro método, es la separación mediante el método electroforético del suero, con el que se obtiene 5 categorías de acuerdo a la migración electroforética de las proteínas. Así, la albúmina es la mayor fracción y la de mayor recorrido electroforético hacia el polo positivo y a continuación le siguen las

globulinas: alfa1, alfa2, beta y las gamma globulinas.



*Electroforesis de las proteínas plasmáticas*

En el laboratorio, las proteínas del suero se separan y se valoran químicamente mediante un procedimiento de electroforesis, tinción y luego se someten a densitometría, la misma que se grafica en el llamado Proteinograma electroforético de las proteínas plasmáticas.

La mayoría de los análisis clínicos electroforéticos del plasma se llevan a cabo sobre medios sólidos, como geles de poliacrilamida o acetato de celulosa como soporte, en un medio tapón de dietil barbiturato sódico a pH 8.6. A este pH todas las proteínas plasmáticas normales están cargadas negativamente (aniones) y migran hacia el ánodo de la celda electroforética; las gama globulinas son las proteínas séricas con menor carga negativa.

Casi todas las proteínas del plasma se sintetizan en el hígado, excepto las gammaglobulinas que se sintetizan en los linfocitos B o células plasmáticas, y la beta trombomodulina que se sintetiza en el endotelio vascular.

Por consiguiente, uno de los signos característicos de la enfermedad hepática grave generalmente es un descenso en el valor de una o varias proteínas plasmáticas, como: la albúmina, la protrombina y la transferrina.

Principales Proteínas Plasmáticas		
Tipo	Porcentaje de Proteínas Plasmáticas Totales	Propiedades y funciones especiales
Albúmina	55	Transporte de aniones orgánicos, presión osmótica, fija Ca <sup>++</sup>
Alfa 1 Globulinas	5	Glucoproteínas, lipoproteínas de alta densidad
Alfa 2 Globulinas		Haptoglobina (transporte de Hemoglobina), ceruloplasmina (transporte de Cu <sup>++</sup> ), lipoproteínas de muy baja densidad.
Beta Globulinas	13	Transferrina (transporte de Fe <sup>++</sup> )
Fibrinógeno	7	Coagulación sanguínea
Gamma Globulinas	11	Inmunoglobulinas

c) Mediante el **método Inmunolectroforético**, se ha logrado la separación de las proteínas de cada una de estas fracciones incluyendo a la albúmina y las globulinas, como consta en la siguiente tabla.

PROTEINAS	PM	CONCENTRACION	FUNCION
Prealbúmina (Transtiretina)	55000	10 – 40 mg /dl	Transporte de Tiroxina y retinol
Albúmina	69000	3,5 – 4,5 g/dl	Presión oncótica y transporte
Globulinas alfa			
Alfa 1 Globulina ácida	40000	55 - 140	Proteína de fase aguda
Alfa 1 Feto Globulina	64000	0,001	Desconocida
Alfa 1 Antitripsina	54000	200 - 400	Proteasa
Transcortina	52000	3 – 3,5	Transporte de corticoides
Globulina fijadora de Tiroxina	58000	1 - 2	Transporte de Tiroxina
Transcobalamina I			Transporte de Vitamina B12
Alfa Lipoproteínas (HDL)			Transporte de Lípidos
Globulinas Alfa 2			
Alfa 2 Macroglobulina	725000	140 - 420	Proteasa Inhibidora
Inhibidor inter alfa tripsina	160000	20 - 70	Proteasa Inhibidora
Inhibidor C15		20 - 30	Inhibidor sistema de complemento
Haptoglobina	90000	380 - 780	Liga Hemoglobina circulante
Ceruloplasmina	151000	15 - 60	Transporte de Cobre
Pre Beta Lipoproteínas (VLDL)			Transporte de Triglicéridos endógenos
Globulinas Beta			
Transferrina	76000	200 - 300	Transporte de Fe
Hemopexina	5700	50 - 100	Liga el Hem
Transcobalamina II			Transporta Vitamina B12
Beta 2 micro Globulina	12000	0 - 2	Liga HLA
Proteínas C Reactiva	118000	1	Proteína de fase aguda
Beta Lipoproteínas (LDL)			Transporte de Colesterol
Gamma Globulinas			
Ig G	150000	700 - 1500	Anticuerpos
Ig A	150000 - 300000		Anticuerpos
Ig M	750000 - 900000		Anticuerpos
Crioglobulinas	220		Desconocido

En este cuadro no constan las proteínas de la coagulación, porque la determinación es en suero.

Describiremos las principales fracciones proteicas de acuerdo a su importancia fisiológica. Excepto, las proteínas de la coagulación que se describirán en el capítulo de Hemostasia; y las lipoproteínas que serán estudiadas con el metabolismo de los lípidos.

#### **PREALBÚMINA**

Mediante el método inmuno-electroforético, se ha separado proteínas como la albúmina en una fracción prealbúmina y la albúmina propiamente dicha.

La prealbúmina es una pequeña fracción que se inscribe en el proteinograma inmuno electroforético, con un peso molecular de 55000 Da.; a pesar de su pequeña concentración de 10 a 40 mg/dl, se le considera importante por las funciones que desempeñan. Se determinó que es la fracción transportadora de tiroxina (TBPA) y de retinol (RBP); fracciones que tienen importancia en la fisiología de hormonas tiroideas y de la vitamina A. Actualmente a esta fracción se le llama transtiretina.

#### **ALBÚMINA**

La proteína más abundante en el plasma es la albúmina.

La albúmina, es una proteína simple, globular, consistente en una sola cadena polipeptídica, con 585 aminoácidos, con 17 puentes disulfuro intracatenarios, tiene un peso molecular aproximado de 69KDa. Su concentración es de alrededor del 60% de la proteína plasmática total, su valor medio es de (3.4 a 4.7 g/dl).

En la molécula se han determinado 3 dominios estructurales que se ha relacionado con los ligandos para el transporte de sustancias.

Las dos principales funciones de la albúmina son: el transporte de pequeñas moléculas tanto endógenas como exógenas y el desarrollo de presión osmótica u oncótica dentro del capilar. Transporta muchos metabolitos, como ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada, que son poco solubles en agua; por otra parte, la albúmina se une a iones como: el calcio, cobre y zinc, a

hormonas esteroides y una fracción de triptófano.

Además, liga a algunos fármacos poco solubles como la aspirina, las sulfonamidas, la penicilina G, la digoxina, los anticoagulantes cumarínicos y los barbitúricos; de manera que, éstos son transportados eficazmente a través del torrente sanguíneo. Por lo tanto, el nivel plasmático de las proteínas tiene implicaciones farmacológicas importantes.

La albúmina, determina el 80% de la presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas. La presión osmótica u oncótica (25 mmHg. ), es la primera fuerza que impulsa al líquido intersticial hacia el interior del capilar en su extremo venoso, en oposición a las fuerzas hidrostáticas de la presión sanguínea que tienden a expulsar los líquidos hacia el espacio intersticial. Estos factores de intercambio de líquido entre el líquido intravascular y el líquido intersticial constituyen un equilibrio que se conoce como la Hipótesis de Starling.

El hígado sintetiza al rededor de 12g. de albúmina al día, casi el 25% de la síntesis de todas las proteínas plasmáticas, su nivel de producción depende de un buen funcionamiento hepático, balance hormonal y el estado nutricional del individuo, esencialmente de la disponibilidad de nitrógeno proteico.

Los glucocorticoides y la hormona tiroidea estimulan su síntesis hepática.

El ayuno y la malnutrición proteico energética grave (MPE ), que involucra al kwashiorkor y la desnutrición marasmática, disminuyen las fracciones proteicas de albúmina y transferrina del plasma.

También pueden verse alteraciones de las proteínas plasmáticas en condiciones patológicas que pueden cursar con hipoalbuminemia y edema hipo proteico.

Los niveles de albúmina por debajo de lo normal pueden deberse a:

- Ascitis (cirrosis hepática)
- Quemaduras (extensas)

- Enfermedad Hepática, como hepatitis, cirrosis o necrosis hepatocelular (muerte tisular).
- Síndromes de mal absorción (enfermedad de Crohn, esprue o enfermedad de Whipple)
- Desnutrición (MPE): malnutrición protéica energética crónica grave.
- Síndrome Nefrótico, entre otros.

### ALFA GLOBULINAS

En el plasma existen: las alfa1 y las alfa 2. Las principales alfa1 son las glucoproteínas y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que se estudiarán con los lípidos.

Las principales alfa1 globulinas constituyen las llamadas Antiproteinasas, que son defensa orgánica contra serina proteasas que amenazan con destruir tejidos, y proteínas de la coagulación que se han activado como el caso de la trombina. Se describen las principales Alfa1 globulinas.

#### Alfa 1 Glicoproteína ácida u Orosomucoide

Es una glucoproteína de 40.000 Da. que contiene el 42% de carbohidratos, aunque no se conoce bien su función biológica, esta proteína es una de las que aumenta en forma importante en los procesos inflamatorios e infecciones agudas; por lo tanto es una proteína de fase aguda junto con la alfa1 antitripsina, la haptoglobina, el fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR). Es importante en el diagnóstico de enfermedades del colágeno como la artritis reumatoidea y algunas patologías malignas.

Su valor en sangre oscila entre 0.66 de mg/dl a 0.8 de mg/dl en adulto normal. En los procesos agudos puede subir su valor hasta 5 veces dentro de las 24 a 48 horas.

#### Alfa 1 Feto Globulina (Fetuina)

Glucoproteína de peso molecular de 70.000 Da., con 4.3% de carbohidratos, presente durante la etapa fetal y se le considera esencial para el desarrollo normal del embrión. Tiene una estructura parecida a la albúmina.

Normalmente está ausente en el suero del adulto y aparece en pequeñas cantidades en el suero de las mujeres embarazadas.

Es interesante que pueda aparecer en adultos que padecen carcinoma primario del hígado y en tumores de células germinales de ovario o testículo, constituyéndose en un marcador tumoral que sirve para diagnóstico.

#### Alfa 1 Antitripsina

La  $\alpha_1$ -antiproteinasa ( 52 kDa), era conocida como  $\alpha_1$ -**antitripsina**. Es una proteína de cadena única, de 394 aminoácidos y posee tres cadenas de oligosacáridos. Constituye el componente principal de la fracción  $\alpha_1$  del plasma humano. Es sintetizada por los hepatocitos y macrófagos, es el principal **inhibidor de la proteasas de serina** del plasma humano. Esta proteína inhibe la tripsina, la elastasa y algunas otras proteasas como la trombina, al formar complejos con ellas. Existen al menos 75 formas polimórficas muchas de las cuales pueden ser separadas por electroforesis.

Su interés clínico es doble con respecto a la  $\alpha_1$ -antitripsina. La deficiencia de esta proteína tiene relación con algunos casos de **enfisema**. Cuando la cantidad de  $\alpha_1$ -antitripsina es deficiente y se eleva el número de leucocitos polimorfonuclear en los pulmones (como en la neumonía), el paciente afectado carece de un mecanismo para contrarrestar el daño proteolítico del tejido pulmonar producido por las serina-proteasas como la elastasa, la colagenasa.

Además, es interesante el hecho de que una metionina particular (residuo 358) de la  $\alpha_1$ -antitripsina esté implicada en la unión enzimática de este compuesto a las proteasas. El hábito de fumar ocasiona que esta metionina se oxide a **sulfóxido de metionina**, y de esta manera se inactiva. Como consecuencia, las moléculas de  $\alpha_1$ -antitripsina afectadas pierden su capacidad de neutralizar proteasas.

Tanto la disminución de la proteína como la inactivación como efecto adverso del tabaquismo, induce un aumento de la destrucción proteolítica en el tejido pulmonar,

lo cual acelera el desarrollo de enfisema. La administración intravenosa de  $\alpha_1$ -antitripsina (terapia de aumento) ha sido utilizada como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes con enfisema secundario a deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina.

Además, la deficiencia genética de la  $\alpha_1$ -antitripsina también está implicada en un tipo de enfermedad hepática (hepatitis y cirrosis por deficiencia de  $\alpha_1$  Antitripsina). Se debe a que, las moléculas anómalas de  $\alpha_1$  Antitripsina, del fenotipo ZZ se acumulan y agregan en las cisternas del retículo endoplásmico de los hepatocitos.

Tal agregación se debe a la formación de polímeros de una  $\alpha_1$ -antitripsina mutante; los polímeros se forman a través de una fuerte interacción entre un asa específica de una molécula y una hoja  $\beta$  plegada de otra (polimerización en asa-hoja). Por mecanismos aún no bien comprendidos, en este tipo de pacientes se desarrolla hepatitis y una cirrosis por acumulación de grandes cantidades de colágeno que produce fibrosis.

Se ha sugerido que la administración de un péptido sintético con una secuencia muy parecida a la del asa mencionada pueda inhibir la polimerización en asa-hoja.

En la actualidad, la hepatopatía por deficiencia grave de  $\alpha_1$ -antitripsina puede ser tratada con éxito mediante el trasplante de hígado.

## ALFA 2 GLOBULINAS

Las principales Alfa 2 Globulinas son: la haptoglobina, proteína de transporte para la hemoglobina libre que circula en el plasma; la ceruloplasmina, proteína del transporte de cobre; la protrombina, una proenzima que participa en la coagulación sanguínea y las glucoproteínas.

### Haptoglobina

La haptoglobina (Hp), una  $\alpha_2$  glucoproteína plasmática que se une a la hemoglobina extra corpuscular circulante (HB) en un complejo no covalente estricto (HB-Hp). La cantidad de haptoglobina plasmática humana varía de 50 a

180 mg de hemoglobina, capacidad de unión por decilitro. Ya se conoce que el 10% de la hemoglobina degradada cada día se libera hacia la circulación como Hb extra corpuscular. La masa molecular de la HB es de aproximadamente 65 kDa, en tanto que la masa molecular de la haptoglobina (Hp 1-1) 90 kDa.; así, el complejo HB-Hp posee una masa molecular aproximada de 155 kDa.

La hemoglobina libre puede pasar a través del glomérulo del riñón y entrar en los túbulos, donde puede precipitar, como puede suceder después de una transfusión de sangre incompatible. Sin embargo, el complejo Hb-Hp es demasiado grande para pasar a través del glomérulo.

La función de la Hp es, por lo tanto, evitar la pérdida de hemoglobina libre a través del riñón, conservando el hierro, tan valioso, de la hemoglobina, que se perdería.

Las concentraciones de haptoglobina en el plasma humano sufren variaciones con utilidad diagnóstica. Las concentraciones bajas se presentan en los pacientes con anemias hemolíticas, por el hecho de que, mientras la vida media de la haptoglobina es de cinco días aproximadamente, la vida media del complejo HB-Hp es de casi 90 min., ya que tal compuesto es retirado del plasma rápidamente por los hepatocitos.

La haptoglobina es una de las proteínas de "fase aguda" y su concentración plasmática se incrementa en una gran variedad de estados inflamatorios agudos y crónicos.

### Hemopexina

Otra proteína plasmática se une al grupo hemo, pero no a la hemoglobina, La hemopexina es una  $\beta$ -globulina que se une al hemo libre. La albúmina se une a algunos grupos metahemo (hemo férrico) para formar metahemoalbúmina, la cual transfiere posteriormente el grupo metahemo a la hemopexina.

### Ceruloplasmina

La ceruloplasmina, una  $\alpha_2$ -globulina (casi 160kDa). transporta 90% del cobre presente en el plasma. Cada molécula de cerulo-



plasma se une a seis átomos de cobre en forma firme, por lo que el cobre no está muy disponible para ser intercambiado. La albúmina transporta el otro 10% del cobre plasmático, pero se une a este metal en forma menos fuerte. Así, la albúmina dona su cobre a los tejidos más fácilmente que la ceruloplasmina, siendo de mayor importancia en el transporte de cobre en el cuerpo humano.

***El cobre es cofactor para algunas enzimas:***

El cobre acepta y dona electrones, y participa en reacciones que implican dismutación, hidroxilación y oxigenación. El exceso de cobre puede ocasionar problemas debido a su capacidad para oxidar proteínas, lípidos, para unirse a ácidos nucleicos y facilitar la producción de radicales libres. Por lo tanto, son importantes los mecanismos que mantengan la cantidad de cobre en el organismo dentro de los límites normales.

El adulto normal contiene alrededor de 100 mg de cobre, localizado sobre todo en hueso, hígado, riñón y músculo. La ingesta diaria de cobre es de 2 a 4 mg, de los cuales casi 50% es absorbido en el estómago y en el intestino delgado superior, y el resto es excretado a través de las heces. El cobre llega hasta el hígado unido a la albúmina, donde es utilizado por las células hepáticas, y parte de él es excretado por la bilis. El cobre también abandona el hígado fijado a la ceruloplasmina, que es sintetizada en tal órgano.

*Algunas enzimas importantes que contienen cobre:*

- Amino oxidasas
- Superóxido dismutasa dependiente de cobre
- Citocromo oxidasa
- Tirocinasa, etc

Las concentraciones bajas de ceruloplasmina están presentes en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular), una enfermedad ocasionada por un metabolismo alterado del cobre. También en la enfermedad de Menkes. Condiciones genéticas que implican anomalías en el metabolismo del cobre.

Ambas enfermedades, son ocasionadas por mutaciones del gen que codifica la ATPasa tipo P de unión del cobre. Esta proteína es la que extrae el cobre de las células para su unión con la ceruloplasmina

La enfermedad de Wilson es un trastorno genético en el que el cobre no puede ser excretado por la bilis y se acumula en hígado, cerebro, riñón y eritrocitos. Puede ser considerada como una incapacidad para mantener un equilibrio del cobre casi de cero que produce toxicosis por cobre. El aumento de cobre en las células hepáticas parece inhibir la unión del cobre a la apoceruloplasmina, y esto conlleva un descenso de las concentraciones plasmáticas de ceruloplasmina. Conforme el cobre se acumula, los pacientes pueden desarrollar anemia hemolítica, enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis) y un síndrome neurológico debido al acumulo de cobre en los ganglios basales y otros centros. Un dato clínico frecuente es el anillo de Kayser-Fleischer, el cual es un anillo de pigmento verde o dorado alrededor de la córnea debido al depósito de cobre en la membrana de Descemet.

El tratamiento para la enfermedad de Wilson consiste en una dieta baja en cobre, además de la administración de por vida de **penicilamina**, la cual quela el cobre y es excretada por la orina.

**Alfa 2 Macroglobulina**

La  $\alpha_2$ -macroglobulina, una glucoproteína plasmática grande (720 kDa), constituida por cuatro subunidades de 180 kDa. Comprende de 8 a 10% de las proteínas plasmáticas. El 10% del zinc plasmático es transportado por la  $\alpha_2$ -macroglobulina; el resto es transportado por la albúmina. Esta proteína es sintetizada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo monocitos, hepatocitos y astrocitos. Es el miembro principal de un grupo de proteínas plasmáticas que incluye las proteínas del complemento C3 y C4.

La  $\alpha_2$ -macroglobulina liga a muchas proteínas y resulta así un **inhibidor panproteinasas** importante, Los complejos  $\alpha_2$ -macroglobulina-

proteinasas son rápidamente depurados del plasma por un receptor localizado en muchos tipos celulares.

### BETA GLOBULINAS

Las principales beta-globulinas son la transferrina (proteína transportadora de hierro) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se estudiarán con los lípidos.

#### Transferrina

La transferrina (Tf) es una proteína plasmática que desempeña la función de transporte de hierro desde su absorción en el intestino hasta los sitios de utilización.

La Transferrina (Tf)  $\beta$ 1-globulina, de 76 kDa. Es una glucoproteína sintetizada en el hígado. Se han detectado casi 20 formas polimórficas de transferrina. Su función es clave en el metabolismo del hierro debido a que lo transporta (2 mol de  $\text{Fe}^{3+}$  por mol de Tf) en la circulación hasta los sitios donde este ión es requerido, por ejemplo desde el intestino hasta la médula ósea y otros órganos. Aproximadamente 200 mil millones de eritrocitos (casi 20 mL) se catabolizan por día, liberando casi 25 mg de hierro en el organismo, los cuales serán transportados en su mayor parte por la transferrina

La absorción de hierro se hace en la parte proximal del duodeno y está regulada en forma estricta.

En condiciones normales, el cuerpo regula estrechamente su contenido de hierro, por lo que un varón adulto sano sólo pierde cerca de 1 mg. diario, que se repone con la absorción intestinal. Las mujeres adultas tienen tendencia a la deficiencia de hierro porque algunas pierden cantidades excesivas de sangre durante la menstruación.

En el interior del enterocito, el hierro reducido puede almacenarse como ferritina o transferirse a través de la membrana basolateral hacia el plasma, donde lo transporta la transferrina.

Al parecer el paso a través de la membrana basolateral se debe a otra proteína, tal **vez la**

**proteína 1 reguladora del hierro (IREG1)**. Esta proteína puede interactuar con la **proteína hefaestina**, que contiene cobre y es similar a la ceruloplasmina. Se cree que la hefaestina tiene actividad de oxidasa de hierro, la cual es importante para la liberación de hierro desde las células. Por tanto, el  $\text{Fe}^{2+}$  se convierte de nuevo en  $\text{Fe}^{3+}$ , la forma en que la transferrina lo transporta en el plasma.

Los tejidos poseen receptores específicos para transferrina, los tejidos más ricos en receptores son los reticulocitos y el trofoblasto de la placenta. También, se ha demostrado su presencia en una variedad de tipos de células incluyendo los fibroblastos, linfocitos, riñones, epitelio, varios tipos celulares tumorales, los progenitores de células hematopoyéticas, excluyendo los eritrocitos maduros.

#### Ferritina

La ferritina es otra proteína importante en el metabolismo del hierro. En condiciones normales, la ferritina almacena hierro, el cual puede ser solicitado según las condiciones lo requieran. En situaciones de exceso de hierro (p. ej., hemocromatosis), las reservas corporales de hierro se incrementan en forma notable, existiendo mucha más ferritina en los tejidos, como en hígado y bazo. La ferritina contiene aproximadamente 23% de hierro, y la **apoferritina** tiene una masa molecular de de 18.5 kDa, las cuales rodean en forma miscelar casi 440 kDa. La ferritina se compone de 24 subunidades liga unos 3 000 a 4 500 átomos férricos. Normalmente existe poca ferritina en el plasma humano; no obstante, en los pacientes con exceso de hierro la cantidad de ferritina en el plasma se incrementa notablemente. La cantidad plasmática de ferritina puede ser cuantificada mediante un radioinmunoensayo, lo cual sirve como un índice muy sensible de las reservas de hierro en el organismo.

### GAMAGLOBULINAS o INMUNOGLOBULINAS

Las gammaglobulinas o inmunoglobulinas, llamados también anticuerpos, son glucoproteínas sintetizadas por linfocitos B y células plasmáticas, en respuesta al estímulo

antigénico. Su característica fundamental es que tiene la propiedad de unirse específicamente al antígeno que indujo su formación. Se les denomina Inmunoglobulina (IG) porque son proteínas formadas por grupos globulares y son capaces de transferir pasivamente la inmunidad a otro individuo.

La fracción Gamma-globulínica está integrada por 5 clases básicas de inmunoglobulinas o anticuerpos. Existen entre 1,0 y 1,5 g/l de gama globulinas en el plasma humano normal. Las principales inmunoglobulinas del plasma que integran la fracción gama-globulina aparecen en la tabla. La abreviatura de inmunoglobulina utilizada es IgG, IgA, IgM, IgD e Ig E.

Estas 5 clases de inmunoglobulinas son heterogéneas.

#### **Estructura de la IgG como tipo**

Los varios tipos de inmunoglobulinas poseen una estructura básica o subunidad. Presentan dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (Cadenas L) y dos cadenas pesadas también idénticas (Cadenas H); que se ensamblan con puentes disulfuro adoptando una configuración espacial en forma de Y. Con un Pm promedio de 150 KD.

Las cadenas pesadas H (50KDa), tienen una longitud mayor con 450aa y las cadenas ligeras L (25 KDa.) tienen 214aa. . En total una subunidad de una Inmunoglobulina pesa 150 kDa.

La secuencia de aminoácidos de la cadena H, es la que determina la clase y subclase de Inmunoglobulina.

Los distintos tipos de cadenas pesadas H, a diferencia de las cadenas livianas *k* y *L*, son características de cada tipo de inmunoglobulina; así por ejemplo, la IgG, posee una cadena pesada  $\gamma$  denominada gama; la IgA posee una cadena pesada  $\alpha$  denominada alfa, la cadena pesada  $\mu$  de IgM se denomina mi; las letras griegas  $\delta$  (delta) y  $\epsilon$  (epsilon) representan las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas IgD e IgE respectivamente.

Solo existen dos tipos de cadenas ligeras: kappa y lambda. Las inmunoglobulinas con cadenas ligeras kappa predominan sobre las de tipo lambda. Debemos recordar que siempre en una inmunoglobulina las dos cadenas ligeras son idénticas

Así, una molécula de IgG en concreto podría definirse como  $\gamma_2 k_2$  o  $\gamma_2 L_2$  y una IgA  $\alpha_2 k_2$  o  $\alpha_2 L_2$  y así sucesivamente.

Los tres principales grupos de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM se diferencian también por el número de Subunidades básicas en su estructura; la más simple de inmunoglobulina la IgG solo tiene una Subunidad de este tipo es decir H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, mientras que la IgM posee 5 de estas subunidades es decir (H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>)<sub>5</sub> y la IgA puede tener una o dos subunidades

Las inmunoglobulinas poliméricas IgA e IgM contienen también otra cadena de unión, glucoproteína denominada J (peso molecular de 16000). Existe solo una cadena J por polímero de IgA o IgM.

Tanto las cadenas H, como las ligeras L de una inmunoglobulina, presentan una parte o región variable (V) en el extremo aminoterminal de la cadena y el resto de las cadenas son constantes, denominándose como VH –CH para las cadenas pesadas y VL –CL para las cadenas livianas.

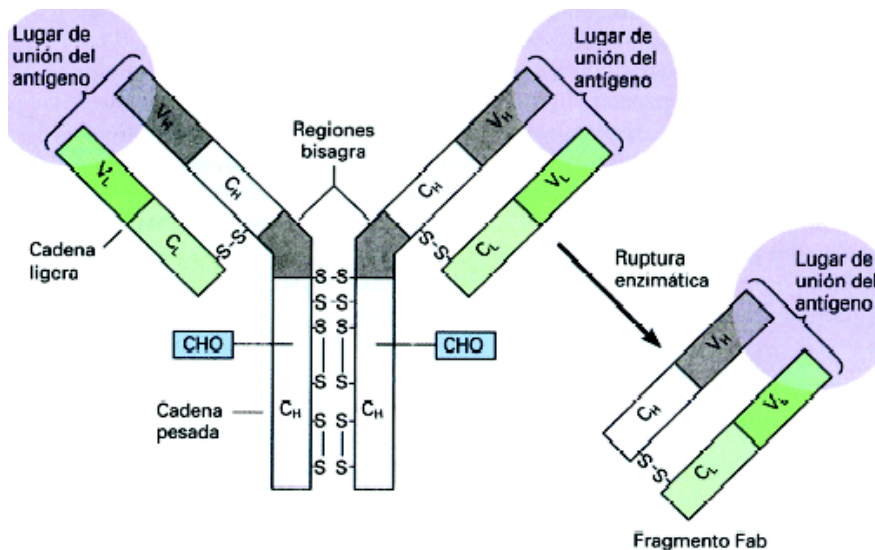
El sitio de unión del antígeno (Fab), se localiza en los extremos N-terminales de cada par de cadenas H y L; esto es, en el extremo variable de las cadenas, que es único para cada anticuerpo. De esta manera la estructura variable primaria confiere especificidad a cada anticuerpo para un antígeno dado o a un grupo de antígenos estrechamente relacionados; mientras que la estructura constante CT, carboxilo terminal de las dos cadenas (CH y CL) proporciona la matriz fundamental que todas las moléculas de IgG necesitan para desempeñar sus funciones.

El anticuerpo puede ser hidrolizado por la enzima proteolítica papaína en la región bisagra, produciendo 3 fragmentos. Dos de ellos son idénticos, y cada uno se une al

mismo antígeno como el anticuerpo completo; se designan como fragmentos de unión del antígeno Fab. El tercer fragmento Fc, llamado como fracción cristalizante, no puede unirse al antígeno, pero tiene como función ligar el complemento. La naturaleza bivalente de los anticuerpos permite la unión

de las moléculas de antígeno, la cual facilita la aglutinación y la precipitación de las moléculas de antígeno.

La estructura típica de una molécula puede verse en la siguiente figura.



Estructura típica de una Inmunoglobulina

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS**

**La IgG o inmunoglobulina G**

Constituye un monómero, es la mayor fracción sérica con el (70 a 75%) de Inmunoglobulinas, su peso molecular es de 150.000 Da. Su función principal, tanto en circulación como en el líquido extra vascular es la neutralización de toxinas bacterianas y virales. Son los anticuerpos más importantes en la respuesta secundaria. Oponiza bacterias haciéndolas más vulnerables a la fagocitosis, fija el complemento facilitando la muerte bacteriana. Es la única que atraviesa la placenta; la IgG procedente de la madre es la principal inmunoglobulina del feto y del recién nacido, y persiste en la circulación del niño durante los primeros seis meses. Existen 4 subtipos: Ig.G1-Ig.G2-Ig.G3-Ig.G4.

**Estructura de IgA**

Las principales características estructurales de las moléculas de IgA son similares a las moléculas de IgG, si bien existen también algunas importantes diferencias. La Ig.A se

encuentra en dos formas: la Ig.A del suero que es una subunidad o monómero y la Ig.A de las secreciones que es un dímero, es decir constituida por dos subunidades unidas por otra cadena de unión, glucoproteica denominada J (peso molecular de 16000).

La IgA secretora 330.000Da, es predominante en las secreciones externas del tubo digestivo, árbol traqueo bronquial, urogenital, leche, calostro saliva, bilis y lágrimas. Su principal función es evitar la fijación de bacterias y virus a las membranas mucosas. No fija el complemento.

**IgM**

La IgM. representa el 10% de las Inmunoglobulinas totales, tiene una estructura pentamérica, es decir que está formada por 5 subunidades dando un peso molecular de alrededor de 900.000 Da.

Se encuentra en el líquido intravascular y actúa precozmente contra los agentes infecciosos.

Por su carácter pentamérico tiene una gran eficiencia para activar el complemento y es receptor de antígeno en la superficie de las células B. No atraviesa la placenta.

**IgD**

Su concentración es muy baja en el suero. Los linfocitos B en su plena madurez expresan IgD junto a IgM. Se sugiere que tiene la función de actuar como receptor de los linfocitos B para el antígeno.

**IgE**

La concentración es muy baja en los sujetos normales. Se caracteriza por unirse a los basófilos y mastocitos a través de receptores de gran afinidad que estas células poseen para su extremo Fc.

El entrecruzamiento ligado de las moléculas de IgE fijadas a dichos receptores, producido por un antígeno polivalente, transduce una señal que

provoca la degranulación inmediata de los basófilos y mastocitos con liberación masiva de sustancias vasoactivas como histamina, serotonina y mediadores de inflamación como prostaglandinas y leucotrienos que producen bronco constricción.

Esta Inmunoglobulina, media la hipersensibilidad inmediata como:

- en el shock anafiláctico,
- el asma alérgico,
- la urticaria y
- el angioedema.

Además protege contra infecciones parasitarias, en especial contra infecciones helmínticas.

Ver cuadro de las características de las distintas inmunoglobulinas.

## CAPITULO IV

# HIERRO, HEM, HEMOGLOBINA

### Los Eritrocitos y la Hemoglobina

Los eritrocitos humanos han sido moldeados por fuerzas evolutivas, en forma de un tejido altamente especializado para el transporte de oxígeno. Los precursores eritroides, ubicados en los recesos medulares se producen de manera continua y permanente bajo un mecanismo de regulación celular y humoral, a fin de abastecer en suficiencia el número de eritrocitos maduros que demanda la economía corporal. Estas células desprovistas de núcleo y mitocondrias contienen esencialmente hemoglobina, dada su principal función en el transporte del oxígeno.

El eritrocito es producido por un proceso denominado eritropoyesis normoblástica. En la médula ósea normal la formación tanto de granulocitos, cuanto de eritrocitos acontece a nivel extravascular, en el estroma exterior de los sinusoides. Las paredes sinusoidales incompletas de la vasculatura medular permiten el intercambio libre de biomoléculas y nutrientes plasmáticos requeridos para el ensamblaje de los peldaños de la compleja estructura celular eritroide; empero, las fenestras sinusoidales retienen las células hemopoyéticas en desarrollo hasta que sus características reológicas las capacitan para salir a través de los sinusoides medulares.

La estructura medular provee de un ambiente especial para la proliferación y maduración de las células hemopoyéticas. Las células rojas precursoras forman pequeños islotes eritropoyéticos alrededor de un macrófago central. La genealogía y hematopoetría medular ofrece un conjunto de linajes celulares generados a partir de células totipotenciales y multipotenciales.

Durante la eritropoyesis, la diferenciación de las células multipotenciales en células BFU-E,

se produce bajo el control de múltiples factores derivados de los linfocitos y macrófagos (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, IFN $\gamma$ ).

La diferenciación de las células CFU-E en eritroblastos y eritrocitos esta controlada por la eritropoyetina y otros factores derivados de las células reticulares adventicias (IL-3, IL-11, M-CSF, SCF, IL-1 $\alpha$ , IL-9, EPO, IGF, E-CSF (B-BPA)). En el proceso de maduración eritroide, se ha determinado que la célula precursora pasa en promedio por cuatro divisiones que dan origen a 16 eritrocitos. No todas estas células son viables y normalmente un cierto porcentaje se destruye dentro de la médula (eritropoyesis ineficaz). Cuando el porcentaje de células jóvenes destruidas es grande como en la talasemia y anemia perniciososa, el fenómeno puede ser una causa importante de anemia.

Las células primitivas de la línea eritroide se denominan eritroblastos. Tienen un núcleo relativamente grande, una cromatina fina y un citoplasma intensamente basófilo por su alto contenido en RNA. Las formas más diferenciadas, producto de las mitosis sucesivas, se denominan normoblastos. Tienen un menor tamaño, un núcleo pequeño, picnótico, y un citoplasma policromático que algunos denominan color salmón, que representa la reacción tintorial a la presencia simultánea de RNA basófilo y hemoglobina acidófila.

Al perder el normoblasto su núcleo, deja apenas un tenue retículo de cromatina, que lo convierte en reticulocito. Esta célula permanece durante 24 a 48 horas dentro de la médula, donde se produce un proceso de maduración adicional hasta formar el reticulocito intramedular, y que eventualmente puede pasar los sinusoides medulares al torrente sanguíneo, convirtiéndose en un reticulocito circulante. Este reticulocito

representa a la población más joven de la masa eritropoyética circulante y en 24 a 72 horas pierde su remanente de cromatina y se convierte en una célula anucleada, llena de hemoglobina, cuya función esencial se relaciona con el transporte de oxígeno.

Las mitosis sucesivas durante la secuencia de maduración eritrocitaria requiere la síntesis y la duplicación del DNA celular en cada una de las divisiones celulares. Este proceso que acontece en los precursores hematopoyéticos requiere del aporte de cianocobalamina (B12) y folatos (B9). En ausencia de estos factores eritropoyéticos la producción medular se torna anormal e inefectiva. Esto se ilustra en entidades tales como la anemia perniciosa y en las megaloblastosis.

La síntesis de hemoglobina en los precursores eritrocitarios depende de la integridad funcional de la médula, de la severidad y duración de la anemia (hipoxia), de una respuesta adecuada de la eritropoyetina y sobre todo, de la cantidad de hierro disponible.

Múltiples factores nutricionales son esenciales para una eritropoyesis normal. El hierro ocupa una posición privilegiada en el proceso de maduración y proliferación del glóbulo.

La síntesis de hemoglobina es absolutamente dependiente de la disponibilidad de hierro, por tanto, se requiere de un adecuado aporte de este microelemento y de una normal producción tanto de porfirinas a nivel mitocondrial y extramitocondrial, así como de suficientes cadenas de globina formadas en los polirribosomas.

Los eritrocitos tienen una vida promedio de  $120 \pm 20$  días. Se requiere por lo tanto, un reemplazo diario de aproximadamente el 1 % de la masa circulante de los eritrocitos para compensar la destrucción de una cantidad equivalente cada 24 horas.

La hemoglobina constituye el principal componente de los eritrocitos. Una sola célula roja contiene aproximadamente 280 millones

de moléculas de hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina representa 64500 veces el peso de un átomo de hidrógeno. Su estructura se edifica con más de 10000 átomos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada hemoglobina contiene 4 átomos de hierro (el principal factor responsable del transporte de oxígeno). La hemoglobina tiene una configuración aproximadamente esférica con diámetros de  $50 \times 55 \times 64$  Amstrongs.

La hemoglobina es la principal proteína intracelular del eritrocito, representa el 33 % de su contenido. Está formada por cuatro cadenas polipeptídicas: dos alfa con 141 aminoácidos y dos beta con 146 aminoácidos. A cada una, se encuentran acoplados por su fracción hidrofóbica, cuatro anillos tetrapirrólicos hem. La molécula de hemoglobina así estructurada interactúa con varios ligandos que incluyen el oxígeno, hidrógeno, bióxido de carbono y el 2,3 bifosfoglicerato (2,3-DPG), a través de cambios conformacionales y transicionales específicos. La función de la hemoglobina se expresa por la curva de disociación del oxígeno.

En el interior de cada polipéptido se dispone un grupo heme. Este se forma por un tetrapirrol con cadenas laterales (protopor-firina) que aprisionan en su centro un átomo de hierro ferroso con dos cargas positivas ( $Fe^{++}$ ).

Esta molécula tiene cierta analogía con la clorofila lo cual hace que dos de los procesos químicos fundamentales para la vida en el planeta: la fotosíntesis y la respiración, dependan de estas estructuras peculiares, cuya evolución se remonta a más de mil millones de años.

El hem se encuentra también en las moléculas que capta el  $O_2$  necesaria para la actividad muscular y en los citocromos de las mitocondrias en donde juega un papel muy importante en los procesos oxidativos celulares.

El hierro ( $Fe^{++}$ ) aprisionado en el centro del anillo tetrapirrólico dispone de seis valencias. Cuatro de ellas forman uniones covalentes

con los anillos pirrólicos, otra con el imidazol del aminoácido histidina del polipéptido respectivo, y la última queda disponible para su fijación al oxígeno molecular ( $O_2$ ).

Esta compleja arquitectura atómica permite disminuir la avidéz del  $Fe^{++}$  por el oxígeno, e impedir la formación de compuestos férricos ( $Fe^{+++}$ ) inútiles para el transporte de  $O_2$ . En cierta manera el hierro garantiza que su unión con el  $O_2$ , sea menos firme y por lo tanto reversible en función del  $PO_2$ .

Los polipéptidos en el interior del heme, confieren un nivel adicional de organización molecular y dotan a la hemoglobina de sus características físicoquímicas fundamentales tan adaptadas a las necesidades fisiológicas de respiración de los organismos superiores.

La estructura primaria de la hemoglobina está formada a expensas de solo 17 aminoácidos diferentes. Las cadenas alfa tienen sus aminoácidos dispuestos en un orden particular; el orden de sucesión de los aminoácidos de las cadenas beta es diferente. Es este orden de sucesión distinto de las cadenas, el que determina que éstas se asocien a una molécula capaz de transportar oxígeno.

Las cadenas aisladas de hemoglobina de un ser humano tienen exactamente el mismo número y el mismo orden de sucesión de aminoácidos que la misma hemoglobina de cualquier ser humano. La molécula de globina está conformada por 574 aminoácidos. Todas las propiedades de la hemoglobina están determinadas por el carácter de los aminoácidos que se encuentran en las dos clases de cadenas.

La elevada solubilidad que la hemoglobina exhibe en su superficie externa se debe a su recubrimiento con residuos de aminoácidos altamente hidrofílicos, mientras su interior no polar está recubierto por residuos hidrófobos que impiden la penetración del agua, evitando en consecuencia la oxidación del átomo de hierro que se encuentra dispuesto en el bolsillo hemínico; forma en la cual es útil para el transporte del oxígeno.

La estructura primaria de la hemoglobina, es decir el orden en que están dispuestos los aminoácidos en las distintas cadenas polipeptídicas, determina las estructuras terciaria y cuaternaria, así como la función de la proteína misma.

Cada cadena se enrolla en forma helicoidal (estructura secundaria) y esta hélice a su vez se enrolla sobre si misma formando una estructura esferoidal (estructura terciaria). Los cuatro esferoides a su vez (dos alfa y dos beta), se unen formando el tetrámero de hemoglobina.

El grupo heme dentro de cada polipéptido queda con acceso al exterior de la molécula solamente a través de una "ventana" o "hendidura" en el sitio donde se abren las cadenas de aminoácidos.

Si se observa la curva de disociación de la hemoglobina, llama inmediatamente la atención su forma sigmoide la cual contrasta con la forma hiperbólica de otras moléculas análogas tales como la mioglobina.

Esta forma peculiar de la curva de disociación y su variación al aumentar progresivamente el  $PO_2$  sugiere que la fijación de la primera molécula de oxígeno al primer grupo heme facilita de alguna manera la fijación de las moléculas subsiguientes, verticalizando la curva. Algo similar ocurre al incorporarse la segunda y tercera molécula y solamente cuando el porcentaje de hemoglobina oxigenada es bastante alto la curva tiende nuevamente a horizontalizarse. Este fenómeno, observado hace muchos años, se conoce como interacción de los grupos hem.

El conocimiento de la "anatomía" de la molécula de hemoglobina ha permitido identificar dos estructuras plenamente diferenciadas, que se denominan formas T y R.

La forma "tensa" (estructura T) de la hemoglobina no oxigenada, presenta las hendiduras por donde asoman los grupos heme de la superficie de la molécula, prácticamente cerradas. En estas



circunstancias la fijación del primer O<sub>2</sub> es relativamente difícil.

Sin embargo, al fijarse la primera molécula de oxígeno al primer grupo heme, el átomo de hierro se desplaza ligeramente hacia el anillo tetrapirrólico arrastrando la histidina proximal y abriendo como un resorte toda la estructura del polipéptido. Esto conduce a que las hendiduras de los demás grupos heme se abran un poco más y que la fijación subsiguiente de las moléculas de oxígeno se facilite progresivamente.

Se ve, por lo tanto, que la curva sigmoide de disociación de la hemoglobina representa una suerte de transición sucesiva de "forma tensa" (T) no oxigenada hacia la forma "relajada" (R) de la hemoglobina.

Esta forma sigmoide permite que la cantidad de oxígeno que entrega la hemoglobina a los tejidos (en función de gradiente normal de PO<sub>2</sub> entre la sangre arterial y venosa), sea mucho mayor que la que se obtendría con una curva hiperbólica, tal como acontece con la mioglobina. Esta curva sigmoide constituye por lo tanto, la ventaja fundamental de la hemoglobina sobre los demás pigmentos respiratorios y esto explica su éxito a lo largo de la evolución biológica.

La estructura de la molécula de hemoglobina le confiere características adicionales muy útiles para el organismo. En efecto, cualquier factor que desplace la curva hacia la derecha disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y hace que entregue una mayor cantidad de este gas a los tejidos dentro de determinados gradientes de PO<sub>2</sub>.

Por el contrario una desviación de la curva hacia la izquierda como ocurre con ciertas hemoglobinas anormales, aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y hace que la cantidad que se entrega a los tejidos sea menor.

Tres factores fisiológicos desvían la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha y hacen, por lo tanto, más eficiente la oxigenación tisular:

- El efecto Bohr (disminución del pH)
- El efecto térmico
- El efecto de los fosfatos

El hem y el hierro: estructuras ubicuas de la hemoglobina.

El hierro es transportado en el plasma, unido a una proteína vectorial: la transferrina (apotransferrina) que vehiculiza dos átomos de hierro por molécula. El complejo hierro transferrina es acoplado a un receptor específico de superficie del precursor eritrocitario e invaginado al citoplasma celular, donde el hierro es liberado de su transportador y almacenado como ferritina. El receptor con su ligando (apotransferrina) retornan del interior de la vesícula hacia la membrana donde es liberada para cumplir un nuevo ciclo de abastecimiento celular. El hierro representa el 0,335 % de la molécula de hemoglobina.

La biosíntesis del hem incluye una secuencia de ocho reacciones enzimáticas en cadena; la mitad de ellas intramitocondriales y las restantes cuatro citoplasmáticas. La molécula de hem formada consiste en un núcleo tetrapirrólico con un átomo de hierro central que dispone de seis valencias de coordinación: una contacta con los residuos histidil proximal (F8) de la globina en posición alfa 87 / beta 92; cuatro se unen a los átomos nitrogenados del núcleo porfirínico y la sexta sirve para acoplarse reversiblemente al O<sub>2</sub>.

Normalmente, luego de este proceso de síntesis, una pequeña porción de protoporfirina queda libre y termina ligada al zinc en lugar de al hierro. Esta fracción es conocida como protoporfirina eritrocitaria libre (FEP o comúnmente conocida como ZPP), la cual aumenta significativamente cuando el aporte en hierro es insuficiente.

La vida media eritrocitaria está sujeta a una gran variedad de efectos metabólicos o mecánicos, siendo las células del sistema retículo endotelial situadas estratégicamente en el bazo quienes seleccionan los eritrocitos "viejos" para retirarlos de la circulación, mediante destrucción "extravascular" (90 %),

recuperando sus componentes para ulterior reutilización en la economía corporal.

Antes de ser fagocitado por el sistema retículo endotelial, el eritrocito es atacado por enzimas lisosomales, su membrana fragmentada y, la molécula de hemoglobina liberada es descompuesta por la enzima hemoxigenasa.

El anillo protoporfirínico se abre por su puente metínico alfa y el carbono de ligazón es eliminado como óxido de carbono; la estructura tetrapirrólica se transforma en bilirrubina libre, mediante la participación de varios sistemas enzimáticos y finalmente es transportada al hígado para su conjugación y excreción biliar. El hierro liberado previamente es transportado por la transferrina a los reservorios tisulares donde se almacena como ferritina o hemosiderina, donde la primera siempre estará dispuesta para una nueva utilización. Las cadenas de la globina se desintegran en sus aminoácidos constituyentes para posteriormente sintetizar nuevas proteínas.

Normalmente, menos del 10% de eritrocitos pueden sufrir destrucción "intravascular". La hemoglobina libre es muy inestable en el plasma y se disocia rápidamente en los dímeros alfa y beta que se ligan a la proteína haptoglobina para prevenir la excreción renal. Este complejo es removido de la circulación por captación hepática y la hemoglobina se degrada de manera similar a la descrita.

Como el mecanismo de transporte de la haptoglobina puede saturarse por hemólisis intensa, la hemoglobina libre puede ser oxidada a meta-hemoglobina, proteína afuncional que se disocia en globina y en hem. Este núcleo porfirínico libre se acopla a otra proteína de transporte: la hemopexina y/o a la albúmina para ulterior aclaramiento hepático. Los niveles séricos de haptoglobina y methemalbúmina pueden ser indicadores importantes de hemólisis intravascular.

#### *Los grupos ligando de la hemoglobina*

La hemoglobina, interactúa a través de diversos cambios conformacionales con varios

ligandos: oxígeno, hidrógeno, dióxido de carbono y 2,3-bisfosfoglicerato. En la forma desoxigenada (T) los iones hidrógeno conforman puentes salinos entre las cadenas de la hemoglobina, en tanto que el CO<sub>2</sub> y el 2,3-DPG se acoplan a las cadenas beta para mantener a la hemoglobina en un estado de baja afinidad. Cuando se oxigena la hemoglobina se produce una ruptura de los puentes salinos y una aposición de las cadenas beta, repeliendo el CO<sub>2</sub> y el 2,3-DPG, incrementando la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno. Este fenómeno determina la forma sigmoidea de la curva de disociación de la hemoglobina.

Clínicamente, la afinidad de la hemoglobina determina la proporción de oxígeno que puede ser ligado o liberado en relación directa a la tensión de O<sub>2</sub>. Esta afinidad puede variar en relación a la naturaleza estructural de las cadenas de globina (hemoglobinopatías) o bien en respuesta a cambios en la concentración de sus ligandos.

Las anomalías cualitativas de la molécula de hemoglobina, son causadas por sustituciones inducidas genéticamente de aminoácidos simples en sus cadenas alfa o beta. Dependiendo de la posición de la sustitución, una gran variedad de efectos pueden ser observados. Algunos alteran la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, al interferir con el mecanismo molecular de transición de los estados de baja a alta afinidad. Otros corresponden a un cambio en la valencia del átomo central del hierro del grupo hem de oxidación a reducción. Generalmente estos representan un defecto en una cadena polipeptídica vecina a uno de los grupos hem.

Sustituciones como la que acontece en la drepanocitosis (val → glu / beta-6) causan profundos cambios en las características de solubilidad de las cadenas de hemoglobina y deformidad de las células rojas.

#### **Metabolismo Eritrocitario**

Debido a que las células rojas maduras son anucleadas, estas exhiben un metabolismo único. Por la ausencia de mitocondrias, estas

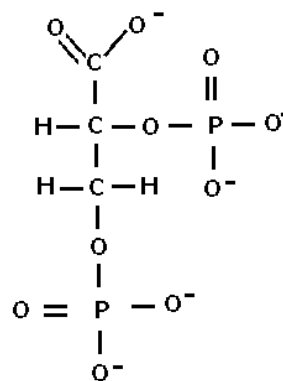
células tienen una baja capacidad para metabolizar ácidos grasos y aminoácidos. La energía la obtienen casi exclusivamente de la degradación de la glucosa, a través de la vía anaeróbica de Embden-Meyerhof y tres vías complementarias. Todas estas rutas se encuentran estrechamente relacionadas y pueden funcionar adecuadamente a condición de que el eritrocito transporte normalmente el oxígeno en la sangre.

La vía de Embden-Meyerhof es responsable de la producción de aproximadamente un 90% de la glucosa utilizada por las células. En la conversión de glucosa a lactato se consumen 2 moles de ATP durante la vía de las hexosas pero, se regeneran de 3 a 4 moles en el nivel de triosas. Esta ganancia neta en ATP aporta enlaces fosfato ricos en energía necesarios para el mantenimiento de la forma y flexibilidad celular, para preservar la fluidez de la membrana y para garantizar el trabajo de las bombas metabólicas que controlan el flujo de sodio, potasio y calcio transmembranario. La pérdida del ATP intracelular almacenado en las células rojas puede producirse en unos pocos días hasta 5 semanas (bancos de sangre), hecho que refleja la importancia de esta reserva energética celular en la viabilidad de la sangre para transfusión.

La vía de Luebering Rapaport es indispensable para la formación de 2,3-DPG y además determina la detención de la vía glicolítica anaerobia. Las cantidades de 2,3-DPG formado son dependientes primariamente de la proporción de glicolisis, determinada a su vez por la actividad de la fosfofructocinasa, misma que aumenta su función glicolítica en presencia de un incremento del pH y la disminuye cuando existe una caída del mismo. La producción de DPG es además dependiente de un suplemento adecuado de fosfato inorgánico. La importancia metabólica de esta molécula radica en su capacidad de regular el suplemento de oxígeno de acuerdo con los requerimientos tisulares, respuesta esta mediada por un cambio en la proporción de oxígeno extraído de los tejidos. Cuando la sangre venosa contiene una proporción incrementada de deoxihemoglobina, la

glicolisis se estimula, para incrementar la producción de 2,3-DPG. Esto disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, aumentando por tanto el aporte de O<sub>2</sub> hacia los tejidos, y por ende incrementando la tensión tisular de O<sub>2</sub>.

Estructura Química del 2,3 - DPG



Los niveles de 2,3-DPG en los eritrocitos de adultos es de aproximadamente 15 ± 1.5 μmol / gHb (5 mM / l de eritrocitos empaquetados). Las mujeres tienen niveles ligeramente superiores al de los hombres al igual que los niños menores de 5 años.

El 2,3-DPG tiene un efecto dual sobre la disminución de la afinidad hacia el oxígeno: este interactúa directamente con la hemoglobina, disminuyendo el pH intracelular relativo a niveles del pH extracelular.

Los niveles intraeritrocitarios de 2,3-DPG están controlados por tres factores:

- la tasa de formación del sustrato 1,2,3-DPG;
- la cantidad relativa de 1,3-DPG que ingresa en la vía de Rapaport - Luebering con relación a la glicolisis y;
- la tasa de hidrólisis del 2,3-DPG.

Esto demuestra que la concentración del 2,3-DPG depende de un conjunto de factores independientes e interdependientes que pueden ser alterados por distintos estímulos ambientales:

- la síntesis de 2,3-DPG en los eritrocitos depende directamente de la tasa de glicolisis;

- la enzimología de síntesis y degradación del 2,3-DPG (DPG-sintasa, DPG-fosfatasa y PG-mutasa);
- los niveles de 2,3-DPG en las células rojas dependen en parte de la actividad de la DPG-sintasa.

En los pacientes con anemia de diferente etiología y severidad, la concentración eritrocitaria de 2,3-DPG varía inversamente en relación a la concentración de hemoglobina. Esta correlación también ha sido establecida en sujetos normales. En la mayoría de los tipos de anemias, los niveles de 2,3-DPG eritrocitaria dependen de la masa eritrocitaria deficitaria así como de la edad de las células rojas.

Humpeler, E. et al (1974) establecieron las siguientes cuantías de 2,3-DPG en pacientes con deficiencia de hierro :

- |               |                    |
|---------------|--------------------|
| • Hb (g/dl)   | 8,2                |
| • pH arterial | 7,39               |
| • 2,3-DPG     | 27,9 umol/g de Hb  |
| • 2,3-DPG     | 7,15 mmol/l de RBC |

#### Regulación genética de la hemoglobina

La síntesis de globina, resulta indispensable para el sostenimiento de la vida; y los secretos moleculares de sus síntesis se heredan de cada uno de los progenitores, quienes a su vez los recibieron de los suyos y así sucesivamente, en una cadena que se remonta a cientos de millones de años.

El gen responsable de la síntesis de beta-globina, se encuentra en la sección 11p15.5 (franja adyacente al extremo de la mitad más corta del cromosoma 11). Para identificarlo, se aisló el mensaje del ARN mensajero (ARNm) para la betaglobina a partir de los eritroblastos. Concomitantemente, se han identificado también algunos vecinos de la beta-globina en la mitad más corta del cromosoma 11, entre los que destacan los genes correspondientes a la insulina y a la hormona paratiroidea. Sin embargo, no se identificó el gen de la alfa - globina, su socio más próximo en la constitución de la hemoglobina, pese a que la lógica parece indicar que deberían producirse en estrecha

proximidad, pero la distribución del genoma humano, no se organiza de acuerdo a ningún sistema de archivo que haya sido posible de comprender en su totalidad hasta el momento.

Así, el gen de la hemoglobina y un número cada vez mayor de genes humanos se han asignado a determinadas partes de los cromosomas. Hasta la actualidad, se han logrado establecer técnicas para identificar más de setenta mil caracteres de texto continuo en la región que incluye la beta-globina, constituida por 630 caracteres de longitud, y compuesto por las letras A,C,G,T. El gen de la beta - globina se limita a especificar 146 aminoácidos, que cuando se conectan entre sí en el orden preestablecido, se pliegan por su propia naturaleza para adoptar las diferentes formas de organización.

El gen de la beta - globina es un gen catalogado como pequeño, puesto que contiene 1.720 pares de bases, e incluye únicamente dos interrupciones, comparado con el gen mayor descubierto hasta ahora, que sintetiza la proteína "distrofina", cuya alteración es la causante de la distrofia muscular.

El gen responsable de la síntesis de beta - globina, parte estructural imprescindible del sistema de reparto de oxígeno, está dotado de 146 pares de bases, donde pueden presentarse ocasionalmente cambios puramente cosméticos, sin que alteren su función transportadora de O<sub>2</sub>; sin embargo, si la alteración es en el orden de las bases que la constituyen, o mutaciones de una por otra, entonces se verá afectada gravemente su función.

La alfa - globina, posee menos aminoácidos que la beta - globina, y solo 64 de sus 141 aminoácidos se corresponden con los de la beta - globina en lo que se refiere a su posición e identidad. Sin embargo, ambos tipos de globina tienen aproximadamente la misma forma, y ambos sirven como medios para transportar el oxígeno.

Una alteración genética en los genes responsables de la síntesis de las cadenas de globina, alteraría toda la producción de hemoglobina, constituyéndose en una severa y peligrosa alteración atentatoria contra la vida.

El organismo humano está dotado de dos suministros de beta - globina, que son los genes de las copias separadas del cromosoma 11, de tal forma que si uno suministra un producto defectuoso, el otro podrá suplir esta producción deficiente. Por ejemplo, la producción anormal de Hemoglobina M, provoca la denominada "boca negra" o metahemoglobinemia, caracterizada por presentar una sustitución genética en el triplete TAC por CAC, donde el individuo afecto muestra un color de piel azulado y sangre de color rojo marrón chocolate. Afortunadamente, la presencia de un gen normal para la unidad de globina afectada protege a las personas que padecen de esta enfermedad de incapacidades graves.

Hasta el momento no se han reportado individuos en los que ambas copias de un gen de beta - globina sean igualmente defectuosas.

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir que un error en una sola letra en el código genético para la transcripción de determinada proteína, puede conllevar severas consecuencias funcionales.

### EL HIERRO

El hierro es un oligoelemento del grupo II de los micronutrientes y en la Tabla Periódica de los Elementos pertenece al grupo 9 de la nueva notación, al VIIIA, según la IUPAC y al VIII según la versión CAS. El hierro es un elemento de transición, y su configuración electrónica depende de su estado iónico:

Hierro elemental	1s <sup>2</sup>	2s <sup>2</sup>	2p <sup>6</sup>	3s <sup>2</sup>	3p <sup>6</sup>	3d <sup>6</sup>	4s <sup>2</sup>
Hierro ferroso ( Fe <sup>++</sup> )	1s <sup>2</sup>	2s <sup>2</sup>	2p <sup>6</sup>	3s <sup>2</sup>	3p <sup>6</sup>	3d <sup>6</sup>	
Hierro férrico ( Fe <sup>+++</sup> )	1s <sup>2</sup>	2s <sup>2</sup>	2p <sup>6</sup>	3s <sup>2</sup>	3p <sup>6</sup>	3d <sup>5</sup>	

Los 26 electrones del hierro elemental (Regla de Hund), adoptan la siguiente distribución:

<b>K</b>	<b>L</b>		<b>M</b>			<b>N</b>			
1	2		3			4			
<b>s</b>	<b>s</b>	<b>p</b>	<b>s</b>	<b>p</b>	<b>d</b>	<b>S</b>	<b>p</b>	<b>D</b>	<b>f</b>
2	2	6	2	6	6	2			

Junto al calcio y zinc, el Fe forma parte de la familia del núcleo del argón, en razón de su similar configuración a nivel de los orbitales 1s, 2s, 2p, 3s, y 3p.

Los metales de transición como el Fe, presentan dos propiedades de singular importancia en biología: 1) estos pueden existir en más de un estado relativo de oxidación estable y 2) exhiben una gran capacidad para formar complejos. Las propiedades físico - químicas de estos meta-

les, tales como su espectro visible, radiación iónica, momentos magnéticos, dependen de la configuración electrónica de sus orbitales 3d.

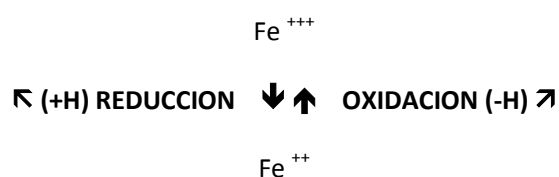
En ausencia de ligandos, los cinco orbitales 3d del hierro pueden permanecer bajo un estado de equivalencia energética con apareamiento de uno de sus seis electrones. Cuando el hierro forma complejos de coordinación, el ligando ejerce repulsión sobre los seis electrones de los orbitales 3d, induciendo su separación y apareamiento. De manera

general, se conoce que los orbitales 3d en los metales de transición están involucrados en la formación de compuestos de coordinación. Por estas características, el hierro puede encontrarse en más de un estado relativo de oxidación, y exhibir una alta capacidad para formar complejos. En los alimentos se lo encuentra en su forma oxidada (Fe férrico, con tres cargas positivas), mientras que el hierro de las sales utilizadas en los procedimientos de enriquecimiento, fortificación y suplementación se presenta en su forma reducida (Fe ferroso, con dos cargas positivas). La forma reducida del hierro es

mucho más estable que la forma oxidada del hierro.

El Fe puede cambiar, bajo ciertas circunstancias su doble estado iónico. En su forma reducida, pierde dos electrones y su estado presenta dos cargas positivas netas (hierro ferroso  $Fe^{++}$ ).

En su estado oxidado, pierde un electrón más, presentándose con una carga positiva neta de tres (hierro férrico  $Fe^{+++}$ ).



Por esta particular dualidad de su estado iónico, el Fe puede actuar como cofactor de diversas enzimas involucradas en reacciones de oxidación - reducción. En el nivel subcelular, el hierro trabaja junto a numerosas proteínas de la cadena transportadora de electrones, para la formación del ATP, principal recurso energético del metabolismo celular.

el zinc, yodo, y selenio. El hierro pertenece al grupo IB<sup>2</sup> de los nutrientes y su aporte es esencial para la nutrición humana.

En los alimentos se lo encuentra en su forma oxidada, mientras que el hierro de las sales utilizadas en los procedimientos de enriquecimiento, fortificación y suplementación se presenta en su forma reducida.

La forma bivalente es mucho más estable que la trivalente; su oxidación ocurre rápidamente en el aire. En solución acuosa, el hierro (n) hidratado puede formar complejos estables al reemplazar las moléculas de agua por otros ligandos. Junto a ciertas metalo - enzimas, el hierro actúa como cofactor facilitando las reacciones bioquímicas de oxidación, formación de aminoácidos, síntesis de colágeno, DNA, RNA, metabolismo hormonal y de ciertos neurotransmisores de acción central. Unido a la hemoglobina y mioglobina, participa directamente en el transporte y almacenamiento del oxígeno.

En los alimentos cárnicos, cerca de la mitad del hierro forma parte de la hemoglobina, constituyendo un complejo de coordinación con el anillo protoporfirínico de esta molécula. A esta forma de Fe se le denomina hierro hem o hemínico.

Todas las otras formas de hierro presente en los alimentos vegetales, y parte del hierro contenido en los tejidos animales se conoce como hierro no hem.

Según la RDA<sup>1</sup>, el hierro es considerado un micronutriente o elemento traza, al igual que

El hierro en el organismo constituye entre el 0.005 a 0.006 % del peso corporal, y su cuantía total es de 2 a 6 g. El contenido total de hierro varía ligeramente con la edad, sexo,

<sup>1</sup> Conjunto de estándares conocidos como **Recommended Dietary Allowances**, que se elaboran por parte del Committee on Dietary Allowances, seleccionado por la National Academy of Sciences. Dicho trabajo es financiado

por el gobierno federal y aprobado por el National Research Council de los Estados Unidos de Norteamérica.

<sup>2</sup> Nutrientes con reserva corporal, cuya deficiencia produce un crecimiento inicial normal, disminución de las reservas tisulares y signos específicos.

talla, estado nutricional, concentración de hemoglobina y nivel de las reservas corporales 7,8

- En los hombres adultos 50 mg / kg
- En las mujeres adultas 35 mg / kg
- En los RN a término 75 mg / kg

El hierro corporal se encuentra bajo dos formas: el hierro hemínico y el hierro no hemínico. El primero, incorporado a la estructura del hem que forma parte de la hemoglobina, mioglobina y de las enzimas hemoprotéicas. La segunda forma, se encuentra acoplada a las proteínas de transporte y de reserva, y a otras estructuras enzimáticas no hemínicas.

Este hierro, se encuentra distribuido en diferentes órganos y subsistemas celulares (mitocondrias, ribosomas, peroxisomas, citosol y microsomas), donde interviene regulando diversos procesos metabólicos:

- Transporte de oxígeno,
- Transporte de electrones,
- Hidroxilación de esteroides,
- Oxidación de compuestos exógenos,
- Destrucción de peróxidos,
- Metabolismo del L-triptófano,
- Metabolismo de la serotonina, fenilalanina y tirosina,
- Metabolismo de catecolaminas,
- Ciclo del ácido cítrico,
- Conversión de hipoxantina - ácido úrico,
- Sistema respiratorio mitocondrial,
- Síntesis de DNA.

Convencionalmente, se ha establecido dos grandes compartimientos del hierro corporal:

- El hierro de las moléculas con funciones metabólicas esenciales
- El hierro unido a las proteínas de transporte y almacenamiento

La primera categoría incluye la hemoglobina (1 g de Fe / Kg de células rojas), la mioglobina (0.01 g / Kg de músculo) y las enzimas hemínicas. Este compartimiento denominado de hierro-hemínico, representa las 3/4 partes

del hierro corporal total. En el segundo grupo se encuentran aquellos compuestos responsables del transporte y almacenamiento tisular del hierro (ferritina, hemosiderina, transferrina y lactoferrina) y las enzimas con coenzimas no-hemínicas. Este compartimiento denominado de hierro no-hemínico, representa el 1/4 restante del pool total de hierro.

La hemoglobina, es la principal proteína intraeritrocitaria (33%). Su peso molecular es de 68.000 daltons y está formada por una porción protéica (2 cadenas de globina alfa y 2 cadenas de globina beta), y otra de naturaleza prostética constituida por cuatro anillos hem acoplados a cada una de las cadenas de globina. La síntesis de hemoglobina en los precursores eritrocitarios depende entre otros factores de una suficiente disponibilidad de hierro en la médula ósea y de una adecuada respuesta medular a la eritropoyetina. La síntesis del hem comprende una secuencia de ocho reacciones enzimáticas, de las cuales cuatro acontecen en la mitocondria y cuatro en el citosol. En la última reacción, la enzima ferroquelatasa incorpora el hierro al centro del anillo tetrapirrólico, con sus seis valencias de coordinación que contactan los cuatro nitrógenos del núcleo porfirínico, los residuos de histidina proximal  $\alpha$ -87 y  $\beta$ -92 y la sexta que se acopla de manera reversible al  $O_2$ .

Normalmente, luego de este proceso biosintético, una pequeña porción de protoporfirina se liga al zinc y no al hierro. Esta fracción se denomina Protoporfirina Eritrocitaria Libre o FEP, la cual incrementa significativamente cuando el aporte medular de hierro se torna insuficiente. El 95% de la FEP es Zinc-protoporfirina o ZPP.

La mioglobina es una proteína del tejido muscular con características similares a una subunidad beta de la hemoglobina. Está formada por una sola cadena de globina con 153 aminoácidos y un grupo hem central, su peso molecular es de 17.000 daltons. Su principal función es almacenar oxígeno para el proceso de respiración celular mitocondrial.

Un grupo importante de proteínas con actividad catalítica utilizan como cofactores al hierro-hem y no-hem. Estas enzimas controlan procesos fundamentales del metabolismo subcelular como los citocromos, y catalasas que catalizan la transferencia de electrones en las mitocondrias y retículo endoplásmico, las peroxidasas que descomponen el  $H_2O_2$  en  $O_2$  y HOH en los peroxisomas y lisosomas. Las principales enzimas con cofactor no-hemínico son la xantina oxidasa, MAO, aconitasa y, ribonucleótido reductasa.

En el grupo de proteínas vectrices del hierro se identifican dos: la Transferrina y la Lactotransferrina. La transferrina (Tf) es una beta-1-globulina de origen hepático, formada por una cadena polipeptídica de 703 aminoácidos acoplada a dos oligosacáridos heterogéneos. Su peso molecular es de 80.000 daltons. Esta proteína tiene la capacidad de transportar dos átomos de hierro por cada mol. El  $Fe^{+++}$  se une a los dominios C y N de la apotransferrina conjuntamente con aniones bicarbonato y carbonato. Este complejo proteína-metal es muy estable a pH fisiológico y su disociación acontece solamente a pH muy bajo. En condiciones normales la transferrina se encuentra saturada solamente en 1/3 de su capacidad total. Su rol primario es el aporte de hierro al aparato eritropoyético para el proceso de hemoglobinosíntesis. Los reticulocitos pueden incorporar más de un millón de átomos de hierro por minuto y por célula. Un precursor eritrocitario puede contener hasta 300.000 receptores de transferrina en su membrana celular. Cada receptor puede acoplarse hasta con dos moléculas de transferrina, interiorizando el complejo transferrina-hierro mediante endocitosis. Los tejidos más ricos en receptores de transferrina, son los reticulocitos medulares y el trofoblasto de la placenta.

La lactotransferrina (Lf) es una proteína descubierta inicialmente en la leche, con estructura y función similar a la transferrina. Esta proteína exhibe una alta afinidad por el hierro, en medio ácido, como acontece en los

focos inflamatorio-infecciosos. Bajo estas condiciones, se produce una disminución del hierro circulante, en respuesta a la liberación de interleukina-1, la cual estimula la liberación de Lf de las granulaciones de los polimorfonucleares, los cuales a su vez secuestran el hierro disponible, lo cual ocasiona hiposideremia y anemia de los trastornos crónicos.

Entre las proteínas de almacenamiento y reserva tisular del hierro se encuentran, la ferritina y la hemosiderina. El elemento estructural común a estas dos proteínas es la apotrasferrina, una molécula de simetría cúbica hemihédrica constituida de 24 subunidades, formadas de 174 aminoácidos cada una de ellas. Cada molécula puede contener hasta 4.500 átomos de hierro. Tanto la ferritina como la hemosiderina son proteínas de almacenamiento del hierro; si el aporte es abundante, el hierro se deposita como hemosiderina. El hierro de la ferritina es de movilización rápida, contrariamente al de la hemosiderina. La ferritina sérica (Sf) es una proteína hidrosoluble que refleja el grado de reservas corporales de hierro que dispone el organismo para atender las demandas regulares y excepcionales. Su concentración sérica es proporcional a la ferritina tisular. Disminuye ostensiblemente su concentración sérica, en condiciones de bajo aporte nutricional de hierro; en cambio los niveles circulantes altos se observa en sobrecarga tisular, citólisis hepática, neoplasias y síndromes inflamatorio-infecciosos.

La deficiencia de hierro ocasiona disminución de las reservas tisulares de hierro, y de la concentración sérica de la ferritina, debido al correlativo equilibrio que existe entre la Sf y los reservorios corporales de hierro. Cada microgramo de ferritina por litro de suero equivale a  $\approx 10$  mg de hierro almacenado.

En su conjunto, todas las formas de hierro del organismo adoptan la siguiente distribución diferencial tanto en el hombre como en la mujer.



*DISTRIBUCION DEL HIERRO CORPORAL*

CATEGORIA	TOTAL ( % )	HOMBRE ( mg )	MUJER ( mg )
<b>Funcional</b>			
Hemoglobina	60 - 75	2100	1750
Mioglobina	3	100	100
Enzimas hemínicas	5 - 15	350	300
<b>No funcional</b>			
Fe almacenado	0 - 30	1000	400
Fe transporte	0,1	3	3
Ferritina sérica	1	0,3	0,1
Total		3553,3	2553,1

El equilibrio y homeostasis de esta distribución se mantiene gracias a dos particularidades fisiológicas del metabolismo del hierro:

Este se efectúa prácticamente en circuito cerrado: la cantidad que se absorbe y elimina diariamente no representa sino 1 / 2500 a 1 / 4000 partes del contenido total, es decir aproximadamente 1 a 2 mg / día.

La absorción del hierro varía en función inversa a las reservas corporales y en función directa a la actividad eritropoyética.

Este balance funcional se mantiene inalterable, debido a complejos procesos de regulación de la absorción intestinal del hierro, a un sistema de transporte interno y a un mecanismo específico de almacenamiento tisular, operado por mecanismos post-transcripcionales de las UTRs o regiones no traducidas de los RNAm de la transferrina y ferritina. El sistema NO/NO-S, regula la traslación del RNAm de la ferritina.

El status de hierro y su balance a largo plazo depende de la relación sumativa entre la cantidad de hierro absorbido en la dieta y de su excreción fisiológica.

Debido a que el hierro participa en diversos procesos de regulación celular, las consecuencias de su deficiencia son igualmente numerosas. Aquellas que han sido demostradas fehacientemente y que tienen

repercusiones sobre la salud pública, son las siguientes:

- Restricción del crecimiento
- Déficit mental y del desarrollo psicomotor
- Déficit en la capacidad activa de aprendizaje
- En las mujeres embarazadas y su producto
- Bajo peso al nacer
- Incremento de la mortalidad perinatal y neonatal
- Status de hierro bajo del recién nacido
- Aumento de la mortalidad materna
- Disminución de la eficiencia para el trabajo y de la capacidad física al esfuerzo
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Numerosos estudios fisiológicos han demostrado que la anemia ferropriva moderada, puede afectar la tolerancia al esfuerzo con una reducción máxima a la capacidad de trabajo. La anemia representa una amenaza potencial para la oxidación tisular. La incapacidad física al esfuerzo sobreviene en razón de la insatisfacción a la demanda tisular de oxígeno. La tasa crítica de hemoglobina varía según la importancia del esfuerzo físico exigido y de la existencia eventual de otros factores limitantes asociados.

La valoración realizada por Ekblom (1972), de la respuesta a un ejercicio físico impuesto en un grupo de estudiantes a los cuales se les extrajo 800 y 1200 ml de sangre en un

período de 8 días, demostró una disminución de un 30% en el tiempo máximo de la capacidad a correr y una reducción de 13% y 18% del consumo de oxígeno, respectivamente.

Algunas alteraciones de la actividad enzimática del músculo esquelético han sido descritas como un fenómeno concomitante a la deficiencia de hierro.

Los efectos de la deficiencia de hierro sobre cualquier enzima particular depende de numerosos factores, además del aporte suficiente de hierro. Estos efectos varían para las diferentes enzimas y probablemente para la misma enzima en los diferentes órganos en los que se encuentre. Factores tales como la edad, madurez, tasa de crecimiento tisular, nivel de actividad física y tasa de recambio enzimático entre otros, además de los problemas técnicos consiguientes.

Las alteraciones reportadas son las siguientes:

- Disminución de los niveles de  $\alpha$ -glicerofosfato oxidasa en mitocondrias de músculo esquelético de ratas. La alteración de la glucólisis, determina un incremento de la formación de lactato que puede a su vez producir una cesación de la actividad física.
- Disminución de la concentración de mioglobina (20-50%) en ratas en período de crecimiento.
- Disminución de todos los citocromos (excepto los componentes a y a<sub>3</sub> de la citocromo oxidasa) en preparados mitocondriales de músculo esquelético de rata. La actividad de la citocromo oxidasa puede disminuir sensiblemente en el músculo esquelético después de treinta días de anemia severa.

La deficiencia de hierro *per se* puede determinar cambios significativos sobre la funcionalidad miocárdica, relacionados posiblemente a una disminución de la actividad de numerosas enzimas respiratorias mitocondriales.

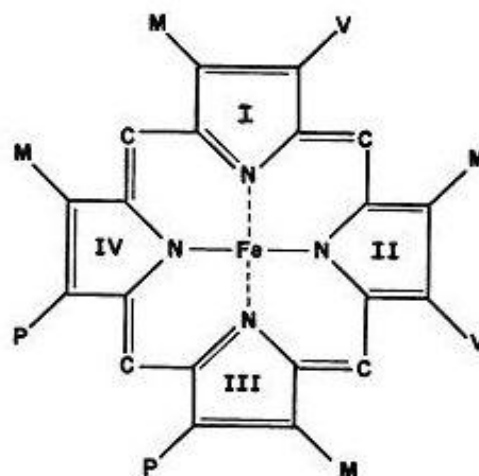
## HEM Y HEMOGLOBINA

### EL HEM

El Hem está formado por cuatro moléculas de pirrol, que enlazadas entre sí forman un tetrapirrol, el cual aprisiona en su centro a un átomo de hierro, unido a los N de los pirroles. La estructura se conoce como Protoporfirina ferrosa.

Los pirroles I, II, III y IV se enlazan unos a otros con puentes metínicos que se designan con las letras del alfabeto griego: alfa, beta, gamma, delta.

En los cuatro pirroles existen cadenas laterales de grupos metínicos (M), vinílicos (V) y propiónicos (P).



Estructura del Hem

El Hem forma parte de la hemoglobina, pero también es constituyente esencial de otras importantes moléculas biológicas como la mioglobina, citocromos de las mitocondrias, citocromo P450 y de enzimas como la peroxidasa y catalasa.

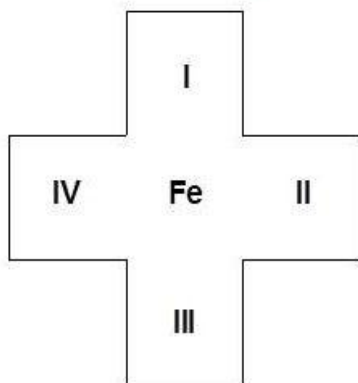
### SÍNTESIS DEL HEM

Los pasos metabólicos de la síntesis del hem se conocen desde hace varias décadas, gracias a las investigaciones de Hans Fischer, quien se hizo acreedor al Premio Nobel de Medicina. El esquema simplificado del tetrapirrol, portador

del hierro, se conoce como “el Esquema de Fischer”.

El hem y la globina, las dos partes constitutivas de la hemoglobina, se sintetizan en forma independiente, pero en las mismas células: los precursores de los glóbulos rojos de la médula ósea y las células hepáticas. El hem una vez formado se acopla a la globina para formar la hemoglobina.

ESQUEMA DE FISCHER



Algunas etapas de la síntesis del hem tienen lugar en las mitocondrias y otras a nivel citoplasmático.

En el adulto sano, la producción diaria de hem se calcula en 300 mg a nivel de la médula ósea y de aproximadamente 50 a 150 mg/día en los hepatocitos. Del total del hem sintetizado:

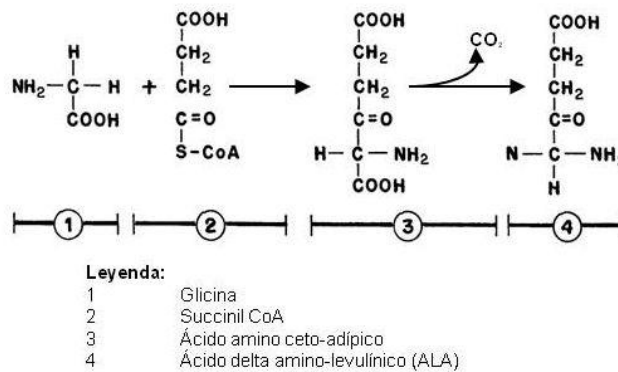
- 85%: forma hemoglobina,
- 10%: mioglobina, y
- 5%: hemoproteínas, citocromos y enzimas hem.

La síntesis del hem se realiza en 4 etapas. Este proceso se cumple en el eritrocito inmaduro. El eritrocito maduro no dispone del número suficiente de mitocondrias para sintetizar esta molécula.

**Primera Etapa: Síntesis del ácido delta – amino levulínico (ALA)**

El ALA es sintetizado a partir de la unión de una molécula llamada succinil- coenzima A con el aminoácido glicina. La unión es catalizada por la enzima delta amino-levulínico sintetasa. La reacción es apoyada por una coenzima, el fosfato de piridoxal, que estabiliza a la glicina para que pueda unirse a la succinil-coenzima A.

SÍNTESIS DEL ALA

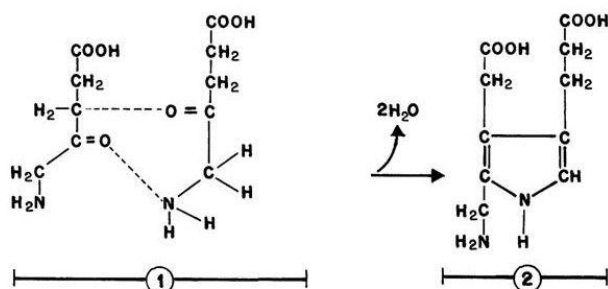


La enzima delta amino-levulínico sintetasa, es una enzima alostérica ubicada en la mitocondria. Es una enzima alostérica porque controla la velocidad de síntesis del hem. El control opera de este modo: cuando se ha formado la cantidad suficiente del producto final de la vía, es decir de hem, es el mismo

hem el que inhibe la acción de la enzima, poniendo un freno a su producción. La vida media de la enzima es de una hora y es rápidamente metabolizada.

**Segunda Etapa: Formación del Porfobilinógeno (PBG)**

## SÍNTESIS DEL PBG



**Leyenda:**  
 1 2 moléculas de ALA condensándose  
 2 Porfobilinógeno (PBG)

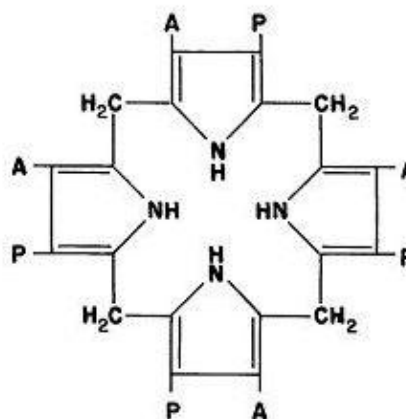
El PBG es una estructura cíclica que se produce por la unión de dos ALA. La enzima que interviene en este proceso se denomina delta amino levulínico deshidratasa, más conocida como porfobilinógeno sintetasa. La acción de la enzima, como indica su primer nombre, consiste en deshidratar a los ALA. Elimina una molécula de agua de cada uno para provocar la unión.

La porfobilinógeno sintetasa es también una enzima alostérica y por tanto es inhibida por el producto final de la vía, el hem. Esta enzima es también inhibida por el plomo. En circunstancias en que hay un exceso de plomo en el organismo los ALA no forman PBG y se acumulan. Por ello, la determinación urinaria del ALA, es un método analítico muy útil para verificar la presencia de plomo en el organismo.

**Tercera Etapa: Formación de los metabolitos tetrapirrólicos intermedarios**

La síntesis del hem continúa así: cuatro moléculas de PBG se condensan, eliminando cuatro grupos NH<sub>4</sub>. Como resultado se forma un compuesto de 4 anillos. Cada anillo es un pirrol, dando lugar a la formación del tetrapirrol que se conoce como anillo porfirínico. Una vez formado el anillo porfirínico, en cada pirrol queda simétricamente establecida la presencia de cadenas laterales tanto de ácido acético como de ácido propiónico. En los esquemas a estos ácidos se les identifica como A y P.

El primer compuesto cíclico formado se denomina uroporfirinógeno I (UPG I) por haber sido identificado en la orina. En su síntesis interviene la enzima uroporfirinógeno sintetasa. El UPG I se convierte en uroporfirinógeno III (UPG III) por acción de la uroporfirinógeno cosintetasa.

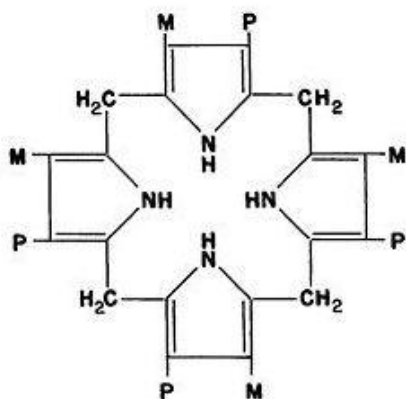


Uroporfirinógeno

Luego, el uroporfirinógeno I y el III son descarboxilados por acción de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa, convirtiéndose en coproporfirinógeno I y III.

La descarboxilación o pérdida de carbono, ocurre en las cadenas laterales de ácido acético (A) que por tal hecho se convierten en cadenas de metilo (CH<sub>3</sub>), identificadas en los esquemas con la letra M.

Por oxidación a nivel de sus puentes metínicos el uroporfobilinógeno III se transforma en uroporfirina III. Asimismo el coproporfobilinógeno III da lugar por oxidación a la coproporfirina III.



Coproporfirinógeno

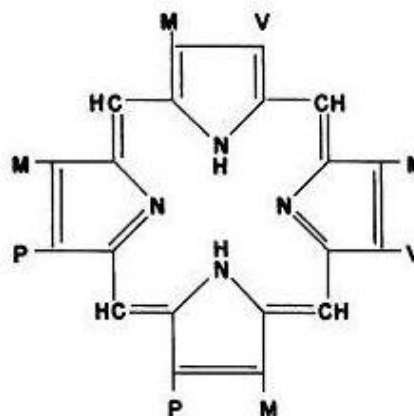
Un adulto normal elimina diariamente entre 50 a 250 ug de coproporfirina por vía urinaria; por las heces la excreción es mayor: de 240 a 400 ug/día.

La uroporfirina, que se puede eliminar igualmente por heces y orina, se excreta en cantidades menores, del orden de 10 a 35 ug/día.

**Cuarta Etapa: Síntesis de la protoporfirina IX y formación del hem**

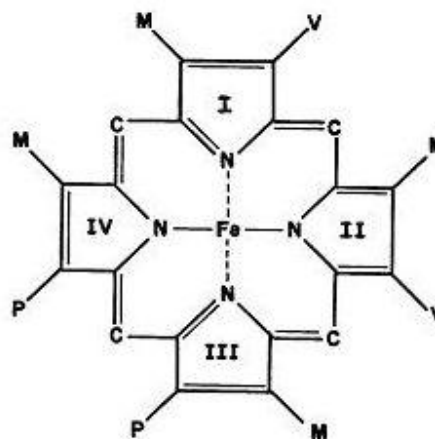
La síntesis del hem sigue su curso: los grupos propiónicos (P) de los dos pirroles I y II sufren un proceso de descarboxilación y se transforman en radicales vinilo (V). El producto final resultante se denomina protoporfirina IX. La enzima que participa en esta reacción es la proto-porfirinógeno oxidasa.

La protoporfirina IX incorpora al hierro para formar el hem. El hierro que ha sido traído al organismo con los alimentos en su forma férrica  $Fe^{+++}$ , es llevado desde el tubo digestivo hacia la corriente sanguínea, donde una proteína, la transferrina plasmática, le capta y le conduce al encuentro con la protoporfirina IX.



Protoporfirina IX

La unión es del tipo conocido en química como quelación (de *chellos* = garra). El hierro, que entretanto ha adoptado su forma ferrosa  $Fe^{++}$ , ingresa en la molécula de protoporfirina y es fijado a esta estructura, dando lugar a la formación del hem o protoporfirina ferrosa. La enzima que actúa es la ferroquelatasa, otra enzima que es inhibida por el plomo.



Hem

**GLOBINA Y HEMOGLOBINA**

La globina es una proteína constituida por 574 aminoácidos distribuidos en cuatro cadenas llamadas alfa y beta. Son dos alfa y dos beta que se sintetizan en los polirribosomas celulares. Cada cadena alfa tiene 141 aminoácidos y cada cadena beta 146. Las cadenas alfa tienen sus aminoácidos dispuestos en un orden particular; el orden de sucesión de los aminoácidos de las cadenas beta es diferente.

La estructura primaria de la globina, es decir el orden y sucesión en el cual están dispuestos los aminoácidos en las cadenas polipeptídicas, determina la estructura secundaria (forma en que se pliegan las cadenas) y las estructuras terciaria y cuaternaria (disposición tridimensional). Es en función de tales estructuras que cada cadena se repliega sobre sí misma formando una especie de saco o bolsillo donde se aloja el hem. Vistas en conjunto, las cuatro cadenas dan la imagen de una esfera, pudiéndose identificar en la cara externa de la esfera a los aminoácidos que son afines por el agua o hidrofílicos, mientras que en la cara interna se ubican los hidrofóbicos.

La elevada solubilidad que la molécula de hemoglobina exhibe en su superficie externa se debe a su recubrimiento con los aminoácidos hidrofílicos, mientras que su interior, recubierto por residuos hidrófobos, impide la penetración del agua, evitando en consecuencia la oxidación del átomo de hierro que se encuentra dispuesto en el bolsillo hemínico.

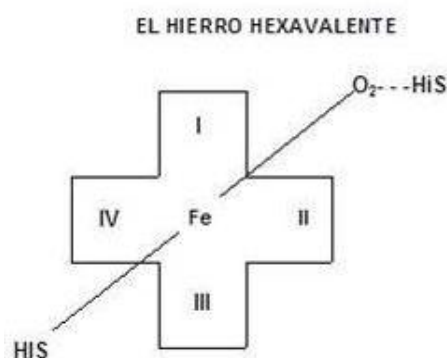
Las cadenas aisladas de globina de un ser humano tienen exactamente el mismo número y el mismo orden de sucesión de aminoácidos que la globina de cualquier otro ser humano. Todas las propiedades de la hemoglobina están determinadas por el carácter de los aminoácidos que se encuentran en las dos clases de cadenas.

La hemoglobina del adulto (Hb A) difiere de la hemoglobina fetal (Hb F), pues esta última tiene dos cadenas gamma en lugar de las beta; esto indica cambios en la estructura primaria de las cadenas.

Para la formación de la hemoglobina, una molécula de hem se introduce en el bolsillo formado por cada una de las cuatro cadenas de la globina y se sostiene allí ligándose a la histidina, un aminoácido de la globina. De manera que la molécula de hemoglobina resulta de la unión de las cuatro cadenas de globina con cuatro hem.

Dijimos antes que el hierro en estado ferroso tiene la propiedad de formar complejos de

coordinación hexavalente; en otras palabras, el  $Fe^{++}$  tiene la capacidad de asociarse con seis electrones para formar sustancias estables. Cuatro de las seis uniones le sirven al hierro para quelarse con el N de cada uno de los cuatro anillos pirrólicos del hem. La quinta unión le permite asirse a la cadena de globina ligándose con una histidina cercana (histidina proximal) (HiS). La sexta unión queda disponible para su fijación con el  $O_2$ .



#### TRANSPORTE DE OXIGENO

El grupo hem, ubicado en el interior del bolsillo que ha formado cada cadena de globina, queda con acceso al exterior de la molécula solamente a través de una "ventana" o "hendidura" precisamente en el sitio donde el bolsillo se comunica con el exterior. Esta "ventana" se abre o se cierra en función de diversas variables físicoquímicas. La manera como estas variables modifican la afinidad de la molécula por el oxígeno, ha dado una explicación actual, bioquímica, a fenómenos fisiológicos descritos desde hace muchos años.

Hemos dicho que la sexta valencia de coordinación del  $Fe^{++}$  es la que se enlaza con el oxígeno. Pues bien, sucede que cuando el  $O_2$  ingresa en la molécula de hemoglobina se forma un puente:

El puente se forma cuando el  $O_2$  "aparece en la ventana". Se produce un movimiento de electrones, un "rearrreglo electrónico", por virtud del cual se libera un protón  $H^+$  del grupo imidazol de la histidina facilitando que la hemoglobina capte al oxígeno y forme la oxihemoglobina. Se pone así en juego una compleja arquitectura atómica que a la vez

que sirve para disminuir la afección del  $Fe^{++}$  por el oxígeno e impedir la formación de compuestos férricos ( $Fe^{+++}$ ) inútiles para el transporte de  $O_2$ , sirve también, en cierta manera, para “domesticar” al hierro y hacer

que su unión con el  $O_2$ , sea menos firme y por lo tanto reversible en función de la presión parcial del oxígeno.

Hierro  
con su sexta valencia ----- oxígeno molecular ----- Otra histidina (\*)  
(\* otra histidina más lejana (histidina distal), distinta a la ligada a la quinta valencia de coordinación.

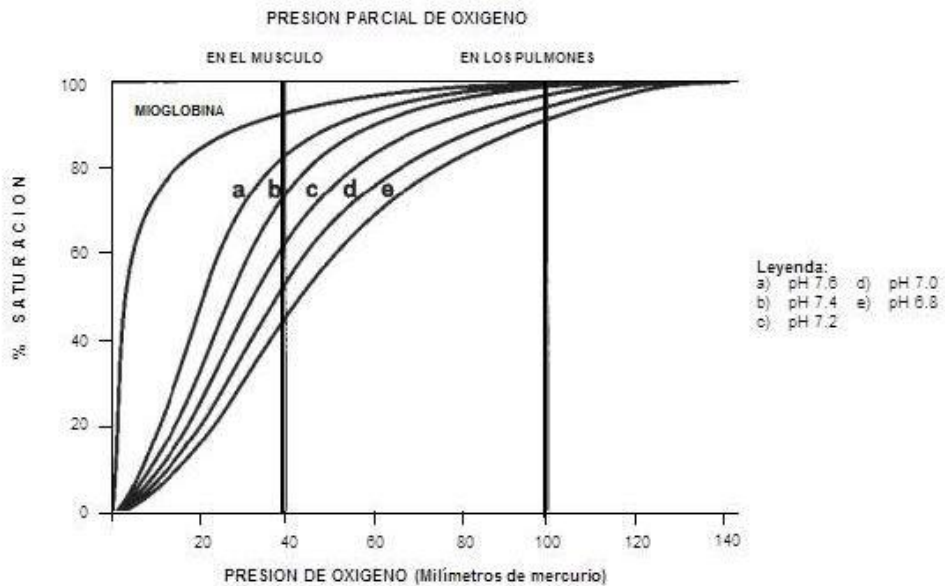
Si se observa la curva de disociación de la hemoglobina, llama inmediatamente la atención su forma sigmoide la cual contrasta con la forma hiperbólica de otras moléculas análogas como la mioglobina. Esta forma peculiar de la curva de disociación y su variación al aumentar progresivamente la  $pO_2$  sugiere que la fijación de la primera molécula de oxígeno al primer grupo hem facilita de alguna manera la fijación de las moléculas subsiguientes verticalizando la curva. Algo similar ocurre al incorporarse la segunda y tercera molécula y solamente cuando el porcentaje de hemoglobina oxigenada es

bastante alto la curva tiende nuevamente a horizontalizarse. Este fenómeno se conoce como interacción de hem a hem.

La tendencia a liberar oxígeno a pHs bajos se conoce como el Efecto Bohr.

La curva sigmoide de disociación de la hemoglobina representa la transición de una “forma tensa” (T) de la hemoglobina no oxigenada, hacia la forma “relajada” (R) de la oxihemoglobina, como se verá enseguida.

SATURACIÓN POR EL OXÍGENO DE LA MIOGLOBINA Y DE LA HEMOGLOBINA A DIFERENTES VALORES DE pH



La curva sigmoide hace que la cantidad de oxígeno que entrega la hemoglobina a los tejidos, en función del gradiente normal de  $pO_2$  entre la sangre arterial y venosa, sea

mucho mayor que la que se obtendría con una curva hiperbólica, tal como la de la mioglobina. Esta curva sigmoide constituye por lo tanto, la ventaja fundamental de la

hemoglobina sobre los demás pigmentos respiratorios y explica su éxito a lo largo de la evolución biológica.

Cualquier factor que desplace la curva hacia la derecha disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y hace que entregue una mayor cantidad de este gas a los tejidos dentro de determinados gradientes de  $PO_2$ . Por el contrario, una desviación de la curva hacia la izquierda como ocurre con ciertas hemoglobinas anormales, aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y hace que la cantidad que se entrega a los tejidos sea menor.

### El 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG)

El conocimiento de la "anatomía" de la molécula de hemoglobina ha permitido identificar dos estructuras diferenciadas plenamente, denominadas T y R.

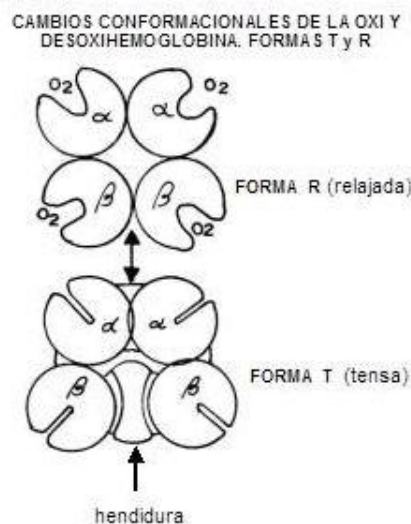
La forma T ("tensa") corresponde a la hemoglobina no oxigenada, en la cual las ventanas por donde asoman los grupos hem están prácticamente cerradas. En estas circunstancias la fijación de la primera molécula de  $O_2$  es relativamente difícil. Sin embargo, al aproximarse la primera molécula de oxígeno al primer grupo hem, el átomo de hierro se desplaza ligeramente, arrastrando con su quinta valencia de coordinación a la histidina proximal y abriendo "como un resorte" toda la estructura del polipéptido. Esto conduce a que las ventanas de los demás grupos hem se abran un poco más y que la fijación de las moléculas subsiguientes de oxígeno se facilite progresivamente.

La molécula de hemoglobina al recibir al oxígeno abandona su estado de tensión y se vuelve más laxa. Adopta la forma R ("relajada") de la oxihemoglobina.

La adopción de las formas T o R presupone que la molécula sufre los cambios conformacionales que se destacan a continuación.

En la molécula de hemoglobina no-oxigenada (T) se encuentra una hendidura entre las dos cadenas beta. En esta hendidura se fija un

metabolito llamado 2,3 difosfoglicerato que tiene 5 cargas negativas con las cuales se forma una unión electrostática entre las dos cadenas beta.



La estructura de la hemoglobina, con el 2,3 DPG en la hendidura, que corresponde a la forma T o tensa, es una forma contraída. Tiene baja afinidad por el oxígeno. Cuando la molécula de hemoglobina se oxigena, el 2,3 DPG es expulsado de la hendidura, la misma que se torna virtual. La oxihemoglobina adopta la conformación relajada o R, que tiene alta afinidad por el oxígeno.

El 2,3 DPG se une más débilmente a la Hb F que a la HbA. Como consecuencia la Hb F es relativamente menos tensa, más relajada, determinando que aparezca como más afín por el oxígeno.

En poblaciones que viven en altura, como las poblaciones andinas, los habitantes tienen mayor concentración de 2,3 DPG y por tanto la hemoglobina se vuelve relativamente más tensa.

### OTRAS HEMOGLOBINAS

#### *Hemoglobina glicosilada*

Se trata de la misma HbA a la que se adhiere glucosa en los eritrocitos. Se la identifica como HbA-1c. Normalmente existe un 5% de hemoglobina glicosilada. Su concentración es proporcional a la concentración de glucosa



sanguínea y puesto que los eritrocitos tienen una vida media de pocas semanas, entonces la medida de la concentración de HbA-1c resulta ser un reflejo de la concentración de glucosa en la sangre en las últimas semanas. Este conocimiento es de utilidad en el manejo de la diabetes mellitus: si la HbA-1c está elevada indica que la glicemia no está siendo controlada.

#### *Metahemoglobina*

La metahemoglobina (HbM) es una variación anómala de la Hb, en la cual el hierro del hemo no está en su estado ferroso (++) , sino férrico (+++). Este cambio puede ser de origen genético; puede serlo por deficiencia de la enzima metahemoglobina reductasa que es la que reduce el  $Fe^{+++}$  a  $Fe^{++}$ ; pero también puede ser provocado por exposición a ciertos medicamentos (sulfonamidas, por ejemplo). La HbM no fija oxígeno.

#### *Hemoglobina S*

Es resultado de un defecto genético que prevalece en la raza negra. Ha sido identificado en poblaciones ecuatorianas de raza negra de las provincias de Esmeraldas e Imbabura, por uno de los autores de este libro.

Es causado por una mutación específica: hay sustitución de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena beta de la hemoglobina. El sujeto afectado presenta anemia de intensidad variable. La vida media de los eritrocitos apenas es de 10 a 15 días. En el frotis de sangre periférica se ven eritrocitos con muchas formas en diana o en hoz, de donde el nombre de falciforme.

La enfermedad se caracteriza por crisis acompañadas de un dolor intenso en la región dorso - lumbar, extremidades o abdomen, acompañado o no de articulaciones edematosas y dolorosas. Puede provocar lesiones en huesos, corazón, pulmones, riñones, bazo y otros órganos. El paciente se torna vulnerable a infecciones, lo que junto a la falla de órganos vitales puede conducir a la muerte. En muchos casos la víctima no sobrevive la infancia.

La sustitución del ácido glutámico por valina, lleva a la producción de una molécula de hemoglobina anormal la que, en estado hipóxico, provoca agregación molecular, polimerización y formación de múltiples microtúbulos con la consiguiente alteración del contorno del glóbulo rojo, formando los eritrocitos falciformes o drepanocitos.

La forma normal de los glóbulos rojos les permite contar con una superficie amplia para el intercambio de oxígeno y con la flexibilidad necesaria para desplazarse a través de los vasos sanguíneos de menor tamaño. Las células falciformes pierden esa flexibilidad y pueden obstruir los vasos sanguíneos. La interrupción de la circulación provoca daños en los órganos, y de ahí deriva la auténtica cascada de efectos provocados por la enfermedad. En caso de que se produzcan toda esa serie de acontecimientos desafortunados, deberá hacerse una exsanguínea transfusión con rapidez.

### **DESTINO METABÓLICO DEL HEM**

#### **PIGMENTOS BILIARES**

Cada glóbulo rojo contiene aproximadamente 280 millones de moléculas de hemoglobina. Las células del sistema retículo endotelial (bazo) son las que seleccionan los eritrocitos "viejos" para retirarlos de la circulación, desintegrarlos y recuperar los componentes de la hemoglobina para ulterior reutilización en la economía corporal. Así sucede con el 90% de los eritrocitos. El 10% restante se desintegra en el torrente sanguíneo liberando a la hemoglobina en el plasma. La hemoglobina libre es muy inestable en el plasma y se liga rápidamente a una proteína llamada haptoglobina con lo cual se evita su excreción renal.

El complejo haptoglobina es removido de la circulación por captación hepática y aquí se separa en sus componentes.

Cuando el mecanismo de transporte de la haptoglobina se satura, como en el caso de hemólisis intensa, la hemoglobina libre es oxidada a meta-hemoglobina, proteína afuncional.

Antes de ser fagocitado por el sistema retículo endotelial, el eritrocito es atacado por enzimas lisosomales y su membrana es fragmentada; solamente entonces la molécula de hemoglobina es liberada y descompuesta por acción de la enzima hemoxigenasa.

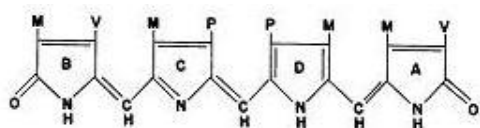
Sus componentes tienen este destino:

- Las cadenas de la globina se desintegran en sus aminoácidos constituyentes para posteriormente sintetizar nuevas proteínas.
- El hierro es transportado por la transferrina a los reservorios tisulares donde se almacena sea como ferritina, sea como hemosiderina. La ferritina estará siempre dispuesta para una nueva utilización.
- La protoporfirina IX da lugar a la formación de los pigmentos biliares, siguiendo una vía metabólica muy importante que se analiza en detalle a continuación:

### I. Formación de la biliverdina, primer pigmento biliar

El anillo de la protoporfirina IX se abre por ruptura del puente metínico alfa. El carbono que forma dicho puente gana oxígeno convirtiéndose en CO<sub>2</sub>. Se trata de una oxidación y en consecuencia, a la enzima que lleva a cabo este paso metabólico se le denomina hemoxigenasa, para cuya actividad se requiere no solamente la presencia de oxígeno molecular, sino del NADPH. El anillo abierto es la biliverdina. En la estructura lineal de esta molécula se aprecian los cuatro anillos pirrólicos y las cadenas laterales M, P y V de la protoporfirina original.

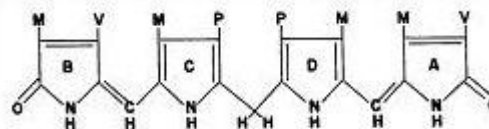
Los pirroles que se denominaban I, II, III y IV en el hem, los denominaremos A, B, C y D, correspondiendo al pirrol I: B, pirrol II: A, pirrol III: D y pirrol IV: C.



*Biliverdina*

### 2. Formación de bilirrubina no conjugada o indirecta

La biliverdina es reducida inmediatamente, gracias a la acción de la enzima biliverdina reductasa, y convertida en bilirrubina no conjugada o indirecta. La reacción requiere igualmente la presencia de NADPH. La bilirrubina tiene dos H más que la biliverdina. Los H son provistos por el NADPH, que al intervenir en la reacción cede H quedando como NADP.

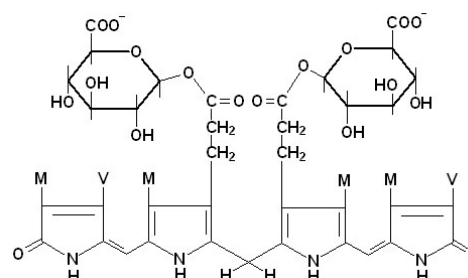


*Bilirrubina Indirecta*

### 3. Formación de bilirrubina conjugada o directa

La bilirrubina no-conjugada es transportada en la sangre unida a una proteína. Por esta vía llega al hígado donde se produce el fenómeno bioquímico conocido como la conjugación de la bilirrubina que consiste en lo siguiente: la enzima hepática glucoronil UDP transferasa, forma un diglucoronido de bilirrubina, hidrosoluble. El diglucoronido tiene dos ácidos glucorónicos, que son derivados de la glucosa. La molécula resultante es la bilirrubina conjugada o directa.

La bilirrubina conjugada es excretada formando parte de la bilis, por vía del colédoco, hacia el duodeno. En el intestino sufre un proceso de hidrólisis, gracias a una enzima denominada glucoronidasa que libera de los ácidos glucorónicos.



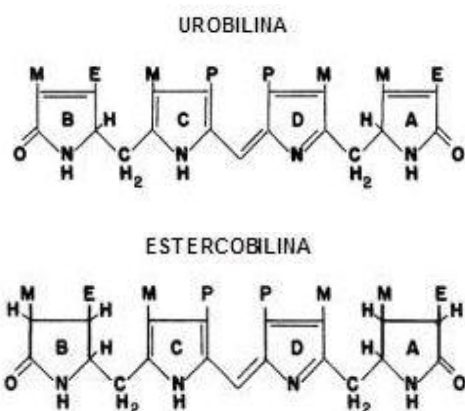
*Bilirrubina Directa*

### 4. Formación de urobilina y estercobilina

Esta es la fase final: la bilirrubina es reducida por la flora bacteriana intestinal y forma

urobilinógeno. Este es reabsorbido parcialmente desde el intestino hacia la sangre y con esta llega a los riñones, eliminándose por la orina como un pigmento oxidado, denominado urobilina, de color amarillento naranja, que es el responsable del color *sui generis* de la orina.

Una parte del urobilinógeno que no se reabsorbe, es transformado en estercobilinógeno, el cuál se elimina por las heces en su forma oxidada, denominada estercobilina, que es el pigmento responsable del color típico de las heces fecales.



**TEMAS DE INTERES MEDICO  
LA HEMOGLOBINA EN POBLACIONES DE ALTURA**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la adopción de "valores de referencia de hemoglobina", aplicables a distintos grupos de población que habitan al nivel del mar. Tales valores de la normalidad no son útiles en el caso de poblaciones que viven en altura. El incremento en altitud provoca un aumento considerable de la concentración de hemoglobina que se corresponde con una respuesta fisiológica adaptativa al medio hipobárico e hipóxico.

Entre 20 a 30 millones de personas en el mundo viven a una altura superior a 2500 msnm. En América del Sur, más de 17 millones de personas son residentes altoandinos.

Uno de los efectos más conocidos de adaptación a la vida en la altura es el incremento de la capacidad hemática para

transportar oxígeno. Los individuos altoandinos presentan una concentración de Hb superior a los sujetos que viven a nivel del mar. La altura determina en estos individuos disminución: de la presión parcial de oxígeno; de la tasa absoluta de oxígeno disponible en la superficie pulmonar; y, de la saturación de oxígeno de la sangre. Los mecanismos adaptativos desarrollados por el habitante de altura (medio hipóxico e hipobárico) corresponden a un incremento en la tasa de eritropoyésis, junto a una disminución del volumen plasmático.

Los niveles de hemoglobina que son suficientes para el transporte de oxígeno a baja altitud, resultan inadecuados en las grandes altitudes. La respuesta adaptativa del organismo frente a este hecho se refleja en un notable incremento de la masa de células rojas y de la concentración de hemoglobina. El incremento substancial de hemoglobina en la altura, es un fenómeno bien conocido, pero los rangos de normalidad no han sido debidamente establecidos, y entonces, el diagnóstico de anemia en población de altura continúa siendo controversial.

Para superar la controversia admitiremos, por ahora, que el valor de hemoglobina aumenta en un 4% por cada 1000 metros de altura. De manera que si se utilizan como base los datos de la OMS y se realiza la corrección para altitud según el criterio expuesto, se tienen los valores de hemoglobina para Quito (2830 msnm) que se muestran en la Tabla.

Para investigaciones epidemiológicas la corrección no debe ser lineal, sino exponencial. Para estudios clínicos los datos consignados son suficientes.

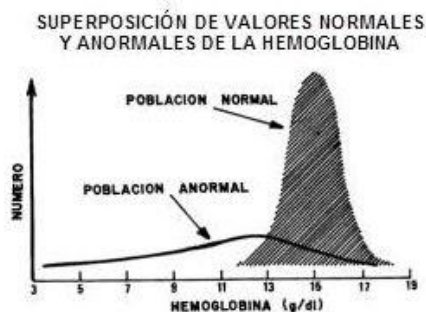
Los valores de referencia para la Hb deben ser establecidos con rigurosidad metodológica, considerando los múltiples factores de variabilidad analítica (métodos) y biológica (sujetos) que inciden sobre este parámetro. Por estas razones no es fácil definir un valor normal de concentración de hemoglobina, puesto que además de la variabilidad interindividual e intraindividual, hay superposición en la distribución de los valores

observados en sujetos normales y en sujetos con deficiencia de hierro.

*Valores normales de Hemoglobina, por niveles de altitud*

Edad y Género	Nivel del Mar	Quito (2800 msnm)
Niños/as: 6 meses – 6 años	11 g/dl	12,1 g/dl
Niños/as: 6 – 14 años	12 g/dl	13,4 g/dl
Adultos Varones	13 g/dl	14,5 g/dl
Adultos Mujeres	12 g/dl	13,4 g/dl
Embarazadas	11 g/dl	12,3 g/dl

Debido al cabalgamiento de las curvas de distribución de los valores de Hb en sujetos normales y anormales, la interpretación del valor de hemoglobina con respecto a la media  $\pm 2$  desviaciones, no es una referencia definitiva de normalidad o anormalidad.



### El ensayo terapéutico

Tomando en cuenta la dificultad en determinar los puntos de corte de hemoglobina para definir anemia, especialmente en poblaciones de altura, se recomienda valorar la presencia de anemia por deficiencia de hierro, mediante la respuesta de la concentración de hemoglobina a la suplementación con hierro.

Nosotros hemos realizado varios estudios administrando suplementos de hierro por vía oral, 200 mg de hierro elemental diariamente, en tres tomas, entre las comidas. Si luego de tres semanas de suplementación observamos incrementos del valor de hemoglobina de 1 o más gramos por decilitro,

el hecho es confirmatorio de deficiencia de hierro.

### PORFIRIAS

Con excepción de las enzimas alostéricas ALA-sintetasa y PBG-sintetasa, las otras enzimas de la vía de síntesis del hem pueden ser afectadas por mutación de los genes que gobiernan la síntesis de esas enzimas.

Los defectos genéticos provocan la entidad mórbida conocida con el nombre genérico de porfiria. Sus manifestaciones clínicas dependen de cuál es la enzima afectada. Puede haber fotosensibilidad, dolor abdominal, alteraciones neuropsiquiátricas. A pesar de que las porfirias son padecimientos poco frecuentes, cuando se presentan estos síntomas, es importante considerar la eventualidad de deficiencias enzimáticas en la vía biosintética del hem para solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas; la historia familiar es crucial ya que las porfirias son de las enfermedades catalogadas como hereditarias.

### TALASEMIAS

Es un defecto de carácter autonómico recesivo en el cual la síntesis de las cadenas de globina está reducida. Según las cadenas afectadas se habla de alfa-talasemias o de beta-talasemias. Se trata de alteraciones que pueden provocar anemia muy severa. Las talasemias afectan principalmente a poblaciones de algunas regiones del mundo: Mediterráneo, Asia, Oriente Medio.

## ICTERICIA

La bilirrubina total (bilirrubina no conjugada más diglucoronido de bilirrubina) se mide en los laboratorios en el suero sanguíneo. Tiene valores que oscilan entre 0.2 a 1.2 mg/100 ml (2 a 20  $\mu\text{mol/L}$ ) en los adultos. En los recién nacidos, entre 0.4 y 4.0 mg/ 100 ml.

Cuando hay exceso de bilirrubina circulante, por sobre los valores normales, la piel y la esclerótica de los ojos se tornan de un color amarillento, que se conoce como ictericia.

*La ictericia, según su origen, se clasifica en:*

**Ictericia Pre hepática:** debida especialmente a destrucción incrementada de glóbulos rojos (hemólisis).

**Ictericia Post hepática:** revela procesos obstructivos de las vías biliares (cálculos), tumores de la cabeza del páncreas, etc.

**Ictericia hepática:** sucede en la hepatitis, en la cirrosis hepática.

En los laboratorios, a más de la bilirrubina total, se pueden medir sus fracciones:

- La bilirrubina no conjugada, insoluble en el agua o prehepática; es la llamada indirecta: 0.2 a 0.7 mg/100 ml (<12  $\mu\text{mol/L}$ )
- La bilirrubina conjugada, diglucoronido de bilirrubina, soluble, posthepática; es la llamada directa: 0.1 a 0.4 mg/100 ml (<7  $\mu\text{mol/L}$ )

Directa e indirecta son dos términos de laboratorio que aluden a que la bilirrubina conjugada se mide más rápido que la no conjugada (el procedimiento de medición de la bilirrubina conjugada es ciertamente más veloz, "más directo" que el de la no-conjugada). La valoración de las cuantías de una y otra bilirrubina en el suero orientan sobre el origen de la ictericia: prehepática, posthepática o hepática.

Las dos situaciones que presentamos a continuación ilustran dos historias de ictericia:

La primera corresponde a una paciente de 34 años, de sexo femenino, casada, 3 hijos, ama de casa. Acudió a la Emergencia del hospital,

por presentar un dolor tipo cólico, intenso, localizado en el hipocondrio derecho (zona hepática), por un tiempo aproximado de dos horas. No refirió otra sintomatología. El examen físico reveló una paciente con facies dolorosa, conjuntivas ictéricas ++. La biometría reveló una concentración de hemoglobina de 14.2 g/dl, hematocrito 44%. Leucocitos: 12.700, con franca desviación a la izquierda. Bilirrubina directa: 2.5 mg/dl, bilirrubina indirecta: 0.8 mg/dl, bilirrubina total: 3.3 mg/dl. Una ecografía hepática demostró la presencia de un cálculo de 1.5 cm de diámetro, localizado en vesícula biliar.

La otra historia es la de una mujer de 18 años, que acudió con labor de parto al hospital obstétrico para tener su primer hijo. El parto se produjo de inmediato y dio a luz un niño de 3 Kg de peso, de sexo masculino, en buen estado general. Se realizó la identificación del grupo de sangre del niño: A Rh+. La madre informó a su ingreso que ella tenía sangre B Rh-. Se confirmó el tipo de sangre de la madre y se aplicó la "vacuna" (Rhogam IM). El niño inició a las 24 horas un cuadro de ictericia muy notable. Se solicitó al laboratorio dosificación de bilirrubinas, con estos resultados: bilirrubina directa: 1.7 mg/dl, bilirrubina indirecta: 9.3 mg/dl, bilirrubina total: 11 mg/dl. Se diagnosticó Ictericia Neonatal por Incompatibilidad de Grupo y Factor y se sometió al niño a una exsanguíneo transfusión.

Las dos historias tienen suficientes elementos para un debate bioquímico-clínico.

## INTOXICACIÓN POR PLOMO

Se le conoce también como "saturnismo", en razón de que antiguamente los alquimistas conocían al plomo con el nombre de saturno. Del envenenamiento por plomo se tiene noticias desde hace dos mil años y sigue ocupando todavía uno de los primeros lugares cuando de estos temas se trata, tanto en los países desarrollados como en los atrasados, donde afecta a miles de personas de todas las edades.

El plomo es un metal neurotóxico. Provoca daños irreversibles al llegar al cerebro

El plomo ingresa al organismo por diferentes vías:

- Oral, especialmente en niños que muerden o chupan objetos cubiertos con pintura que contiene plomo: juguetes, barrotes de las cunas, etc.
- Por inhalación del aire de ciudades donde aún se expende gasolinas que lo contienen. También inhalan plomo los trabajadores de industrias y microempresas dedicadas a la fabricación de baterías de automóviles, a la fabricación de vidrios y de objetos de cerámica;
- La vía endovenosa en el caso de usuarios de drogas como la metanfetamina.

Los niños afectados pueden presentar vómitos, marcha descoordinada, irritabilidad, deterioro intelectual, convulsiones.

Los adultos expuestos pueden acusar cefalea, cambios en la personalidad, inapetencia, disminución de la capacidad para el trabajo, cansancio, molestias abdominales vagas hasta cólicos muy agudos (cólicos de los pintores).

La mitad del plomo que se acumula en el organismo lo hace a nivel de los glóbulos rojos. Una pequeña fracción circula libremente en el plasma. Lo demás se va depositando en los huesos, donde puede permanecer durante años.

En los eritrocitos el plomo bloquea la síntesis de hemoglobina. El daño bioquímico se produce cuando el plomo interfiere con las enzimas que catalizan la síntesis del hem:

- Porfobilinógeno sintetasa en el paso de ALA a porfobilinógeno;
- Ferroquelatasa la incorporación del hierro a la protoporfirina.

El efecto resultante es anemia, por intoxicación plúmbica.

El plomo interfiere también con la bomba ATPasa, afectando la membrana de los eritrocitos y disminuyendo su vida media. También inhibe el transporte del hierro a través de la membrana de las mitocondrias.

Se han realizado estudios que indican que el plomo interfiere con la síntesis de vitamina D y con la síntesis de citocromos; que interactúa con el calcio pudiendo tener efectos negativos en la regeneración celular.

Su eliminación se realiza por la orina y las heces. En condiciones en las que hay exposición constante a bajas concentraciones de plomo, se puede lograr un “equilibrio” entre la entrada y la salida de plomo del organismo.

El plomo atraviesa con facilidad la barrera de la placenta, de manera que el niño de una mujer embarazada expuesta a envenenamiento por plomo puede dar a luz un hijo de bajo peso, con su inteligencia disminuida por afectación cerebral.

El tratamiento de los intoxicados consiste en medidas generales de sostén; vigilancia del equilibrio hidro-electrolítico y empleo de quelantes que desde luego no son una panacea para la intoxicación plúmbica, amén de que tienen varios efectos adversos y contraindicaciones.

De manera que lo más lógico es prevenir el envenenamiento mediante medidas de vigilancia a los niños y controles bioquímicos periódicos a los trabajadores expuestos. Un trabajador no debe tener más de los siguientes valores:

- Plomo en sangre: hasta 40 microgramos por decilitro
- ALA urinario: hasta 10 miligramos por gramo de creatinina
- Protoporfirina eritrocitaria: menos de 300 microgramos por decilitro.

Los dos casos que relatamos a continuación ilustran algunas de las características bioquímico-laboratoriales de la intoxicación por plomo y dan elementos para un debate bioquímico clínico.

El primer caso fue el de un niño de 11 años, hospitalizado por dolor abdominal agudo, vómito y pérdida de peso. El niño tenía incoordinación muscular y moderada hiper-

tensión. Los padres informaron que desde muy pequeño el niño tenía el hábito de hacer hojuelas con la pintura de los objetos a su alcance y llevárselas a la boca. Se recogió la orina de 24 horas para investigar la presencia de ALA y de plomo. El laboratorio reportó 840 microgramos de ALA (ácido aminolevulínico) y 0.24 mg de plomo.

El otro caso fue el de un hombre de 32 años, expendedor en una distribuidora de gasolina desde los 16 años de edad. Acudió al hospital quejándose de dolor de cabeza constante, mareos, incoordinación muscular, cansancio permanente, disminución del apetito. El paciente tenía franca palidez de mucosas y conjuntivas. Se pidió exámenes al laboratorio que dieron los siguientes resultados: hemoglobina: 9.7 g/dl; hematocrito: 31 y protoporfirina eritrocitaria: 7 microgramos por gramo de hemoglobina.

#### **ANEMIA FERROPRIVA EN LA POBLACION ECUATORIANA**

Millones de personas se encuentran afectadas de deficiencia de hierro en el mundo entero; esta deficiencia es particularmente importante en las mujeres en edad reproductiva, embarazadas, nodrizas (mujeres en período de lactancia); en los niños menores de cinco años y en las adolescentes; afecta también a los escolares, los adolescentes y a los hombres adultos, aunque en menor grado. La deficiencia de hierro tiene importantes repercusiones en la supervivencia infantil, la salud de la mujer, la educación, la productividad y el empleo de la población. El resultado de la deficiencia de hierro es la anemia ferropriva, cuya génesis se explica así: el oxígeno del ambiente, una vez que ingresa a nuestro organismo por la respiración, alcanza los alvéolos pulmonares y por conducto de estos llega a la sangre donde se une a una molécula que existe en los glóbulos rojos: la hemoglobina, que entonces se convierte en oxi-hemoglobina. Por las arterias, los glóbulos rojos cargados de oxi-hemoglobina llegan a todas las células del cuerpo, donde la hemoglobina libera al oxígeno.

Pues bien, la molécula de hemoglobina está formada de dos partes: el hem y la globina. Es en el hem donde entra el hierro. Este elemento es, por así decirlo, el núcleo del hem. El hierro del hem es el encargado de unirse al oxígeno, es su verdadero transportador. La presencia del hierro es tan crucial hasta el punto de que, si por alguna razón, no hay suficiente hierro disponible, disminuye correlativamente la síntesis del hem y en no habiendo suficiente hem tampoco se forma suficiente hemoglobina y por tanto su concentración habitual en los glóbulos rojos disminuye.

La disminución de la concentración de hemoglobina en los glóbulos rojos, por debajo de ciertos límites, se conoce como anemia y si tal disminución es debida a carencia de hierro, al cuadro completo se le llama anemia por deficiencia de hierro o anemia ferropriva. Se puede concluir entonces que en las personas con anemia el transporte de oxígeno hacia las células esta comprometido, tanto más severamente, cuanto mayor sea la disminución de la concentración de hemoglobina, hasta límites que pueden ser incompatibles con la vida.

La anemia ferropriva es un problema de gran magnitud en el Ecuador y en otras partes del mundo.

En el Ecuador las investigaciones realizadas por los Profesores autores de este texto, conjuntamente con investigadores franceses del Centro Internacional de la Infancia y del Centro de Investigaciones de las Anemias Nutricionales de París, confirmaron que la anemia por deficiencia de hierro constituye un problema de salud muy severo que requiere urgente atención. Los grupos poblacionales más afectados resultaron ser las mujeres en edad fértil, los niños menores de cinco años, así como las mujeres embarazadas y en período de lactancia.

*Prevalencia de anemia ferropriva en el Ecuador - 1990*

<b>Grupo de Edad</b>	<b>Criterio</b>	<b>Prevalencia (%)</b>	<b>Profesor</b>
6 – 12 meses	Suplementación	23	Estrella R.
7,9 ± 1,6 años	Suplementación	50	Estrella R.
62 ± 3 meses	Suplementación	33	Yépez R.
97 ± 17 meses	Suplementación	36	Yépez R.
Hombres	Suplementación	30	Yépez R.
Mujeres	Suplementación	30	Yépez R.
Embarazadas	OMS	60	Calle A.
Madres Lactantes	OMS	65	Estevez E.
Nodrizas	OMS	83	Calle A.
Lactantes 2 meses	OMS	90	Estevez E
6-24 meses	INACG	82	Estevez E
25 – 72 meses	INACG	49	Estevez E
73 – 168 meses	INACG	40	Estevez E
Hombres	INACG	28	Estevez E
Mujeres	INACG	48	Estevez E
Mujeres Men	INACG	24	Estevez E





## CAPITULO V

# ASPECTOS BIOQUIMICOS DE LA HEMOSTASIA

### GENERALIDADES

La sangre circula en un sistema virtual y cerrado de vasos sanguíneos como un complejo hidrostático. El organismo necesita mantener un volumen sanguíneo adecuado y constante. Ante la presencia de un proceso hemorrágico se pone en juego un mecanismo de defensa que es la Hemostasia; mecanismo natural o fisiológico que tiene como funciones:

1. Prevenir la pérdida de sangre de los vasos intactos.
2. Detener la hemorragia de los vasos lesionados.
3. Mantener la integridad de la pared vascular.
4. Permitir la reinstauración de la circulación normal.

Este proceso es normalmente rápido y localizado; sin embargo, el sistema no carece de riesgos. El desequilibrio en una u otra dirección lleva a sangrado excesivo o conduce a trombosis con obstrucción vascular y necrosis.

Para llevar adelante la hemostasia, se requiere la participación de varios factores o mecanismos, que aunque guardan relación entre si y son secuenciales, se los debe considerar por separado.

### ELEMENTOS Y ETAPAS QUE INTERVIENEN EN LA HEMOSTASIA

1. Vasos sanguíneos: vasoconstricción local.
2. Plaquetas: formación del trombo hemostático plaquetario o primario.
3. Proteínas de la coagulación: mecanismo de la coagulación.
4. Mecanismos fibrinolíticos: degradación del coágulo de fibrina.

### 1. LOS VASOS SANGUINEOS

#### (VASOCONSTRICCIÓN LOCAL) - FASE VASCULAR

La pared de los vasos sanguíneos está separada de la sangre circulante por una capa de células endoteliales, que en condiciones normales no reaccionan con ninguno de los elementos sanguíneos que participan en la coagulación y que tienen una actividad "trombo-resistente". Al producirse un traumatismo de los vasos sanguíneos, el endotelio es lesionado y la sangre circulante entra en contacto con los tejidos subendoteliales (fibras de colágeno, membrana basal, elastina), que tienen una actividad "trombógena", es decir, capaz de activar las plaquetas y el mecanismo de la coagulación.

Al mismo tiempo se desencadena una respuesta de vasoconstricción inmediata, mediada por el Sistema Nervioso simpático con la producción de aminas vasoactivas como: la adrenalina y noradrenalina; intervienen también la serotonina y tromboxano A<sub>2</sub> que son liberadas por las plaquetas y provocan vasoconstricción. Esta vasoconstricción es transitoria, dura menos de un minuto y tiene por objeto: disminuir la velocidad de circulación de la sangre dentro del capilar, producir un descenso local de la presión intravascular y permitir que las plaquetas se localicen en la periferia del flujo sanguíneo y entren en contacto con la lesión endotelial.

La vasoconstricción es de valor crítico para el control de la hemorragia en los vasos pequeños, pero no es indispensable para una hemostasia eficaz en las grandes arterias y venas.

#### ESTRUCTURA DE LA PLAQUETA

La plaqueta, cuando circula inalterada mantiene una forma discoidea lenticular con diámetro longitudinal de 2 - 3 micras; cuando es estimulada bien sea por lesión vascular o

por otros agentes inductores se observa un cambio de forma transformándose en esfera y con emisión de pseudópodos lo que facilita la unión de las plaquetas con otras y por lo tanto la formación de agregados plaquetarios.

En la plaqueta se pueden distinguir estructuralmente varias zonas:

**Zona periférica consta de varias capas:**

La zona más externa llamada glucocalix construida por glicoproteínas muy ricas en glúcidos con un papel muy importante en la recepción de los estímulos y en la reacción de las plaquetas en los diferentes procesos de la hemostasia primaria, tales como adhesión y agregación.

La membrana propiamente dicha tiene formación trilaminar de proteínas y fosfolípidos, los cuales se hacen disponibles durante la agregación y participan en la coagulación constituyendo el factor 3 plaquetario.

**Zona de submembrana** constituida por sistema canalicular de superficie por el cual tiene lugar el contacto de las plaquetas con el exterior y también el intercambio y la salida del contenido de los gránulos durante el proceso de secreción; sistema tubular denso estructura que contiene enzimas necesarias para la síntesis de prostaglandinas, de gran importancia para el proceso de contracción -relajación de la plaqueta, y sistema de filamentos contráctiles que participa activamente en la contracción.

**Zona de sol-gel o de soporte.** Constituida fundamentalmente por fibrillas en distintas fases de polimerización: **a) bandas de microtúbulos**, que es una estructura rígida, rodeando longitudinalmente la plaqueta y que constituye un verdadero cito esqueleto; micro filamentos que es el verdadero sistema contráctil de la plaqueta en conexión directa con la zona de la submembrana, estos micro filamentos están compuestos por una proteína de actino - miosina similar a la del músculo liso, llamada trombostenina que es la responsable directa de la contracción y del cambio de forma con emisión de pseudópodos.

**Zona de orgánulos**, en la que se encuentran varios tipos; **a) gránulos que contienen diversas proteínas** como el F4 plaquetario, fibrinógeno, B trombo globulina y factor mitógeno. **b) gránulos densos** o cuerpos densos en menor número que los anteriores y muy refringentes que contienen esencialmente serotonina, Ca<sup>++</sup> y nucleótidos como ATP, ADP, AMP que constituyen el llamado "pool" de almacenaje que se libera durante el proceso de secreción, **c) mitocondrias que conteniendo el "pool" metabólico de nucleótidos**, que son los que intervienen en la producción de energía (la concentración de ATP es similar en ambos "pool" mientras que el "pool" de almacenaje contiene el 80% de ADP y AMP y el "pool" metabólico solo contiene el 20%); **d) glucógeno**, y **e) microsomas y lisosomas** que contienen enzimas hidrolíticas.

**2. LAS PLAQUETAS (TAPON HEMOSTATICO PRIMARIO) – FASE PLAQUETARIA**

Las plaquetas, son elementos figurados de la sangre que cumplen importantes funciones dentro del mecanismo de la hemostasia, como indicamos a continuación:

- a. Formación de un tapón hemostático primario a nivel de soluciones de continuidad en las paredes vasculares.
- b. b.- Liberación de sustancias vaso activas que producen la activación plaquetaria a fin de favorecer la formación del trombo plaquetario.
- c. c.- Liberación de sustancias con actividad tromboplástica que van a intervenir en el proceso de coagulación y en último término conducir a la formación del coagulo de fibrina.
- d. c.- Participación en la retracción del coágulo, a través de la producción de trombostenina, proteína contráctil que bajo la acción del ATP permite que se contraiga el coágulo.

**FASE PLAQUETARIA DE LA HEMOSTASIA**

Normalmente las plaquetas circulantes no se adhieren al endotelio vascular, ni a los elementos de la sangre, debido a que la pared vascular (el endotelio) posee un sistema de trombo resistencia; ya que, produce sustan-

cias como Prostaglandina I<sub>2</sub> o prostaciclina, el NO (óxido nítrico) que son vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarios, además de heparina, etc.

Cuando se produce una lesión vascular, se exponen a la sangre tejidos conectivos subendoteliales como fibras colágenas, membrana basal y elastina que estimulan y se inician las reacciones de:

- a. Adherencia plaquetaria.
- b. Cambio de forma de plaquetas (metamorfosis)
- c. Liberación de sustancias plaquetarias
- d. Agregación plaquetaria.

*a.- Adherencia plaquetaria*

Mediante este fenómeno se forma una primera capa reversible de plaquetas a nivel de la lesión endotelial.

Las plaquetas van a reaccionar con el colágeno del subendotelio, gracias a la presencia de receptores de tipo glicoproteínico GPIa-IIa y GPIb-IV-V en el Glucocálix, ubicados en la superficie plaquetaria y a la acción de una proteína circulante de peso molecular elevado, el factor de Von Willebrand; estos elementos se unen con el colágeno (tipos I y III) del subendotelio. Sin embargo esta fase es reversible por lo que debe continuar activándose más plaquetas hasta alcanzar la agregación plaquetaria

*b.- Cambio de forma de las plaquetas (metamorfosis viscosa)*

Las plaquetas son elementos sanguíneos discoides, sin núcleo, que dentro de su estructura presentan una serie de túbulos localizados hacia la periferia y que sostienen la membrana plaquetaria, así mismo contienen un conjunto de canalículos que se abren hacia la superficie, una vez que son activadas las plaquetas, los microtúbulos se disocian y se vuelven a asociar hacia dentro de la célula, debido a lo cual la plaqueta se vuelve esférica y las granulaciones plaquetaria (gránulos densos y gránulos alfa), se localizan hacia el centro; este cambio de forma se acompaña de aparición de pseudópodos y constituye una etapa indispensable para la liberación del contenido de los gránulos.

El cambio de forma irreversible va a proceder con la Reacción de liberación que terminará estimulando la Agregación plaquetaria.

*c.- Secreción de constituyentes plaquetarios (Reacción de liberación)*

En la activación de las plaquetas intervienen como estímulos externos: la colágena, pequeñas cantidades de trombina, el Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y el ADP.

Se ha sugerido que las prostaglandinas plaquetarias, especialmente el TX A<sub>2</sub> sirven de mensajeros químicos en la secreción del contenido granular. Las evidencias han demostrado que los estímulos externos como la trombina, el ADP y el mismo TXA<sub>2</sub>, activan enzimas de la membrana plaquetaria como la fosfolipasa C $\beta$ , que estimula proteínas G y a su vez, hidroliza el PIP<sub>2</sub> (4,5 difosfato de fosfatidil inositol) de la membrana con la liberación de segundos mensajeros como el IP<sub>3</sub> o (trifosfato de inositol) y el DAG o (diacil glicerol). El primero IP<sub>3</sub>, va a estimular la elevación del calcio intraplaquetario y la consiguiente activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> de la membrana que extrae el ácido araquidónico e inicia la síntesis prostaglandinas como el TXA<sub>2</sub> que tiene lugar en el sistema tubular denso, que al mismo tiempo sirve de almacén de Ca<sup>++</sup>. La elevación del calcio plaquetario también es responsable de la contracción plaquetaria y los cambios de forma.

Mientras, el Diacilglicerol activa a la proteína plectrina de 47 kD de peso molecular que es la responsable de la secreción y la liberación de los gránulos plaquetarios

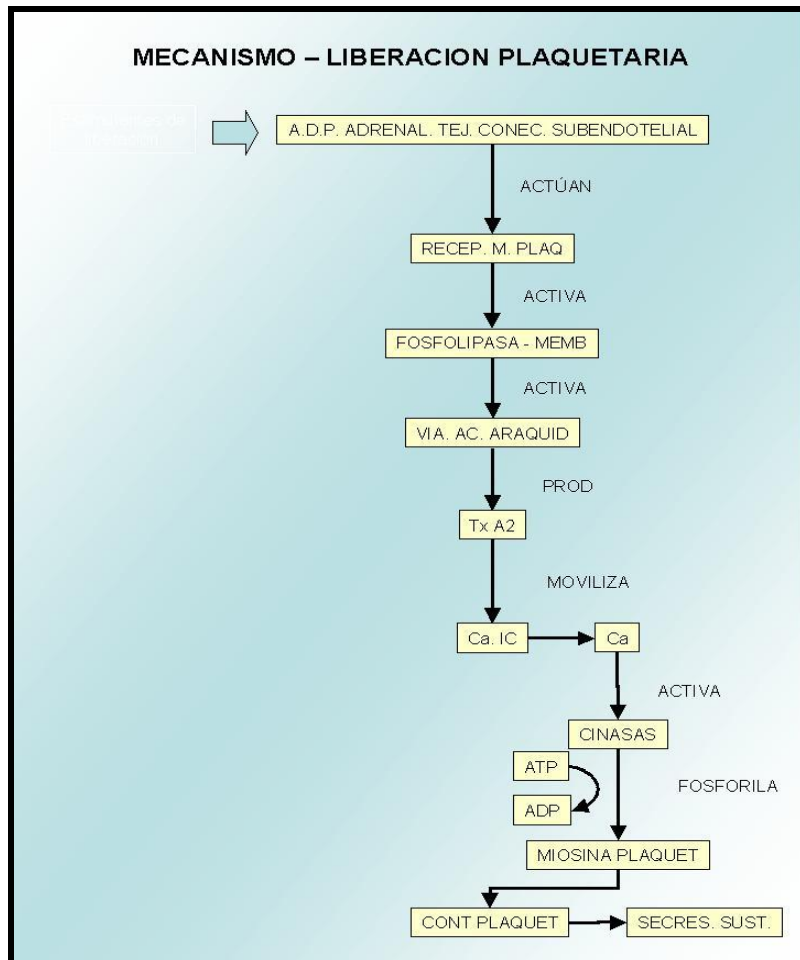
La acción inhibitoria de otra Prostaglandina producida por el endotelio, como es la Pg.I<sub>2</sub> o prostaciclina sobre la agregación plaquetaria, parece ser debida a que estimula la enzima adenilciclase en la membrana plaquetaria dando lugar a aumento del AMPc. con la concomitante disminución del contenido de iones calcio e inhibición de la contracción plaquetaria.

Una vez activadas las plaquetas se secretan a la circulación los componentes de los gránulos, que son los siguientes:

Gránulos densos: ADP, ATP, serotonina, Ca<sup>++</sup>  
Gránulos alfa: fibrinógeno, factor de Von Willebrand, proteína S, factores III, IV, V y VII, factor mitógeno plaquetario; algunos de ellos participan en la hemostasia primaria, en tanto que otros participan en la coagulación como los fosfolípidos plaquetarios y los iones calcio.

Gránulos lisosómicos: que secretan enzimas hidrolíticas.

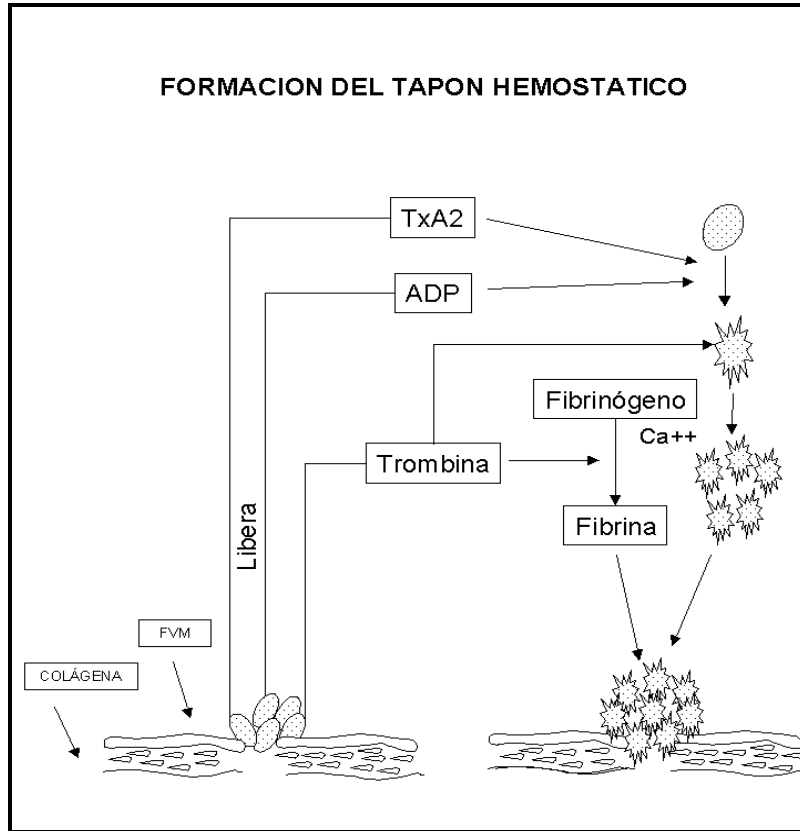
La liberación de todas estas sustancias tiene lugar por el sistema de conexión de superficie que pone en contacto la plaqueta con el exterior.



### AGREGACIÓN IRREVERSIBLE

Los agregados plaquetarios forman un trombo plaquetario inestable, si el estímulo cesa, se produce desagregación y las plaquetas recuperan su forma normal. Se trata pues de un proceso reversible. Si el inductor es potente y

mantenido tiene lugar la formación de fibrina entre los agregados plaquetarios, quedando éstas atrapadas entre las redes de fibrina con formación de trombo estable y la agregación es irreversible.



### 3. Proteínas de la Coagulación (Mecanismo de la coagulación)

Son proteínas sintetizadas principalmente en el hígado, son enzimas y cofactores que circulan como zimógenos e intervienen en el

proceso de coagulación, el cual tiene como finalidad la formación de un coágulo de fibrina a partir del fibrinógeno.

*Factores de la coagulación*

FACTOR	NOMBRE	PM	VIDA MEDIA
I	Fibrinógeno	340.000	4 días
II	Protrombina	68.000	2-3 días
III	Tromboplastina tisular o celular o PF3	167.000.00	-----
IV	Calcio	-----	-----
V	Proacelerina o Factor lábil	290.000	12-15 horas
VII	Proconvertina o factor estable	55.000	2-5 horas
VIII	Factor Antihemofílico A (AHF)	1.100.000	8-14 horas
IX	Factor Antihemofílico B (F Christmas)	55.400	10-30 horas
X	F. de Stuart Power	55.000	10-30 horas
XI	Factor Antihemofílico C	210.000	10-20 horas
XII	Factor Hageman	79.000	50-70 horas
XIII	Factor estabilizante de la fibrina	320.000	4-5 días

Miembros del sistema de kininas

NOMBRE	PM
PREKALICREINA O FACTOR DE FLETCHER	88.000
KALICREINA	108.000
KININOGENO O (KHPM)	50.000
F. DE FITZGERALD	200.000
PLASMINOGENO O	81.000
PROFIBRINOLISINA	
PLAMINA O FIBRINOLISINA	75.400
BRADICININA O KALLIDINA I	1.060
PROTEINA C	
PROTEINA S	
PROTEINA Z	
OSTEOCALCINA	

Didácticamente, este proceso de coagulación se lo puede dividir en 3 fases secuenciales:

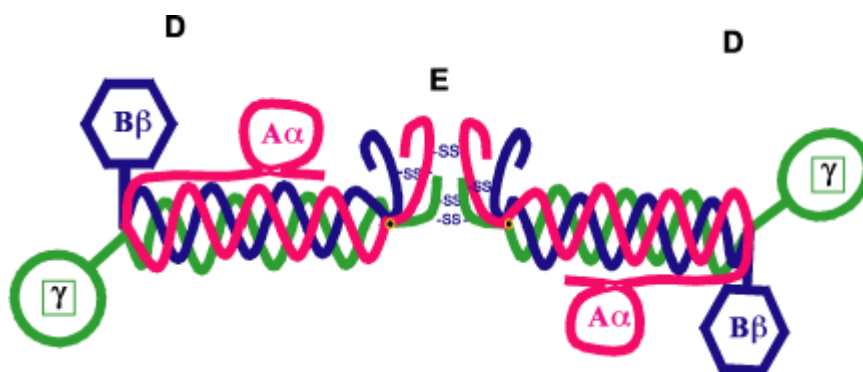
Formación de tromboplastina, o tromboquinasa sanguínea o activador plasmático de la protrombina, (entiéndase no como un compuesto especial, sino como una función: la de activar la protrombina).

- Conversión de la protrombina en trombina.
- Conversión del fibrinógeno en fibrina, por intermedio de la trombina.

Con el objeto de evitar confusión en la designación de estos factores, se ha establecido una nomenclatura estándar asignando números romanos a los factores de la coagulación y números arábigos a los factores plaquetarios.

I.-Fibrinógeno.- es una glicoproteína plasmática, soluble, con un peso molecular de aproximadamente 340.000, de 46nm de longitud. Es la proteína plasmática más grande y larga, constituida por 6 cadenas polipeptídicas conectadas por puentes de unión disulfuro: 2 cadenas A $\alpha$ , 2 cadenas B $\beta$ , 2 cadenas  $\gamma$  (A $\alpha$ 2, B $\beta$ 2,  $\gamma$ 2); los extremos de la molécula fibrilar tienen cargas fuertemente negativas que contribuyen a la solubilidad del fibrinógeno en el agua y previenen la agregación ya que repelen los extremos de otras moléculas.

A la microscopia electrónica, el fibrinógeno aparece con una estructura constituida por tres subunidades globulares, unidas por dos vástagos redondos. Es sintetizado en el hígado y se encuentra en el plasma en una concentración de 200-500 mg %. Tiene una vida media de 4 días.



Estructura del Fibrinógeno (cada color constituye una cadena)

II.- Protrombina.- Es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 68.000, constituida por una sola cadena polipeptídica; es sintetizada en el hígado y depende para su síntesis de vitamina K. Cuando hay un déficit de esta vitamina se produce una disminución en la biosíntesis de protrombina originando una hipoprotrombinemia. Tiene una vida media de 2-3 días.

III.- Tromboplastina tisular.- Es una lipoproteína liberada por las plaquetas durante el proceso de agregación y liberación plaquetaria, tiene un peso molecular entre 22.000 - 330.000 (la tromboplastina tisular del pulmón tiene un peso molecular de 167.000), está constituida por dos cadenas polipeptídicas. Actúa como cofactor en la vía extrínseca.

Es el único factor de coagulación que no circula en la sangre.

IV.- Calcio.- Los iones de calcio actúan como moduladores o activadores en varias fases de la coagulación.

V.- Proacelerina.- Es una proteína de alto peso molecular aproximadamente de 290.000; tiene gran afinidad por los lípidos, especialmente por los de la membrana plaquetaria; es termolábil, es sensible a la acción de la trombina. Es sintetizada en el hígado; su vida media es de 12- 15 horas. Actúa como cofactor en la vía común en el proceso de coagulación.

VII.- Proconvertina.- Es una glucoproteína, con un peso molecular de aproximadamente 55.000; está constituida por una cadena polipeptídica; es sintetizada en el hígado y su síntesis depende de la vitamina K; tiene una vida media de 2-5 horas. Actúa en vía extrínseca de la coagulación.

VIII.- Factor Antihemofílico A.- Es una glicoproteína de alto peso molecular, con un contenido en hidratos de carbono del 10%, tiene un peso molecular de aproximadamente 1.100.000. Cumple tres actividades en el plasma:

1. Actividad coagulante

2. Actividad de Willebrand o cofactor de Ristocetina, y
3. Actividad antigénica.

En base a estudios inmunológicos se han logrado identificar en la molécula dos porciones antigénicamente diferentes que cumplen actividades diferentes (A1 y A2). La fracción A1, de bajo peso molecular, se encuentra alterada en la hemofilia A; la fracción A2 vehiculiza al factor de Von Willebrand. La fracción A1 interviene en el proceso de coagulación (mecanismo intrínseco), en tanto que la fracción A2 no participa en la coagulación, pero si en la etapa II de la hemostasia, pues induce adherencia y agregación plaquetaria. Es un factor termolábil posiblemente sintetizado en el hígado y en el sistema retículo endotelial sensible a la trombina; actúa como cofactor en el proceso de coagulación y tiene una vida media de 8- 14 horas.

IX.- Factor Antihemofílico B.- Llamado también factor de Christmas. Es una glucoproteína con un peso molecular de 55.000-, constituida por una cadena simple polipeptídica.

Es sintetizada en el hígado, su activación depende de la vitamina K y tiene una vida media de 10-30 horas.

X.- Factor de Stuart Power.- Es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 55.000, constituida por dos cadenas polipeptídicas desiguales, una pesada y una ligera, unidas por puentes disulfuro. Es sintetizada en el hígado; su biosíntesis depende de la vitamina K y tiene una vida media de 10-30 horas.

XI.- Factor Antihemofílico C.- Es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 210.000, constituida por dos cadenas polipeptídicas iguales y unidas por puentes disulfuro. Es sintetizada en el hígado y tiene una vida media de 10-20 h.

XII. Factor de contacto.- Es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 75.000-80.000, constitui-



da por una cadena simple polipeptídica; es absorbible por sustancias que presentan en la superficie cargas negativas como el vidrio, caolín, sulfato de celulosa, etc. Se desconoce el lugar donde es sintetizada (posiblemente en el hígado); tiene una vida media de 50-70 horas.

XIII.- Factor Estabilizante de la Fibrina.- Es una proteína con un peso molecular de aproximadamente 320.000. Está constituida por dos pares de cadenas desiguales:  $2\alpha$  de 75.000 de peso molecular cada una, y  $2\beta$  de 88.000 de peso molecular asimismo cada una. Las cadenas  $\alpha$  constituyen la subunidad A y contienen el centro activo de la molécula, las cadenas  $\beta$  constituyen la subunidad S, sin actividad biológica. Es sintetizada en el hígado y tiene una vida media de 4.5 días.

Precalicroína.- Es una proteína con un peso molecular que varía de 85.000-88.000, constituida por una cadena polipeptídica. Participa en la coagulación, en el sistema de cininas y en la fibrinólisis.

Cíninógeno de peso molecular elevado.- Es una proteína con un peso molecular de 50.000, con propiedades similares a la precalicroína.

Importancia de la Vitamina K.- Los factores de la coagulación II, VII, IX y X, son sintetizados en el hígado y requieren de la vitamina K para su activación. La vitamina K constituye un cofactor de una carboxilasa hepática necesaria para activar a estos factores mediante una gammacarboxilación (introducción de CO<sub>2</sub>) en los residuos glutamato de estas proteínas en su región aminoterminal. En estos residuos gammacarboxiglutamatos se ligan los iones Ca<sup>xx</sup> durante el proceso de la coagulación. Se entiende entonces que si hay deficiencia de vitamina K los mencionados factores son inactivos, no pueden ligar los iones calcio y por lo tanto no se produce la coagulación.

Estos factores pueden sintetizarse en ausencia de vitamina K, pero son proteínas inactivas y se les conoce con el nombre de

PIVKA (proteína inducida por ausencia o antagonismo de la vitamina K).

La vitamina K es liposoluble, proviene de la dieta y necesita sales biliares para su correcta absorción intestinal.

Existen tres formas de vitamina K: la menadiona o Vitamina K3 que es el compuesto progenitor de la serie; la filoquinona o Vitamina K1 que es la forma principal de vitamina K y se encuentra en los vegetales y la menaquinona o vitamina K2 sintetizada por la flora bacteriana del intestino. Su deficiencia puede deberse a:

*Déficit de vitamina K por:*

- a. Administración de fármacos antagonistas de la vitamina K (anticoagulantes orales).
- b. Disfunción hepática.

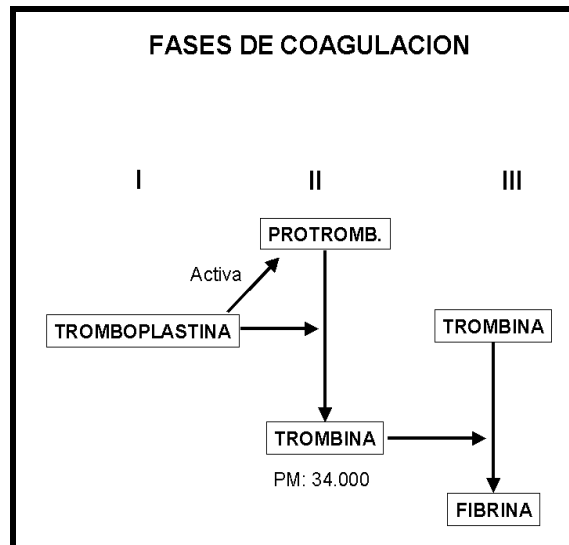
Otras proteínas plasmáticas dependientes de vitamina K para su actividad son las siguientes:

- Proteína C, es una proteína con actividad anticoagulante.(inhibe a los cofactores V y VIII).
- Proteína S es un cofactor de la proteína C.
- Osteocalcina del hueso.- proteína no plasmática que tiene función en el hueso e interviene en la calcificación ósea.

#### **SISTEMA DE COAGULACION**

Se reconocen tres fases:

1. Formación de tromboplastina, tromboquinasa sanguínea o activador plasmático de la protrombina, (entiéndase no como un compuesto especial, sino como una función: la de activar la protrombina.)
2. Conversión de la protrombina en trombina.
3. Conversión del fibrinógeno en fibrina, por intermedio de la trombina.



**1. Formación de Tromboplastina sanguínea:** en esta función o etapa del proceso de coagulación intervienen dos Vías:

**A: Vía intrínseca o activación por contacto:** Denominado así porque todos los elementos que intervienen en esta vía se encuentran en el plasma circulante; se inicia lentamente, pero es más efectiva. Se activa cuando la sangre se pone en contacto con determinadas superficies.

**B. Vía extrínseca o alternativa:** Denominado así porque en esta vía no solamente intervienen elementos que se encuentran en el plasma circulante, sino que es desencadenado por fosfátidos celulares o tromboplastina tisular, liberados por los tejidos al lesionarse; su inicio es más rápido pero menos eficaz. Se inicia cuando se produce daño tisular.

Las dos vías son mecanismos que actuando individualmente por vías diferentes activan al factor X, luego convergen hacia una vía común: con la formación de un complejo llamado tromboplastina.

McFarlane en 1964, enunció su hipótesis de la "cascada", en donde los factores de la coagulación participan en secuencia, transformando al factor subsiguiente en factor activado, el cual a su vez iría a activar a otro factor; esta hipótesis se puede considerar relativamente válida, ya que en algunos pasos de la secuencia se forman

grupos de factores, que actúan sinérgicamente para activar a otro factor; existen además mecanismos de "feed-back" o retroalimentación, en el que un factor activado actuará sobre su antecesor en la secuencia.

#### **A.- VIA INTRÍNSECA. Participación de los factores XII, XI, IX, VIII y X**

Esta vía inicia con la "Fase contacto" En la que interviene: la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular (KHMW), los factores XII y XI y se exponen a una superficie cargada negativamente.

##### *1.-Activación del Factor XII, que conlleva 2 fases:*

Una fase sólida: debido a la presencia de cargas negativas, por la lesión del endotelio vascular se activa el factor XII (FXII). Este factor puede ser activado también al ponerse en contacto con endotoxinas, complejos antígeno- anticuerpo, vidrio y otras sustancias; también puede ser activado por fosfolípidos, pero en forma muy lenta.

Es una activación no proteolítica, es decir que no hay ruptura de la molécula del FXII, sino solamente un cambio en la conformación de la misma, que desencadena un mecanismo de auto activación, o que facilita su activación por otras enzimas activadas que se encuentran circulando de forma permanente.

Una fase fluida: en donde existe una activación proteolítica del FXII, debido a la acción de la Calicreína, Tripsina y Plasmina, dando lugar a la formación de fragmentos del FXII (f FXII activados). La **calicreína** formada activa al factor XII en una reacción que es 100 veces más rápida que la auto-activación.

Varios estudios sugieren que los cambios conformacionales de la molécula (FXII) que se producen en la fase sólida, solamente hacen que la molécula sea más susceptible a la ruptura proteolítica. Se preconiza necesaria la presencia del Factor de Fitzgerald o Cininógeno, de alto peso molecular, como cofactor.

La Calicreína es la forma enzimáticamente activa de la Precalicreína o factor de Fletcher, la cual es activada por el factor XII activado (FXIIa). Para explicar este hecho, estudios experimentales sugieren que las proteasas presentes en el plasma activan una pequeña cantidad de FXII, al ponerse en contacto con las cargas negativas de la superficie endotelial y que esta pequeña cantidad de Factor XII activado (FXIIa) es la que activa a su vez a la Precalicreína para transformarla en forma activa o Calicreína, la cual junto con el Cininógeno de alto peso molecular activan una mayor cantidad de FXII.

Esto indica que el mecanismo de activación del FXII es un proceso cíclico, pero cuyo inicio no se ha dilucidado.

Activación del factor XI.- El factor (FXI), es activado por acción proteolítica del FXIIa, que actúa como una proteasa, rompiendo la 2 cadenas polipeptídicas del FXI, dando lugar a la formación de FXI activado (FXIa), constituido por 4 cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro.

Activación del factor IX.- El Factor XIa es una proteasa que rompe la cadena polipeptídica del Factor IX, dando lugar a la formación de una molécula con dos cadenas polipeptídicas, unidas por puentes disulfuro

o Factor IX activado (FIXa). Es una reacción dependiente de Calcio.

Activación del factor X.- Este paso debe realizarse sobre la superficie de la plaqueta.

El Factor IXa es una proteasa que activa al Factor X, transformándolo en FactorX activado (FXa). Para que esto se produzca es necesaria la presencia de iones Calcio, Fosfolípidos plaquetarios y Factor VIII, que actúa como cofactor y acelera la reacción de 500 a 1000 veces. La trombina en pequeñas cantidades incrementa la actividad del factor VIII.

Este complejo formado por: Factor FXa,  $Ca^{++}$ , Fosfolípidos plaquetarios y Factor VIII, rompen proteolíticamente a la molécula de Factor X para formar Factor Xa.

#### **B. VIA EXTRÍNSECA: La vía extrínseca involucra la participación de:**

Factor III o factor tisular, los factores VII y , los iones calcio y culmina con la activación del Factor X.

La vía extrínseca, llamada actualmente vía alternativa, se inicia con el contacto de la sangre con el factor tisular (FT). El FT es una proteína presente en células endoteliales, monocitos y macrófagos, en el tejido extravascular especialmente en la adventicia, en el epitelio y mucosas, en astrocitos en el cerebro y en el estroma de células del endometrio. Está constituida por aminoácidos organizados en dominios: un dominio extravascular de aminoácidos, un dominio transmembrana de aminoácidos y un dominio intracelular de aminoácidos. El FT se encuentra disponible en la cara apical de las células endoteliales vasculares. La expresión polarizada del FT permite que el factor VIIa interactúe específicamente con aquellas células endoteliales que han sido suficientemente dañadas o estimuladas para expresar el FT. La síntesis del FT puede ser inducida por inmunocomplejos, endotoxinas, ésteres de formol, trombina, interleucina, y factor de necrosis tumoral, entre otros.

Activación del factor VII.- Al producirse una lesión tisular, se libera el Factor Tisular (factor III) o Factor Hístico, el cual en presencia de Calcio, activa al Factor VII, transformándolo en Factor VIIa, por ruptura proteolítica.

Se ha demostrado la activación del factor VII por parte del factor XIIIa y Calicreína en presencia de Cininógeno de alto peso molecular.

Activación del factor X. El factor VIIa en presencia de  $Ca^{++}$ , factor III, y fosfolípidos activan proteolíticamente al factor X transformándolo en factor Xa

### C.-VIA COMUN

1.- El factor X activado tanto por el mecanismo intrínseco como por el extrínseco activa a la Protrombina para que se transforme en Trombina; para esto necesita de la presencia del  $Ca^{++}$ , fosfolípidos plaquetarios, y factor V, el cual actúa como cofactor, su acción es estimulada por pequeñas cantidades de Trombina y también debe realizarse sobre la superficie de la plaqueta. Al complejo formado por el factor Xa, que es una proteasa, el cofactor Va, los fosfolípidos plaquetarios y los iones calcio se le denomina Tromboplastina o Tromboquinasa que es el que va actuar sobre la protrombina en la siguiente fase.

2.-Formación de Trombina.- El complejo formado por Factor Xa, Calcio, fosfolípidos plaquetarios y Factor V, constituye la Función de Tromboplastina o Tromboquinasa sanguínea: que transforma la protrombina en Trombina. La Tromboplastina produce una doble proteólisis de la cadena polipeptídica Protrombina y constituye la Protrombina (Factor IIa) dando lugar a la formación de dos cadenas polipeptídicas A y B unidas por puentes disulfuro, la Trombina.

3.- Formación y Estabilización de la Fibrina.- La Trombina formada en la reacción anterior actúa proteolíticamente sobre las cadenas A y B del Fibrinógeno, liberando en primer

término el Fibrinopéptido A de la cadena A y luego el Fibrinopéptido B de la cadena B, dando lugar a la formación de monómeros de Fibrina, los cuales se polimerizan (se unen en sentido término lateral o latero lateral) mediante puentes de Hidrógeno, formando un coágulo de Fibrina que puede ser disuelto.

Para estabilizar el coágulo, el Factor XIII o estabilizante de la fibrina por la acción proteolítica de la Trombina y en presencia de Calcio, es activado y transformado en Factor XIIIa, el cual introduce enlaces covalentes entre los monómeros de Fibrina y forma así un coágulo de Fibrina estable e insoluble.

### 3. INHIBIDORES DE LA COAGULACION

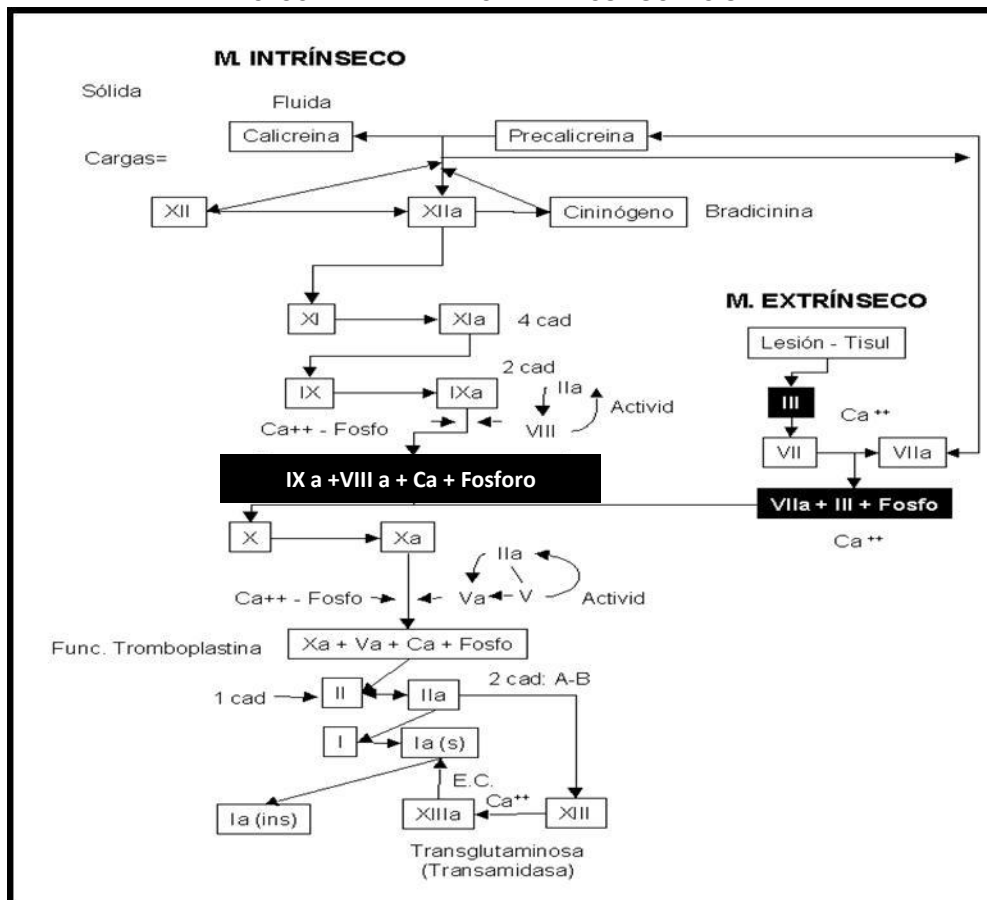
Existen en la sangre mecanismos de control que impiden la producción excesiva de Trombina, evitando la coagulación de todo el Fibrinógeno presente en el plasma. Entre estos mecanismos tenemos:

La inhibición de los Cofactores V y VIII, cuando existe excesiva formación de Trombina.

La Trombina además puede impedir que la Protrombina sea activada por el Factor Xa. Las mallas de Fibrina atrapan a las moléculas de Trombina, impidiendo que ésta actúe sobre el Fibrinógeno; debido a esto, a la Fibrina se le denomina Antitrombina 1 (AT1). En el plasma circulante existen proteínas específicas o antiproteasas, que inactivan a los factores activos de la coagulación y tienen una acción importante sobre la Trombina por lo que se les denomina: Antitrombinas, de éstas las más importantes son:

Antitrombina III ( $\alpha_2$  - AT III).- Es una glucoproteína, con un peso molecular de 58.000 constituida por una sola cadena polipeptídica y cuyo centro activo se encuentra a nivel del aminoácido Arginina.

CASCADA ENZIMÁTICA DE LA COAGULACIÓN



**ANTITROMBINA III**

La ATIII es el inhibidor más importante de la coagulación, es un miembro de la familia de inhibidores de serín proteasas conocida como Serpinas. La ATIII neutraliza a la trombina por formación de un complejo estequiométrico entre los componentes, a través de la interacción de un residuo Arg del centro reactivo del inhibidor y de la Ser. del centro activo de la enzima. La formación del complejo ocurre a una velocidad relativamente lenta en ausencia de heparina, sin embargo, cuando el polisacárido está presente, se enlaza con residuos Lys en la ATIII, lo que produce un cambio conformacional en esta proteína, que le permite su unión a la proteasa y se acelera de forma dramática la velocidad de formación del complejo ATIII-trombinaheparina. Una vez formado este complejo, la heparina se disocia del mismo y se une con otras moléculas de

ATIII, y el complejo trombina- ATIII es eliminado entonces de la circulación.

Muchas enzimas del mecanismo de la coagulación son inactivadas por la ATIII: XIIa, XIa, IXa, Xa y VIIa. Este proceso ocurre de forma similar a lo descrito anteriormente para la trombina, lo que hace del mecanismo ATIII-heparina la vía principal de neutralización de la mayoría de los factores activados, excepto el factor XIIIa, en el cual el mecanismo principal de inhibición lo lleva a cabo el inhibidor del componente C del complemento.

*In vivo*, la acción de la ATIII sobre las proteasas generadas en la coagulación sanguínea es acelerada por el sulfato de heparano y otros glicosaminoglicanos relacionados presentes en la matriz que rodea el endotelio vascular.

**COFACTOR II DE LA HEPARINA**

El cofactor II de la heparina, se enlaza a la heparina con más baja afinidad que la ATIII, pero la velocidad a la cual neutraliza a la trombina se acerca a la de la ATIII en concentraciones saturantes de heparina. La especificidad del cofactor II de la heparina está restringida a la trombina y el sulfato de dermatano. Un mucopolisacárido presente en los vasos sanguíneos puede sustituir a la heparina y acelerar la neutralización de la trombina por el cofactor II de la heparina aproximadamente en 1000 veces, lo que adquiere mayor importancia, según se plantea, en la microcirculación, donde es mayor la concentración del sulfato de dermatano.

Alfa-2-macroglobulina.- Es una glicoproteína circulante que no actúa específicamente sobre la trombina, sino más bien, actúa formando complejos con otras proteasa, como la tripsina, calicreína y plasmina, produciendo inactivación reversible de éstas proteasas.

Alfa- 1 -antitripsina.- Es una glucoproteína circulante, con un peso molecular de 55.000, es una antiproteasa inespecífica, actúa sobre la trombina, tripsina, quimotripsina y plasmina; se desconoce su mecanismo de acción.

La AT I (fibrina) representa uno de los inhibidores de la coagulación más efectivos; de las antiproteasas, la AT III, es la más importante, representa aproximadamente el 70% de la actividad antitrombínica.

El Complejo modulador: Proteína C - Proteína S - Trombomodulina. Es un sistema de autoregulación del mecanismo de la coagulación mediado por los niveles de Trombina formado y su función consiste en la inactivación de los Cofactores V y VIII de la coagulación.

Proteína C (PC).- Es una glucoproteína, con un peso molecular de 62000 daltons, es sintetizada por los hepatocitos y tiene una vida media de 4-6 horas. Se activa cuando

aumentan los niveles de trombina en unión con la  $\beta$  trombomodulina

**SISTEMA DE LA PROTEÍNA C**

La superficie del endotelio constituye el sitio principal para la activación de la proteína C (PC), la vía de la PC se inicia cuando la trombina se enlaza a la trombomodulina presente en la superficie de las células endoteliales. El complejo trombina-trombomodulina es un activador potente de la PC. La activación aumenta cuando esta se enlaza a su receptor en las células endoteliales, aunque no todos los complejos de activación involucran al receptor de la PC, ya que los niveles de este son menores en la microcirculación.

Una vez que se forma la PCa por acción del complejo trombina-trombomodulina, esta inactiva a los factores Va y VIIIa por ruptura proteolítica, limitando así la posterior formación de trombina. La PCa inactiva al factor Va por ruptura en la posición Arg, lo que resulta en una rápida pero incompleta pérdida de la actividad y en la posición Arg, que ocasiona una inactivación completa.

Proteína S (PS).- Es una proteína vitamina K dependiente, con un peso molecular de 70.641 daltons, es sintetizada en el hígado y en las células endoteliales.

Actúa como cofactor de este proceso: aumenta la afinidad de la PC por la membrana y cambia la especificidad de la ruptura proteolítica del factor Va, ya que acelera la ruptura en la posición Arg sin modificación significativa de la velocidad de ruptura en la posición Arg. Cuando la PS se enlaza la PCa disminuye en nmoles la distancia del centro activo de la PCa a la superficie de la membrana; esta disminución es probablemente responsable de la capacidad de la PS de aumentar selectivamente la velocidad de ruptura en la posición Arg. Otras acciones de la PS son bloquear la capacidad del factor Xa de proteger al factor Va de la inactivación por la Pca y además, en combinación con el factor Va, aumentar la capacidad de la PCa de inactivar al factor VIIIa.

#### 4. FIBRINOLISIS

Es el mecanismo responsable de la degradación enzimática del coágulo de fibrina. Tiene 2 funciones principales:

- Eliminar los depósitos de fibrina, que se formaron en el proceso de coagulación, una vez que han cumplido su papel, que es el de detener la hemorragia.
- Restaurar el flujo sanguíneo normal.

El sistema plasminógeno-plasmina es el encargado de llevar adelante la fibrinólisis, para lo cual el Plasminógeno (precursor) debe transformarse en Plasmina.

Para que se mantenga el equilibrio en el sistema fibrinolítico, existen Mecanismos de Activación e Inhibición.

A.- Mecanismo de Activación: El plasminógeno es una proteína (beta globulina) con un peso molecular de aproximadamente 90.000, se encuentra presente en el plasma humano en una concentración de 12-17 mg/100 ml. a nivel plasmático se han podido identificar 2 formas de plasminógeno:

- Glu-plasminógeno, que tiene ácido glutámico en N-terminal.
- Lis-plasminógeno, que tiene lisina en N-terminal.

El plasminógeno es sintetizado en el hígado y puede ser activado por Activadores Exógenos y Endógenos.

##### Activadores Exógenos

*Activador hístico:* Presente en todos los tejidos, excepto en hígado y placenta; su función más importante es la eliminación de la fibrina extravascular.

*Eritrocinasas:* Son activadores presentes en los hematíes; también se encuentran activadores en los leucocitos, pero no existen activadores en las plaquetas.

Activadores de secreciones - Son activadores del plasminógeno presentes en diversas secreciones orgánicas como saliva, líquido

seminal, bilis y leche; no se encuentran en el sudor.

*Urocinasa:* Es sintetizada en el riñón y se encuentra presente en la orina; tiene como función primordial mantener las vías urinarias permeables. Actualmente ha cobrado mayor importancia por su uso en la terapéutica trombolítica: tiene un peso molecular de 54.000.

*Activador vascular:* Considerado como un activador exógeno, se encuentra presente en el endotelio de venas y arterias (más en venas); cumple un papel importante en la fibrinólisis fisiológica.

##### Activadores Endógenos.

*Activador plasmático:* Se encuentra presente en el endotelio, siendo liberado al plasma circulante mediante secreción, ante estímulos como: ejercicio, stress, presencia de sustancias-vasoactivas o cuando existe oclusión venosa con éxtasis.

*Activadores por vía del FXII:* El FXIIa activa a la Precalicleína para transformarla en Calicleína, la cual a su vez activa al Plasminógeno para que se transforme en Plasmina.

*Activador vía C8 del Complemento:* La activación del Complemento es capaz de activar al Plasminógeno para formar Plasmina.

*Existen otros activadores endógenos* del plasminógeno como son: algunos polisacáridos sulfatados, que activan la fibrinólisis, pero cuyo mecanismo es desconocido hasta el momento; también la estreptoquinasa derivada del estreptococo Beta-hemolítico, que en concentración equimolar al Plasminógeno, tiene la propiedad de activarlo.

Los activadores tanto exógenos como endógenos, ocasionan una doble ruptura proteolítica de la cadena polipeptídica que constituye la molécula de plasminógeno, para dar lugar a la formación de plasmina, la cual está constituida por 2 cadenas polipeptídicas, unidas por un puente disulfuro, siendo una enzima proteolítica que se comporta como una endopeptidasa, con una alta afinidad por

la Fibrina, pero también es capaz de actuar sobre otras proteínas plasmáticas, factores de coagulación (I, II, V, VII y VIII), sobre el mismo plasminógeno en una reacción autocatalítica y sobre la caseína.

#### LISIS DEL FIBRINÓGENO Y LA FIBRINA

La Plasmina mediante acción proteolítica produce ruptura de las cadenas polipeptídicas del fibrinógeno, dando lugar a la formación de:

*Productos de degradación inestables:* residuos X con un peso molecular de 250.000 y residuos Y con un peso molecular de 155.000, Y

*Productos de degradación estables:* residuos D con un peso molecular de 88.000 y residuos E con un peso molecular de 45.000. Son fragmentos no coagulables por la trombina y son eliminados de la circulación por el sistema retículo endotelial. El Dímero D se utiliza actualmente para valorar clínicamente la fibrinólisis.

Existen varias teorías sobre el mecanismo de producción de la fibrinólisis, entre éstas tenemos las siguientes:

*Teoría Endógena:* Así llamada porque el plasminógeno es absorbido por la red de fibrina, siendo necesario que los activadores del Plasminógeno ingresen al interior de la red para ejercer su función y que la Plasmina formada no pueda ser inactivada por la antiplasmina.

*Teoría Exógena:* Esta teoría sostiene que la Plasmina produce lisis de la fibrina desde el exterior. ya que la Plasmina tiene mayor afinidad por la Fibrina, que por la antiplasmina.

Existe otra teoría, en donde se afirma que el activador se une a la Fibrina y el Plasmiógeno difunde al interior de la red libremente para transformarse en Plasmina. Es la teoría actualmente más aceptada.

#### INHIBIDORES DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Se clasifican en inhibidores competitivos del plasminógeno, inhibidores de los activadores del plasminógeno e inhibidores de la plasmina.

##### Inhibidor del plasminógeno:

Es una glicoproteína rica en histidina, constituida por 507 aminoácidos y un Pm de 75.000 daltons. Inhibe de forma competitiva al plasminógeno por el que tiene afinidad a nivel de los LBS. Aproximadamente el 50% del plasminógeno se une a esta proteína, lo que reduce la cantidad de plasminógeno que puede unirse a la fibrina durante el proceso de coagulación.

##### Inhibidores de los activadores del plasminógeno:

Su existencia ha sido controvertida durante mucho tiempo de tal forma que hasta 1983 no se tuvo evidencia de la existencia real de dichos inhibidores que hoy pueden ser clasificados **en cuatro grupos:**

##### Tipo endotelial (PAI-1):

Es una glicoproteína de 50.000 Daltons que consta de 379 aminoácidos y pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas serínicas. Es el principal inhibidor fisiológico de los activadores tipo t-PA y u-PA y juega un importante papel en la regulación de la fibrinólisis. Este inhibidor ha sido clonado y su gen se localiza en el cromosoma 7. Es sintetizado por células endoteliales y hepatocitos; está presente en los gránulos alfa de las plaquetas (90%) y en el plasma (10%) donde circula en forma activa ligado a una proteína estabilizadora (**vitronectina**), siendo su **vida media de 10 minutos**. Los niveles plasmáticos de PAI-1 en sujetos sanos están entre 0,5-40 U/ml, mientras que los de PAI-1 antigénico (plaquetar) están alrededor de 20 ng/ml. El compartimento sanguíneo más importante de PAI-1 lo constituyen las plaquetas donde se almacena a nivel de los gránulos alfa y se libera por acción del colágeno y ADP. El hígado y el endotelio vascular también van a contribuir a la presencia en la sangre de este inhibidor. Numerosas sustancias a regulan su síntesis a nivel endotelial: endotoxina, interleuquina 1,



factor de necrosis tumoral (TNF), trombina y diversos factores de crecimiento aumentan dicha síntesis, mientras que la insulina sería el principal regulador de la síntesis de PAI-1 a nivel del hepatocito. Complejos con los activadores. El PAI-1 Durante la agregación plaquetar se produce un marcado aumento de los niveles de inhibidor. Puede encontrarse bajo tres formas moleculares: latente, activa y formando plaquetar esta en forma latente, pudiendo ser reactivado in vivo. El plasmático se encuentra fundamentalmente en su forma activa. Reacciona con t-PA, mono y bicatenario, y uroquinasa, pero no con scu-PA ni SK. La interacción del PAI-1 con los activadores tiene lugar a través de la formación de un complejo a nivel del centro reactivo Arg346-Met347, con liberación de un péptido intermedio. En cuanto a su papel fisiopatológico se han observado cifras elevadas de PAI-1 en situaciones clínicas relacionadas con fenómenos trombóticos, mientras que varios miembros de familias con déficit de PAI-1 presentaron una moderada o severa sintomatología hemorrágica.

**Tipo placentario (PAI-2):**

Es una alfa2-globulina que consta de 393 aminoácidos, aislada en principio a partir de monocitos y placenta humana y presente en altas concentraciones en el plasma de gestantes a término. Su estructura es homóloga a otros inhibidores de proteasas serínicas como la antitrombina III y la alfa2-antiplasmina. Se reconocen dos formas moleculares: una es intracelular no glicosilada con un Pm de 47.000 daltons y la otra es secretada glicosilada con un Pm de 60.000 daltons. Ambas reaccionan bien con t-PA bicatenario y u-PA y más débilmente con scu-PA y t-PA monocatenario. Su papel fisiopatológico no se conoce con precisión, pero se ha observado un importante aumento en el tercer trimestre de la gestación, donde alcanza valores de 250 ng/ml.

**PAI-3: Se trata de un inhibidor de los activadores tipo u-PA.**

Se aisló en la orina humana y más tarde fue detectado en plasma, en donde se encuentra a una concentración de 2 mcg/ml. Tiene un Pm de 53.000 daltons y es semejante a otros

inhibidores de proteasas serínicas. Aparte de inhibir a u-PA, también neutraliza a la trombina, factor X activado, factor XI activado y kaliceína, reacciones que se ven aceleradas en presencia de heparina. En la actualidad se sabe que esta proteína es idéntica al inhibidor de la proteína C humana, y que disminuye en el curso de la coagulación intravascular diseminada.

**Proteasa nexina:**

Es una proteína de Pm 50.000 daltons sintetizada por fibroblastos, células epiteliales, células miocárdicas y plaquetas. Inhibe u-PA, trombina, tripsina y tiene una alta afinidad por la heparina. No ha podido ser detectada en plasma, pero se considera que posee una importante función a nivel de la matriz extracelular.

**Inhibidores de la plasmina:****Alfa2-antiplasmina:**

Es una glicoproteína constituida por 500 aminoácidos y un contenido en carbohidratos del 13%, cuyo Pm es de 70.000 daltons. Dicha molécula se sintetiza en el hígado. Su vida media es de 2,6 días y su concentración plasmática de 1 mcM. En el torrente sanguíneo se encuentra de dos formas, un 70% es funcionalmente activa y un 30% inactiva. Es el principal inhibidor fisiológico de la plasmina y representa el 75% de la actividad antiplasminica del plasma.

En cuanto a su mecanismo de acción, la molécula forma un complejo 1:1 con la plasmina en dos fases: una muy rápida y reversible y otra más lenta e irreversible. La interacción tiene lugar entre los LBS y el centro activo serina de la plasmina con los lugares correspondientes de la alfa2-antiplasmina. Esta reacción se produce mucho más lentamente cuando los LBS y el centro activo están ocupados, como sucede a nivel de la superficie de la fibrina, de esta manera la vida media de la plasmina ligada a la fibrina es dos a tres veces superior a la de la plasmina libre. Este inhibidor reacciona débilmente con el Glu-plasminógeno y se une de forma covalente a la cadena alfa de la fibrina durante el proceso de la coagulación.

Por consiguiente, se podría concluir que la alfa2-antiplasmina ejerce su efecto inhibitorio sobre la fibrinólisis a tres niveles:

- a. a inactivación rápida de la plasmina;
- b. b interferencia con la unión del plasminógeno a la fibrina; y
- c. c unión covalente con la fibrina, haciendo que ésta sea más resistente a la acción de la plasmina.

**Alfa-2-macroglobulina:**

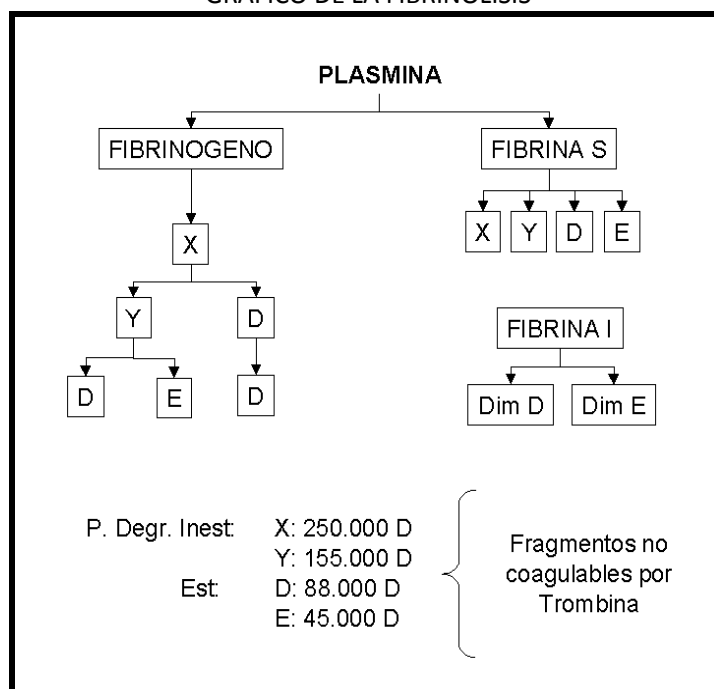
Es una glicoproteína de síntesis hepática con un Pm de 725.000 daltons y un contenido en carbohidratos del 5%. Consiste en dos moléculas unidas por enlaces no covalentes y forma complejos con diversas proteasas serénicas como trombina, tripsina y plasmina,

aunque reacciona más lentamente que la alfa2-antiplasmina. Su papel en la fibrinólisis se basa en inhibir el exceso de plasmina una vez saturada la capacidad inhibitoria de la alfa2-antiplasmina.

**OTROS INHIBIDORES**

El C1-inhibidor antagoniza el primer componente del complemento, así como los factores XII activado, XI activado, kaliceina y plasmina. Se piensa que puede jugar un papel en la inhibición de la fibrinólisis dependiente del sistema de contacto.

GRÁFICO DE LA FIBRINÓLISIS



**MODULADORES DE LA ACTIVIDAD FIBRINOLÍTICA**

La actividad fibrinolítica plasmática viene determinada por un balance entre los activadores e inhibidores, fundamentalmente t-PA y PAI-1. Ambas sustancias están sometidas a una estrecha regulación por la acción de diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Así, por ejemplo, el estrés, ejercicio físico, oclusión venosa o

administración de fármacos vasoactivos aumentan la actividad fibrinolítica plasmática al favorecer la liberación de t-PA desde el endotelio vascular.

La insulina aumenta la síntesis de PAI-1 por los hepatocitos, aunque no tiene efecto sobre las células endoteliales. Los corticoides y especialmente la dexametasona, disminuyen la liberación de t-PA e inducen la síntesis de

PAI-1. Diversas citoquinas como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) inducen una disminución de t-PA y un aumento de PAI-1. Finalmente, la endotoxina, ya sea directamente o a través de

citoquinas, inducen un marcado aumento del PAI-1 por el endotelio vascular.

## CAPITULO VI

# MINERALES

### CALCIO

El calcio es el catión divalente más abundante en el organismo. Una persona de 70 Kg de peso tiene entre 1 y 1.4 Kg de calcio en su cuerpo. Este mineral no solamente es importante por su cuantía, sino por las funciones que cumple. El calcio está involucrado en varios procesos vitales:

- Excitabilidad neuromuscular y transmisión sináptica.
- Coagulación sanguínea
- Procesos secretorios
- Transporte a través de las membranas.
- Endocitosis y exocitosis.
- Reacciones enzimáticas
- División celular
- Metabolismo de los nutrientes
- Fertilización
- Liberación de hormonas y neurotransmisores
- Mineralización ósea
- Acción intracelular de algunas hormonas

El calcio se encuentra en tres formas: una parte como iones de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), otra unida a las proteínas plasmáticas especialmente a la albúmina y una tercera fracción está formando complejos, con citrato por ejemplo.

Las cuantías de calcio total varían dentro de límites muy estrechos: 2,2 a 2,6 mmol/litro u 8 a 11 mg/dl. Mientras que las cuantías de calcio iónico oscilan entre 1,13 y 1,32 mmol/litro.

*Es importante conocer:*

- Que aproximadamente la mitad del calcio del suero sanguíneo es fisiológicamente inactivo.
- Que la otra mitad es calcio activo: es el calcio ionizado, es decir aquel que está separado de las proteínas o del citrato; se le conoce como calcio iónico.

- Que en estados de deficiencia grave de calcio, los huesos se desmineralizan para evitar la hipocalcemia; ceden su propio calcio.

Las cuantías del calcio total, pero especialmente del calcio iónico, son autocontroladas en forma rigurosa, permitiéndose en las personas sanas variaciones muy ligeras de su concentración, dentro de los estrechos límites antes señalados. Por otra parte el calcio plasmático total disminuye 0.8 mg por cada gramo de disminución de la albúmina.

El calcio iónico a más de jugar un papel importante en la formación de los huesos, tiene un rol esencial en la contracción de los músculos, cuestiones que se analizarán en el capítulo correspondiente.

En el citosol celular el calcio iónico se encuentra en cantidades que oscilan entre 100 y 200 nmol/l (nanomoles por litro), mientras que en el espacio extracelular su cuantía es miles de veces mayor. Esta diferencia de concentración a uno y otro lado de las membranas celulares, conocida como gradiente de concentración, es posible mantener gracias a dos mecanismos de regulación bioquímica muy precisos y delicados: la bomba  $\text{Ca}/2\text{H ATPasa}$  o simplemente "bomba de calcio", y, el intercambiador  $3\text{Na}/\text{Ca}$ .

Cuando fluye calcio desde el exterior hacia el interior de las células, la cuantía intracelular del ión aumenta; en tales circunstancias una proteína, la calmodulina que tiene 4 sitios de unión para el calcio, detecta el incremento y regula las concentraciones estimulando a protein-cinasas y al AMPc que, como mensajeros, emiten señales necesarias para la regulación.

Las mitocondrias son importantes elementos reguladores de la concentración del calcio

puesto que evitan su acumulación en el citosol; cuando es necesario, las mitocondrias atrapan al calcio dentro de sus estructuras y lo mantienen allí hasta que los reguladores cumplan su papel.

La paratohormona, el calcitriol y la calcitonina son hormonas responsables de los delicados mecanismos utilizados para mantener el gradiente de concentración del calcio entre los espacios intra y extracelular; los mecanismos de regulación pueden volverse ineficientes para ejercer su función reguladora en situaciones en que se produzca una intoxicación por calcio o que haya un despeño masivo del calcio de los huesos.

**Fuentes alimentarias**

El calcio está presente en la leche y derivados; se halla también en regular cantidad en la yema del huevo, frijoles, lentejas, nueces, higos, col, coliflor y espárragos.

**Absorción y Metabolismo**

La absorción intestinal del calcio puede verse afectada por la composición de la dieta. Con una dieta hiperproteica se absorbe un 15% del calcio dietético, mientras que las dietas hipoproteicas inducen una absorción de apenas un 5 %. Además la presencia de oxalatos, fitatos, citratos y exceso de fosfatos presentes en cereales y otros vegetales disminuyen su absorción por formación de sales insolubles de calcio (quelación o secuestro).

El pH intestinal también juega un papel regulador de la absorción, puesto que una mayor alcalinidad, produce una menor absorción de calcio. La presencia de un exceso de ácidos grasos por aporte dietético o por enfermedad, determina la formación de jabones insolubles de calcio no absorbibles. El proceso de absorción en la porción superior del intestino delgado, se halla íntimamente ligado a la acción de la vitamina D, la que promueve la absorción del mineral y a nivel óseo aumenta el contenido de citrato. Las sales biliares en el intestino aumentan la absorción de calcio por emulsificación de la grasa ingerida. Los glucocorticoides supra-

renales bloquean la acción de la vitamina D en el intestino.

*Calcio: aportes recomendados (mg)*

Lactantes < 6 meses	400
Lactantes > 6 m, pero < 1 año	600
Niños 1 – 10 años	800
Adolescentes y jóvenes	1200
Adultos	800
Embarazadas	1200
Lactancia	1500

Fuente: NRC – RDA, 10 ed, USA

**Hipocalcemia**

La hipocalcemia se considera cuando existe un nivel sérico de calcio total o disminución de la fracción del calcio ionizado:

Principales causas:

- Hipoparatiroidismo
- Déficit de vitamina D
- Transfusión masiva de sangre
- Tratamiento con diuréticos
- Hiperfosfatemia
- Hipoalbuminemia

*Manifestaciones clínicas*

Los niveles bajos de calcio impiden que la troponina inhiba la interacción actina-miosina, observándose un incremento del nivel de contracción muscular o incluso tetania que se manifiesta por parestesias (hormigueo y adormecimiento de los dedos y de la región perioral), reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, irritabilidad. En los casos graves se observan opistótonos, tetania y convulsiones generales o focales. En el electrocardiograma puede apreciarse prolongación del segmento ST del intervalo QT. Un déficit prolongado en los niveles de calcio puede llevar a la malformación de los huesos, lo que puede derivar en huesos quebradizos con tendencia a fracturarse.

**Hipercalcemia**

Es un trastorno raro, den relación con hiperparatidoidismo o hipervitaminosis D o por fallas renales. Se manifiesta por desórdenes mentales, dificultades cognitivas, ansiedad, depresión, confusión, estupor y coma, calcificación corneal, fatiga o cansancio muscular, mialgias, descenso de la función de músculos respiratorios.

En el sistema renal: nefrolitiasis, diabetes insípida nefrogénica, deshidratación, náuseas y vómitos, anorexia, estreñimiento, dolor abdominal.

### FOSFORO

El fósforo está íntimamente vinculado al calcio; es un mineral que cumple con las siguientes funciones:

- Activación de sistemas enzimáticos glucolíticos en el músculo
- Regulación del equilibrio de ácidos y bases
- Osificación
- Transporte de energía
- Sostentamiento de la presión osmótica intracelular

### Absorción y Metabolismo

Su requerimiento que es el mismo que para el calcio, varía según el origen de la leche de la alimentación: la leche de vaca tiene una relación Ca/P de 1.2/1.0, mientras que la leche humana la relación es de 2/1.

El fósforo se halla en grandes cantidades en los músculos (170-250 mg/100g de tejido), en los nervios (360 mg/100 g de tejido) y en una cantidad indeterminada, mucho más grande, en huesos y dientes, afirmándose que cerca del 80% del mineral se halla en el tejido óseo.

Se absorbe en el intestino delgado como fosfato inorgánico soluble en combinación con el calcio y dependiendo de la vitamina D. Su absorción aumenta si el calcio dietético baja o si hay jabones de calcio insolubles.

El fósforo en la sangre existe como fosfato inorgánico completamente ionizado, en cuantías de 3 a 5,5 mg/dl.

Su principal vía de eliminación (66%) es por vía renal en forma de fosfatos monosódicos y disódicos y en menor cantidad en forma de sales de potasio, amonio, calcio y magnesio. Una pequeña parte se elimina por las heces fecales.

### Hipofosfatemia

Un nivel bajo de fósforo en la sangre puede ser causado por diversas afecciones como

- Alcoholismo
- Diarrea (crónica)
- Inanición
- Deficiencia de vitamina D
- Suele ser rara por ingesta inadecuada, salvo en los muy desnutridos y en alcohólicos.
- También se ha observado depleción por pérdidas gastrointestinales por mala absorción.
- Los síntomas más frecuentes son:
- Dolor óseo
- Confusión
- Debilidad muscular

La hipofosfatemia grave, puede afectar al transporte de oxígeno, produce debilidad muscular incluida parálisis, alteraciones neurológicas y cardíacas.

### Hiperfosfatemia

Es un trastorno poco frecuente en pacientes críticos. Puede deberse a:

- Descenso en la eliminación del fósforo (Insuficiencia Renal),
- Sobrecargas endógenas (Hipoparatiroidismo, Rabdomiolisis, lisis tumoral)
- Por administración exógena.

### Los síntomas frecuentes:

Se deben a los dos mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la hiperfosfatemia: la hipocalcemia y las calcificaciones extra-óseas.

La hipocalcemia se manifiesta en forma de tetania y del incremento de la excitabilidad neuromuscular. Las calcificaciones ectópicas van a dar lugar a diferentes signos y síntomas en función de su localización. Pueden producir prurito, rotura tendinosa y calcificaciones vasculares.

### MAGNESIO

Los adultos de 70-75 Kg de peso tienen entre 20-28 gramos de este catión divalente ( $Mg^{++}$ ), es decir entre 800 y 1200 mmoles.

El  $Mg^{++}$  se encuentra en los huesos y músculos casi en su totalidad; una pequeña parte (6.5%)

en otras células (v.g. en los eritrocitos), y, una fracción reducida en el líquido extracelular.

En el suero sanguíneo y los tejidos el  $Mg^{++}$  se mide por métodos de espectrofotometría de absorción atómica, de resonancia magnética nuclear, de fluorescencia o utilizando microelectrodos selectivos del ión.

**Funciones**

- Interviene en la integridad de los ácidos nucleicos y de los ribosomas
- Participa en la biosíntesis de aminoácidos
- Forma parte de algunas enzimas mitocondriales que participan en la fosforilación oxidativa y en el metabolismo intermediario de la glucosa y lípidos
- Deprime la irritabilidad nerviosa
- Es un cofactor de numerosas reacciones intracelulares especialmente de la vía glucolítica.

En las células el  $Mg^{++}$  se encuentra asociado al ATP y en consecuencia se le asigna un papel importante en los procesos de generación de energía.

Por lo menos son 300 las reacciones metabólicas en que participa el  $Mg^{++}$ .

**Absorción y Metabolismo**

El magnesio se absorbe en el intestino delgado y en el colon. La cuantía que se absorbe depende de la presencia de facilitadores o inhibidores de la absorción y de la cantidad de  $Mg^{++}$  en la dieta; si ésta es grande, se produce saturación intestinal y los enterocitos dejan de absorber magnesio.

Experimentos con  $Mg^{28}$ , indican que luego del consumo diario de aproximadamente 300 mg, la mayor parte se absorbe en el intestino delgado y poco o nada en el colon, no pareciendo estar relacionada la absorción con sus reservas orgánicas, pero con la circunstancia de que cuando menos magnesio existe en la dieta se absorbe mucho mas eficientemente. De igual manera, se observa un antagonismo con el calcio, ya que cuando este aumenta disminuye la absorción de magnesio y viceversa.

En el hueso el  $Mg^{++}$  se halla en equilibrio con los iones de magnesio del líquido extracelular. Lo restante se halla en los tejidos blandos. Un hecho singular es que el magnesio se halla en mayor concentración en los hematíes que en el plasma. En el plasma se presenta como magnesio parcialmente ionizado en un 75% y como magnesio no difusible o ligado a las proteínas lo restante.

*Magnesio: Aportes recomendados (mg/día)*

Lactantes	40 – 60
Niños hasta 10 años	170
Mujeres de 11 a 18 años	280 – 300
Varones de 11 a 18 años	270 – 400
Adultos varones > 19 años	350
Adultos mujeres > 19 años	280
Embarazadas	320
Nodrizas	340

El  $Mg^{++}$  llega al riñón donde se filtra y luego se reabsorbe. El riñón sano reabsorbe el 95% del Mg filtrado. Se excreta en un 60-70% por vía fecal y el resto por la orina, en un mecanismo parcialmente controlado por la parathormona.

**Fuentes**

El magnesio se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos tanto de origen animal como vegetal. Presente en pescados y mariscos, también se halla en otras carnes en pequeñas concentraciones, así como en la almendra, avellana, haba, frijoles y avena.

**Deficiencia**

Se conoce como hipomagnesemia. Se debe a mala absorción intestinal, a falta de reabsorción renal o a ambas cosas.

Los síntomas de la hipomagnesemia son: temblores y espasmos musculares; tetania; alteraciones de la personalidad; anorexia, náusea y vómito; convulsiones y coma.

Los trastornos se corrigen con la administración de magnesio.

La hipomagnesemia no aparece sola; se acompaña de cambios en las concentraciones de calcio, fósforo y potasio, de manera que es esencial, ante la sospecha de disminución de

magnesio, realizar una valoración clínica y bioquímica lo más completa posible.

### **Toxicidad**

Se presenta en enfermos renales que ingieren en forma crónica medicamentos con  $Mg^{++}$ : antiácidos, laxantes.

### **FLÚOR**

Es el único nutriente que reduce la caries dental en niños y adultos. Se ha establecido una relación causal entre flúor y caries dental. Tres mecanismos han sido estudiados para explicar su efecto preventivo anticaries:

- El flúor potencializa la remineralización en los primeros estadios del proceso de la caries;
- Inhibe la degradación metabólica del azúcar (glucólisis) y la consiguiente producción de ácidos por acción de las bacterias bucales; y,
- Se incorpora al esmalte de los dientes en desarrollo, transformando a los cristales de hidroxiapatita en cristales de fluoroapatita, menos solubles

La osteoporosis es otro problema acerca del cual se realizan estudios con flúor, pero aún es muy temprano para afirmar que exista asociación entre déficit de flúor, osteoporosis y fracturas.

### **Metabolismo**

El flúor de los alimentos se absorbe rápida y fácilmente en el intestino por simple difusión, en una proporción de hasta el 90% de lo ingerido. El 10 por ciento restante se elimina por las heces.

Es transportado por el plasma sanguíneo. La mitad se deposita en los tejidos calcificados: huesos y dientes. El depósito es inversamente proporcional a la edad: mayor en los niños y jóvenes; menor en los viejos. La otra mitad se elimina por la orina.

La unión al hueso no es irreversible, de manera que es más bien una reserva que se moviliza con rapidez.

### **Fuentes alimentarias**

Se encuentra en todos los alimentos en cantidades minúsculas y en el agua. En el agua potable puede existir en concentraciones mayores que en la naturaleza, cuando en las plantas de potabilización se la enriquece con flúor, en cuantías que van de 0.7 a 1.2 mg por litro.

Hay preparaciones para lactantes a base de leche de soya que contienen hasta 0.3 mg de flúor por litro. La leche materna contiene menos de 0.01 mg/l.

El té contiene flúor. Puede haber hasta 400 mg de flúor en un kilogramo de hojas de té.

Como algunos niños pequeños se comen parte de la pasta dental con que se lavan sus dientes, si esta tiene flúor, resulta ser otra fuente del nutriente.

### **Toxicidad**

La dosis mínima que puede causar signos y síntomas tóxicos de intoxicación aguda, incluida la muerte, y que obliga a una intervención terapéutica inmediata con hospitalización es de 5 mg por Kg de peso corporal.

Los síntomas y signos son: náusea, vómito, diarrea; conforme se agrava aparece dolor abdominal, salivación excesiva, trastornos pulmonares, insuficiencia cardíaca, convulsiones, parálisis y coma.

En la intoxicación grave hay que provocar inmediatamente el vómito.

Si la intoxicación es leve, la administración de calcio (leche, helados) alivia los síntomas gastrointestinales.

Hay otra expresión de intoxicación, no aguda sino más bien crónica. Se constata en personas que viven en zonas con altas concentraciones de flúor en el agua. Se denomina flúorosis dental, que consiste en una hipomineralización del esmalte provocada por el exceso de flúor que llega a los dientes durante su desarrollo. Es un cuadro de aquellos que se identifican como de "dosis-respuesta", es decir, a dosis bajas la flúorosis apenas se manifiesta por ligerísimas



manchas del esmalte, mientras que a dosis altas el esmalte está francamente teñido y con depresiones.

### ZINC

El zinc es un ión de pequeño tamaño. Tiene dos cargas positivas  $Zn^{++}$  y funciona como un ácido Lewis, lo que significa que se une fuertemente a los donantes de electrones.

El Zinc plasmático se mantiene entre 12 y 18  $\mu\text{mol/litro}$  (0,8 a 1,2  $\mu\text{g/ml}$ )

El zinc participa como componente de más de 200 enzimas que actúan en diversos procesos fisiológicos y metabólicos: regulación de la transcripción genética, el crecimiento, la inmunidad, la generación de energía, la reproducción, la espermatogénesis, etc. Es tal la importancia del zinc para los procesos enzimáticos que sin él todas las funciones del organismo podrían detenerse. Enzimas cruciales en el metabolismo dependen del zinc para su funcionamiento: RNA polimerasa, ADN polimerasa, timidin kinasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa alcohólica, deshidrogenasa láctica y carboxipeptidasa son, entre muchísimas otras, metalo-enzimas zinc dependientes.

La función del zinc en la regulación de los genes está siendo muy estudiada, especialmente en la interacción con las proteínas que influyen en la proliferación y diferenciación celular, desarrollo embriogénico y fetal.

### Fuentes Alimentarias

Aproximadamente el 70% del zinc consumido por la mayoría de personas de los países industrializados es proveniente de productos animales, especialmente carne roja, hígado, huevos y mariscos (en especial ostras). La mayoría del zinc contenido en productos vegetales proviene de los cereales, consumidos en la mayoría de los países como el Ecuador. La biodisponibilidad del zinc en los diferentes alimentos varía ampliamente. Al igual que el hierro, los productos animales son buenas fuentes de zinc biodisponible, mientras que en los vegetales, la presencia del ácido fítico, limita su biodisponibilidad.

### Absorción y Metabolismo

La absorción del zinc es de unos 5 mg diarios; se realiza en el duodeno, yeyuno e íleon. La absorción disminuye obviamente cuando la alimentación es deficiente en zinc o cuando es rica en fitatos o por la ingestión de suplementos farmacológicos que contienen calcio, fósforo, hierro, cobre. Para la absorción del zinc se requiere de vehículos, de ligantes de bajo peso molecular como el citrato y algunas proteínas. El citrato es aportado por el páncreas y también por la glándula mamaria materna en el caso de los lactantes. El cobre compite con el zinc hasta cierto grado por su unión a las proteínas ligantes, por esta causa el cobre incrementa la cantidad requerida de zinc.

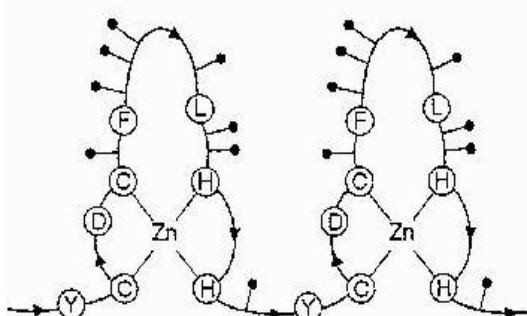
Las proteínas que actúan como ligantes durante la absorción del zinc son proteínas llamadas metalo-tioneínas (MT), que son proteínas de bajo peso molecular, de 61 aminoácidos. Estas proteínas fijan zinc, cobre, mercurio, cadmio y oro. Las MT se encuentran a nivel de riñón, hígado e intestino.

Una vez absorbido el zinc es transportado hacia la circulación portal, transportado especialmente por la albúmina del plasma y en pequeñas cantidades por otras proteínas.

En el cuerpo, la mayor parte está formando parte de enzimas como la carboxi-peptidasa y anhidrasa carbónica. Un 3% se encuentra en el interior de los leucocitos y el resto es el zinc que está siendo transportado por las proteínas plasmáticas.

El zinc juega un importante papel en la conformación de proteínas que actúan como receptores de hormonas como el estrógeno y otras, formando lo que se llama "los dedos de zinc". Se trata de tres cadenas de aminoácidos articuladas por el zinc.

Se almacena a nivel hepático y la excreción se produce principalmente por las heces y por la orina; la eliminación urinaria se incrementa en la nefrosis, la diabetes y por la ingesta de diuréticos; el uso de contraceptivos produce déficits de zinc.



*Dedos de Zinc de una proteína intercalante del DNA*

La cantidad de zinc excretada a través del intestino es generalmente proporcional a la ingesta dietética y al estatus del zinc de la persona. Las pérdidas diarias de zinc pueden ser estimadas entre 2.2 - 2.8 mg/día.

### Deficiencia

La deficiencia nutricional de zinc es del tipo II lo que significa que la primera respuesta a la deficiencia es una reducción del crecimiento, sin aparente disminución de las concentraciones titulares, cosa que afecta a los sujetos desde la época de la gestación. En los niños, la respuesta más sensible parece ser una disminución de la ingesta de alimentos. Los niños tienen poco apetito. La suplementación en los niños es aconsejable, pero en dosis apropiadas.

#### *Zinc: aportes nutricionales (mg/día)*

Lactantes	5
Niños hasta 10 años	10
Varones > 10 años	15
Mujeres > 10 años	12
Embarazadas	15
Lactantes (los primeros 6 meses)	19
Lactantes (después de 6 meses)	16

Fuente: NRC – RDA, 10 ed, USA

Aparte de la importante reducción del crecimiento, la deficiencia se acompaña de alteraciones del sistema inmunitario que se manifiesta como propensión a las infecciones, tema de reflexión y análisis.

El alcoholismo puede provocar deficiencias marginales de zinc secundarias a una disminución de su absorción o retención.

### Toxicidad

La toxicidad por zinc provoca mareos y problemas gástricos, náusea y vómito. La émesis se produce al superar 150 mg/día. En general el zinc es considerado relativamente atóxico cuando los suplementos se administran en dosis moderadas, indicadas terapéuticamente.

### COBRE

Metal ampliamente distribuido en la naturaleza. Es de color rojo, maleable y dúctil. En los seres humanos se encuentra predominantemente como ión con dos valencias  $Cu^{++}$ . En menor cuantía como  $Cu^{+}$ . Libera y acepta electrones fácilmente por lo que muchas reacciones de transferencia de electrones son catalizadas por enzimas que contienen cobre.

El cobre es un constituyente esencial de varias proteínas, metaloenzimas y de algunos pigmentos. Entre las enzimas que tienen cobre se encuentra una que es clave en el metabolismo: la citocromo C oxidasa, el último eslabón en las vías metabólicas responsables del consumo del oxígeno y la consiguiente producción de energía en forma de ATP por casi la totalidad de las células vivas.

Otras enzimas que contienen cobre son: lisil oxidasa, necesaria para la síntesis del tejido conectivo; dopamina 4 monooxigenasa, para la síntesis de adrenalina y noradrenalina; superóxido dismutasa, para limpiar el organismo de radicales libres, y, ceruloplasmina, que facilita el flujo del hierro desde sus lugares de depósito. Existen proteínas portadoras de cobre que no son enzimas y que cumplen otras funciones. Por ejemplo, la albúmina plasmática que se une al cobre cuando está en exceso y los factores V y VIII de la coagulación que son moléculas poseedoras de cobre.

La melanina, la molécula que determina la pigmentación de los ojos y el pelo y que protege a la piel de los daños provocados por la excesiva exposición a los rayos ultravioletas del sol o artificiales, se forma a partir de la tirosina, en una reacción catalizada por una enzima que contiene cobre.

*Concentración del Cu en los organismos vivos  
mg/g (ppm)*

Organismo	Concentración
Sangre total	1,7
Plasma	1,0
Riñón	11,05
Hígado	12
Encéfalo	6,2
Corazón	5,2
Esqueleto	4,8
Musculo Esquelético	4,1
Pelo	0,9
Uñas	8 - 20

**Fuentes Alimentarias**

Las fuentes más ricas son los moluscos y las ostras; siguen en importancia las nueces, los cereales y las legumbres. Menores cuantías se encuentran en aves, pescados, carnes rojas y frutas.

El adulto medio tiene unos 110 mg de cobre en total en su organismo, distribuidos según lo que se muestra a continuación:

**Absorción y Metabolismo**

La absorción se produce principalmente en el yeyuno. La absorción es muy eficiente, pudiendo llegar hasta el 75% a partir de los alimentos ingeridos.

La captación por las células intestinales se hace por el mecanismo simple de difusión. La transferencia a la sangre se realiza mediante un transportador saturable, la ATPasa tipo P.

El cobre es transportado por la sangre y se deposita principalmente en el hígado y riñones. Después de su virtual desaparición inicial de la sangre, vuelve a aparecer en la circulación unido a la ceruloplasmina. De manera que en el transporte y distribución del cobre se identifican dos fases: la primera que es la que ocurre desde el intestino hacia el hígado y riñones y la segunda que está a cargo de la ceruloplasmina.

En general, el cobre no se almacena en los tejidos. La principal vía de excreción es la bilis y en consecuencia se elimina por el intestino. La cantidad de cobre eliminada por orina es escasa.

En la enfermedad de Wilson, que es de origen hereditario, el cobre se acumula en el hígado y en otros tejidos como el encéfalo. El cobre acumulado debe ser eliminado. Para el efecto se administran agentes terapéuticos (penicilamina) que provocan la quelación del ión con lo cual puede eliminarse por la orina. De lo contrario la muerte sobreviene precozmente. El defecto genético radica en el gen que codifica a una molécula que transporta el cobre desde el hígado hacia la bilis.

**Aportes Nutricionales Recomendados**

No se han establecido, pero se sugiere una ingesta diaria según lo señalado en la tabla:

*Ingesta Alimentaria Diaria Ideal de Cu (mg)*

Edad (años)	Ingesta Recomendada
0 – 0,5	0,5 – 0,7
0,5 – 1	0,7 – 1
1 – 3	1,0 – 1,5
4 – 6	1,5 – 2,0
7 - 21	2, 0 – 3,0
>21	2, 0 – 3,0

*Fuente. OPS, #565, 1997.*

**Deficiencia**

La deficiencia de cobre es muy rara. La deficiencia nutricional de cobre en adultos es desconocida, pero si existen reportes en niños peruanos desnutridos que presentaron anemia y neutropenia, atribuibles a deficiencia de cobre y desmineralización ósea severa. Es muy posible que en niños ecuatorianos también se identifiquen cuestiones parecidas cuando se hagan los estudios correspondientes.

**Toxicidad**

Al igual que la deficiencia, la toxicidad por cobre es rara. Se la observa en niños que ingieren accidentalmente pesticidas que contienen sulfato de cobre (CuSO<sub>4</sub>).

**SELENIO**

El selenio fue descrito por Hoekstra en 1974. Es un componente esencial de la enzima glutatión peroxidasa. La enzima cataliza la oxidación del glutatión. Esta reacción sirve para eliminar del cuerpo la sustancia altamente oxidante que es el peróxido de hidrógeno.

En este proceso el glutatión (GSH) se oxida a su forma disulfito:



El glutatión reducido protege los lípidos de la membrana y otros constituyentes celulares (por ejemplo, la hemoglobina) contra el daño oxidativo destruyendo el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos de los ácidos grasos (R - COOH) mediante reacciones catalizadas por la glutatión peroxidasa. El glutatión oxidado es regenerado por la actividad de la enzima glutatión reductasa.

Cuatro glutatión peroxidases dependientes del selenio conocidas por la sigla GSHPx 1-4 reducen los hidroperóxidos utilizando GSH como donante de hidrógeno.

#### Fuentes Alimentarias

Los alimentos con más alto contenido en selenio son los mariscos y las vísceras; menores cuantías están contenidas en la carne, cereales, semillas, productos lácteos, frutas y vegetales verdes, en su orden.

#### Absorción y Metabolismo

El selenio se encuentra en dos formas:

1. la selenometionina, que no puede ser sintetizada por el organismo, por lo cual debe venir necesariamente con la alimentación, y
2. la selenocisteína presente en la glutatión peroxidasa y la yodo-tironina des-iodinasa. Esta es la forma que posee actividad biológica.

No se conocen bien todavía los mecanismos bioquímicos de la absorción de la selenometionina. En todo caso debe estar en muy estrecha relación a la absorción del aminoácido.

La selenometionina de la dieta es captada por las células intestinales y se transforma en selenocisteína. Esta da lugar a la formación de seleniuros, cuyos destinos metabólicos son diversos, pero todos muy importantes: síntesis del tARN-selenio; síntesis de proteínas con selenio o selenoproteínas, etc.

En los laboratorios, la concentración de selenio en líquidos y tejidos del cuerpo se mide sea por fluorimetría, sea por absorción atómica, sea por espectrometría de masa. El

selenio biológicamente activo se mide indirectamente mediante análisis de la actividad de la glutatión peroxidasa.

#### Aportes Nutricionales Recomendados

La evidencia más importante del requerimiento del selenio en la nutrición humana se reportó en el año 1979, por parte de un grupo de investigadores chinos, los mismos que establecieron la relación entre los niveles de selenio y la *enfermedad de Keshan*, una cardiomiopatía que afecta primariamente a niños y mujeres en edad reproductiva.

*Selenio: aportes recomendados (ug/día)*

Adultos Hombres	75
Adultos Mujeres	60
Embarazo	65
Lactancia	75
Niños < 5 meses	10
Niños 5 meses a 1 año	15
Niños de 1 a 3 años	20

#### Deficiencia

Aparte de la enfermedad de Keshan ya mencionada y probablemente de la enfermedad de Kaschin-Beck, una artrosis que afecta a los adolescentes, la deficiencia de selenio conduce a la pérdida de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, con las consecuencias esperadas: lesiones oxidativas.

Se conoce desde hace poco que la combinación de la deficiencia de selenio con la deficiencia de yodo da lugar a un hipotiroidismo que es más grave que el producido por la deficiencia de yodo solamente. Aún más, el cretinismo de los recién nacidos podría ser consecuencia de la deficiencia combinada de los elementos en la madre, cuestión de mucha importancia en el Ecuador en razón de su historial de cretinismo.

El cretinismo podría ser el resultado de la deficiencia combinada de yodo y selenio en la madre.

#### Toxicidad

La intoxicación crónica provoca caída del pelo y de las uñas, lesiones cutáneas, caída de los dientes y anomalías del sistema nervioso central. La intoxicación aguda, náusea, irritabilidad, fatiga y neuropatía periférica. Se ha

sugerido no consumir más de 200 µg de selenio al día para evitar sobreexposición al mineral. Atención: hay suplementos que se comercializan como “alimentos para la buena salud” que contienen cuantías muy altas de selenio, definitivamente tóxicas.

### MANGANESO

Existe en varios estados de oxidación. Funciona con 7, 4, 3 y 2 valencias. La forma Mn<sup>++</sup> es la más común en los sistemas biológicos.

El Mn<sup>+++</sup> es la forma en que establece interacciones con el Fe<sup>+++</sup>. El ser humano tiene alrededor de 200 a 400 mmol de Mn distribuidos uniformemente en el organismo. En la sangre la concentración de manganeso está en 200 nmol/litro y en suero es de 20 nmol/litro.

El manganeso forma parte de las metaloenzimas mitocondriales, la piruvato carboxilasa y la superóxido dismutasa. En el ciclo de la urea forma parte de la enzima arginasa. La fosfoglucomutasa es una enzima que requiere este oligoelemento; pero igualmente existen otras enzimas que necesitan manganeso, como son la oxidasas de los alfa ceto ácidos. También cinasas, descarboxilasas y transferasas.

Es un metal azul blanquecino, duro y quebradizo. El manganeso es esencial para la estructura ósea normal, la reproducción y el funcionamiento regular del sistema nervioso central. Los defectos esqueléticos probablemente asociados con la deficiencia de manganeso pueden ser explicados porque el ion manganeso activa a las enzimas glucosiltransferasas asociadas con la síntesis de glucoproteínas.

Por ser integrante de varias enzimas del metabolismo intermedio, una adecuada provisión de manganeso, permite la utilización de los nutrientes energéticos, como los hidratos de carbono, indispensables en la producción de energía en el ser humano. El Mn<sup>++</sup> se une al ATP al igual que el Mg<sup>++</sup>, en las diversas reacciones bioquímicas en que participa este nucleótido.

### Fuentes Alimentarias

Las frutas secas y los cereales contienen 20 µg/g. Los vegetales entre 0.5 y 2 µg/g. En la carne, leche, aves y pescados hay unos 0.2 µg por gramo de alimento. El té y el café tienen concentraciones altas: 300 a 600 µg/ml.

El manganeso está en el agua y en el aire. En el agua en concentraciones de 10 µg/l. En el aire de zonas no industriales en cuantías de 0.1 µg/metro cúbico. Los suplementos alimentarios que están en el comercio aportan con cuantías de 2.5 a 5 mg de manganeso en forma de cloruro o carbonato.

### Deficiencia

La deficiencia provoca acortamiento y engrosamiento de los miembros, encorvadura de la columna vertebral y tumefacción y aumento de tamaño de las articulaciones. Todo esto debido a la disminución de la síntesis de proteoglicanos secundaria al descenso de la actividad de las glucosil transferasas.

#### Manganeso: aportes recomendados (mg/día)

Adultos	2 – 5
Niños lactantes	0,3 – 1
Niños	1 – 3

Fuente: NRC – RDA, 10 ed. USA

Las mujeres con osteoporosis tienden a mostrar concentraciones bajas de manganeso por inhibición de la actividad de osteoclastos y osteoblastos cosa también asociada a las glucosil transferasas. La administración de Mn<sup>++</sup> a estas mujeres podría mejorar su estado.

Experimentalmente se ha observado que cuando la deficiencia es intrauterina se puede desarrollar una ataxia grave: incoordinación y falta de equilibrio. Esto es debido también a la deficiencia de proteoglicanos que forman parte de una matriz donde están los otolitos del oído interno, que son las estructuras responsables de los reflejos de enderezamiento del cuerpo. El bloqueo del desarrollo de los otolitos es secundario a la disminución de proteoglicanos debido a su vez a la escasa actividad de las glucosil transferasas por carencia de manganeso.

El bloqueo del desarrollo de los otolitos del oído interno provoca falta de equilibrio y ataxia. También se ha encontrado niveles bajos de manganeso en personas con epilepsia. La deficiencia se relaciona también con la función de la insulina y el metabolismo de los carbohidratos.

#### **Toxicidad**

La toxicidad por manganeso es grave. En el intoxicado se constata hiperirritabilidad, violencia, alucinaciones, trastornos de la libido, falta de coordinación.

Se produce una lesión permanente del sistema extrapiramidal con cambios parecidos a los que se observan en la enfermedad de Parkinson.

La toxicidad grave se produce en personas expuestas a concentraciones de  $Mn^{++}$  en el aire superiores a  $5 \text{ mg/m}^3$  o que han consumido agua muy rica en manganeso por largo tiempo.

En trabajadores y obreros expuestos a concentraciones atmosféricas de  $< 1 \text{ mg/m}^3$  se ha observado incoordinación motora y trastornos de la memoria. Atención: hay "aditivos" que se añaden a la gasolina que contienen  $Mn^{++}$ .

#### **CROMO**

Es un elemento que funciona con diversas valencias. El  $Cr^{+++}$  es la forma más estable en los sistemas biológicos.

La concentración de cromo en los líquidos biológicos es muy baja. Los valores pueden incrementarse mucho si las muestras biológicas se contaminan durante la toma y el análisis.

Se le considera un elemento esencial, pero aún falta mucho para establecer claramente sus roles metabólicos y sus funciones fisiológicas.

Experimentalmente se ha visto que el cromo potencia la acción de la insulina, la hormona que facilita la captación de la glucosa. Si se administra suplementos de cromo a animales deficientes del mineral se comprueba que

mejora la eficiencia de la insulina para la captación de glucosa.

De estas experiencias ha surgido la noción de que las personas que tienen cierto grado de intolerancia a la glucosa pueden responder mejor a los suplementos de cromo que las que tienen una tolerancia normal al carbohidrato. Entonces la industria desarrolló una fórmula: el picolinato de cromo que se promocionó con este argumento: el picolinato -se dijo- se liga a la insulina modificando su estructura tridimensional de tal manera que la insulina puede unirse apropiadamente a su receptor, lo cual conduce a la movilización y mejor utilización de la glucosa.

La industria financió muchos estudios clínicos para probar esta cuestión y desde entonces está siendo utilizado con esta finalidad. Sin embargo no hay evidencias suficientes y aunque la autosuplementación con cromo se volvió una práctica generalizada, allá por 1993, se publicó una nota: "El picolinato de cromo: el timo de la hora".

Los suplementos de cromo no ejercen ningún efecto nutricional, a menos que una deficiencia este presente.

Por otra parte, se ha probado que en niños desnutridos a quienes se administra suplementos de cromo se produce un aumento significativo de su crecimiento.

Hay estudios no concluyentes de la participación del cromo en el metabolismo del colesterol. Un estudio comprobó que la administración de cromo provoca disminución del colesterol sérico. Otros estudios no han podido establecer lo mismo.

En casos de estrés, por ejemplo en pacientes politraumatizados, se ha constatado aumento de la excreción urinaria de cromo. Las necesidades de cromo podrían aumentar durante el embarazo, en cuanto este se considere un factor de estrés.

#### **Fuentes Alimentarias**

La pimienta negra es muy rica en cromo, pero su participación en la alimentación habitual es

muy pobre. Las legumbres, las semillas, el chocolate puro, las frutas, vegetales y cereales, contienen cuantías variables. La carne roja, el pescado, las aves y los lácteos son pobres en cromo. Hay alimentos cárnicos procesados que contienen cromo. Algunas cervezas también contienen cromo de origen exógeno.

#### **Absorción y Metabolismo**

La absorción del  $\text{Cr}^{+++}$  se hace lentamente en el intestino. Las proteínas de la dieta y el ácido ascórbico facilitan su absorción.

El transporte por el plasma requiere de albúmina y de transferrina, que es el transportador del hierro. El cromo, al igual que el aluminio, compite con el hierro por la transferrina para su transporte.

El cromo se almacena en el hígado, bazo, tejidos blandos y huesos. Se elimina por la bilis y la orina.

#### **Aportes Nutricionales Recomendados**

No hay acuerdo sobre este tema entre los especialistas. Desde hace 10 años se recomienda que la ingestión diaria en adultos debe estar entre 50 y 200 mg/día.

Desde hace 10 años también, se discute el valor de esta recomendación. Al parecer los métodos laboratoriales que se utilizaron para llegar a estos valores incurrieron en problemas de contaminación y entonces los valores resultaron altos. Actualmente se dice que pueden formularse dietas muy adecuadas que contengan 16  $\mu\text{g}$  de cromo por cada 1000 Calorías, bastante más bajo que lo recomendado.

En los niños lactantes la discrepancia es más severa. Se recomendó aportes de 10 a 40  $\mu\text{g}$  por día. Ahora se dice que un niño que consume 750 ml de leche materna diariamente, recibe 1  $\mu\text{g}$  de cromo al día, sin que tenga aparentemente problemas de deficiencia de cromo. De manera que definitivamente la recomendación está muy elevada.

#### **Deficiencia**

No ha sido posible provocar en animales de experimentación una deficiencia clara de

cromo. Esto en razón de limitaciones tecnológicas y de la ubicuidad del elemento. Por ello se ha demostrado que la suplementación con cromo en animales de experimentación deficientes, mejora la acción de la insulina en cuanto a captar glucosa.

En general los suplementos de cromo alivian las manifestaciones de la intolerancia a la glucosa en los seres humanos.

#### **Toxicidad**

Como la absorción del  $\text{Cr}^{+++}$  es lenta y escasa, la ingestión de cromo debería ser muy alta para provocar toxicidad.

La toxicidad puede presentarse en trabajadores de industrias en las que se manipula sustancias con cromo, por ejemplo en las curtiembres y en aquellas en que se suelda acero inoxidable.

Las alteraciones consisten en dermatitis alérgicas y lesiones de piel. Se ha observado una mayor incidencia de cáncer de pulmón en estas personas.

#### **YODO**

El yodo es un micronutriente esencial para todas las especies animales, incluido el hombre. Su nombre viene del griego "yodes" que significa violeta.

Está ampliamente distribuido pero en cuantías escasas en forma de yoduros en el agua de mar, desde donde es asimilado por las algas marinas; además es constituyente del salitre y nitratos alrededor de la Tierra. Se han registrado varias formas isotópicas, de las cuáles el isótopo  $\text{I}^{127}$  es el más estable en la naturaleza y el más importante en medicina porque es constituyente de las hormonas tiroideas: triyodotironina ( $\text{T}_3$ ) y tiroxina ( $\text{T}_4$ ).

La función biológica esencial y única del yodo es la formación de las hormonas tiroideas y éstas a su turno, cumplen un rol crítico en la maduración y desarrollo cerebral, proceso que ocurre durante la vida fetal y postnatal temprana.

Otro isótopo importante es el yodo  $\text{I}^{131}$  utilizado en el diagnóstico y tratamiento de

las enfermedades tiroideas; tiene una vida media de 8 días.

El contenido de yodo total orgánico se calcula en unos 15-20 mg que se distribuyen en la siguiente forma: músculo 50%, tiroides 20%, piel 10%, SNC 13%, esqueleto 7%. En relación al peso corporal, la glándula tiroides tiene el 70-80% del yodo y concentra 1000 veces más que el músculo y 10.000 veces más que la sangre.

El plasma sanguíneo contiene 4 – 8 ug/dl de yodo proteico (PBI)

### Absorción y Metabolismo

El yoduro inorgánico se absorbe en el estómago y en el intestino delgado proximal. Los compuestos orgánicos se absorben luego de la hidrólisis que se produce en el tracto gastrointestinal. La liberación del yoduro por hidrólisis enzimática se completa posteriormente en el hígado y en el riñón. El “pool de yoduro” del líquido extracelular, en condiciones normales, alcanza una concentración de 1-1.5 µg/dl.

El yoduro durante su paso por el torrente sanguíneo no se une a las proteínas de la sangre. Es captado por el riñón, la tiroides, las células gástricas y las glándulas salivales. El órgano de mayor concentración es la tiroides, en donde sigue los siguientes pasos para sintetizar las hormonas tiroideas: triyodotironina ( $T_3$ ) y tetrayodotironina ( $T_4$ ).

1. La célula tiroidea atrapa cerca de 60 ug de yodo por día para su funcionamiento normal, esto es posible gracias a un mecanismo de captación de yodo muy activo, mediado por una proteína situada en la membrana plasmática de esta célula que se denomina “Simportador”  $Na^+/I^-$ , la misma que mantiene un gradiente electroquímico dependiente de energía (ATP), en una relación 40:1 entre la célula tiroidea y la sangre. En caso de déficit de yodo esta relación se eleva a 400:1, a fin de mantener la producción hormonal.

2. El yodo captado por la glándula tiroides, se encarga de “yodizar” al aminoácido tirosina que está presente en una proteína glicosilada

llamada tiroglobulina que es sintetizada por la propia glándula.

Se forman entonces dos compuestos:

- Monoyodotirosina o MIT y
- Diyodotirosina o DIT

3. Luego se unen dos DIT para formar una molécula con cuatro I: la tiroxina o  $T_4$  que es el principal producto de secreción de la glándula. Esta hormona, en la periferia se transforma en triyodotironina o  $T_3$ , que es la sustancia metabólicamente activa y cuya diferencia con  $T_4$  es que tiene un yodo menos.

Una “desyodinasas” existente especialmente en el hígado separa al cuarto yodo de  $T_4$  para transformarle en  $T_3$ .

$T_4$  y  $T_3$  circulan unidas a proteínas fijadoras específicas: globulina fijadora de tiroxina (TBG) y prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA).

La secreción de la hormona, así como la captación de I por parte de la glándula tiroides están reguladas por una hormona de la hipófisis: la hormona estimulante del tiroides (TSH).

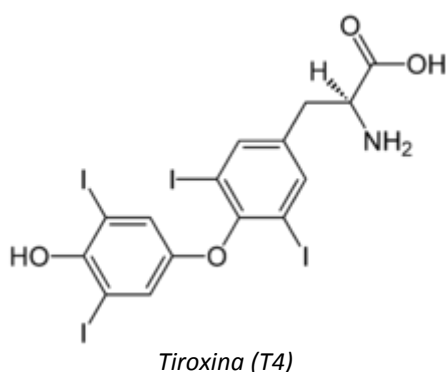
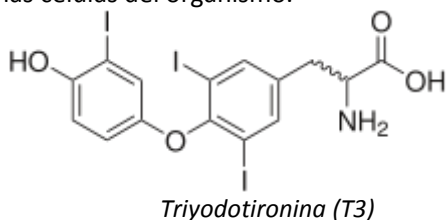
### Funciones

Las hormonas tiroideas cumplen sus funciones biológicas a través de receptores nucleares en las células blanco, estimulando a los “elementos de respuesta a hormona”, que inducen la transcripción genética de enzimas específicas, como reguladoras de la actividad y crecimiento celular. La  $T_3$  tiene una afinidad por los receptores 10 veces mayor que la  $T_4$ .

La hormona atraviesa la barrera placentaria en las primeras etapas de la vida embrionaria y ejerce sus efectos aún antes de que la tiroides fetal comience a funcionar (10<sup>a</sup> semana), siendo esencial para el crecimiento y emigración de las neuronas y en el desarrollo de sus prolongaciones dendríticas, así como para estimular el crecimiento y la maduración de los tejidos periféricos, evidencia que se comprueba con los estudios radiográficos sobre el retraso del desarrollo de embriones humanos con deficiencia de hormona.



De igual manera el aumento postnatal de la talla y la maduración ósea dependen de una normal función tiroidea. Incrementan el consumo de oxígeno tisular y la producción de energía metabólica de la mayor parte de las células del organismo.



Se estima que la glándula tiroides segrega alrededor de 60  $\mu\text{g}/\text{día}$  en forma de hormonas tiroideas, principalmente en forma de  $T_4$ , pero esta producción disminuye cuando hay déficit de yodo.

Aproximadamente 15  $\mu\text{g}$  de yodo son excretados en las heces y 45  $\mu\text{g}$  son distribuidos en el tiroides y la orina, luego de que las hormonas han sido desyodadas.

#### Fuentes Alimentarias

Varía ampliamente de acuerdo a las zonas; pescado, mariscos, crustáceos, huevo, son fuentes de yodo; existe en mucha menor proporción en el agua de bebida, pudiendo variar de 10-50  $\mu\text{g}/\text{l}$  según las áreas geográficas.

El agua de mar es relativamente pobre en yodo: 50  $\mu\text{g}/\text{l}$ , contrariamente a lo que se cree, siendo las algas marinas las más ricas en yodo, origen de la cadena alimentaria.

Algunos factores alimentarios pueden alterar el funcionamiento de la glándula tiroides; son los llamados factores bociógenos como los tiocianatos; otros factores bociógenos son los flavonoides, los polifenoles y el agua dura, rica

en calcio y en flúor. La col y otros vegetales de la familia de las crucíferas, así como la yuca contienen altas cuantías de tiocianatos: estos compuestos bloquean la bomba de yoduros, impidiendo la concentración tiroidea de yodo y la hormosíntesis glandular. Este efecto es contrarrestado únicamente con una dieta rica en yodo y el uso de sal yodada.

El aporte recomendado de yodo en el adulto se calcula en unos 150  $\mu\text{g}$  por día; en los niños es de 50-75  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; en las embarazadas y en la lactancia los requerimientos aumentan, oscilando alrededor de los 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

#### TEMAS DE INTERES MEDICO:

##### YODO Y RETARDO MENTAL

La deficiencia de yodo en el Ecuador, al igual que en otros países del área andina, está ligada a la historia de la deficiencia mental endémica, del bocio y del cretinismo.

El Doctor Rodrigo Fierro, decía que la deficiencia crónica de yodo en la alimentación conduce a la puesta en marcha de una serie de mecanismos de adaptación cuyo propósito es mantener al organismo en condiciones de eumetabolismo. Se trata, afirmaba, de una situación de equilibrio que, de romperse, conduce a estados de hipotiroidismo, cuando concurren otros factores limitantes.

En los Andes bolivianos, peruanos y ecuatorianos, las investigaciones de Pardo, Pretell, Recalde y Fierro, de los años 60 y 70, encontraron que las prevalencias del bocio eran superiores al 50% y que el cretinismo llegaba casi al 10%.

El hipotiroidismo congénito y no tratado antes de los tres meses de la gestación y el adquirido con anterioridad a los 2 ó 3 años de edad y no tratado, conducen a retardo mental irreversible.

La deficiencia de yodo (DI) es actualmente reconocida como la principal causa de daño cerebral y retardo mental susceptibles de ser prevenidos con la suplementación de yodo durante los períodos críticos de la vida fetal. La ingestión adecuada de yodo es crítica para la formación de la hormona tiroxina ( $T_4$ ).

La disponibilidad de  $T_4$  en los tejidos fetales es fundamental para asegurar que las neuronas tengan  $T_3$  disponible. La  $T_4$  se transforma en  $T_3$ , la hormona activa, en la misma célula cerebral.

La ingestión adecuada de yodo se logra principalmente a través del consumo de sal yodada. La yodación universal de la sal para el consumo humano es una de las medidas más ampliamente utilizadas para prevenir la DI. La medida está vigente en el Ecuador desde hace algunos años. Sus resultados han sido beneficiosos.

La concentración del yodo en la orina es el indicador bioquímico más importante para evaluar la situación de la deficiencia, puesto que a mas de guardar estrecha relación con la ingesta diaria de yodo, más del 90% del yodo ingerido se elimina por la orina. En base a la concentración de yodo urinario se puede establecer si la deficiencia es leve, cuando la concentración de yodo en la orina es mayor de 50  $\mu\text{g}$  por litro. Es severa si es menor de 20  $\mu\text{g}/\text{l}$ .



## CAPITULO VII

# AGUA Y ELECTROLITOS

### EL AGUA DEL CUERPO HUMANO

#### INTRODUCCION

Al igual que todos los seres vivos, los seres humanos estamos constituidos en su mayor proporción de agua. Existe una relación entre el peso corporal y el agua total del organismo. En los adultos el agua corporal total es de 60% y en los niños el 70%.

El medio interno es una solución acuosa que tiene disueltas sustancias o solutos como: Sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, fósforo y proteínas, en diferentes proporciones y compartimientos.

El agua es un poderoso solvente para la mayor parte de iones y moléculas del organismo. Aún los lípidos, que son insolubles en el agua, pueden combinarse con proteínas para formar compuestos lipoprotéicos hidrosolubles.

El agua representa el medio apropiado para la mayor parte de reacciones químicas celulares y actúa como un medio de transporte para sustancias orgánicas e inorgánicas.

Además, actúa como sustancia lubricante y participa en la regulación de la temperatura corporal por medio de la evaporación a través de pulmones y piel.

El agua no sólo es dispersante, sino que juega un papel preponderante sobre la estructura y función celular al participar o influir sobre las distintas reacciones enzimáticas del organismo.

Diariamente y de forma normal perdemos agua, con mayor o menor cuantía de sustancias disueltas, por diferentes vías: riñones (orina); intestino (heces); piel y pulmones (transpiración).

La deshidratación es un problema de salud muy común en los niños ecuatorianos. Muchos deben ser hospitalizados por esta causa.

Esta es la razón para estudiar este capítulo de Metabolismo del agua y los electrólitos.

#### DISTRIBUCIÓN INTRA Y EXTRACELULAR DEL AGUA CORPORAL

En un adulto normal de 70 Kg. de peso corporal y de 1.70 m de talla, el 60% del peso corporal (42 litros en este caso) corresponden al **agua corporal total**, la cual está distribuida en 2 compartimientos separados por membranas biológicas: el compartimiento intracelular y el compartimiento extracelular.

#### COMPARTIMIENTO INTRACELULAR. (LIC)

Esta constituido por el agua presente en el enorme número de microcompartimientos de los organelos celulares. El adulto normal tiene el 40% de su peso como agua intracelular, en este caso, con 70k tiene 28 k o litros de agua intracelular.

#### COMPARTIMIENTO EXTRACELULAR. (LEC)

Representa el líquido existente fuera de las células. En el adulto normal constituye el 20% del peso corporal. Es decir, que el adulto normal de 70 Kg. tiene 14 litros en el espacio extracelular, distribuido en los siguientes subcompartimientos:

**a). Líquido intravascular**, que corresponde a la parte líquida de la sangre o plasma, que circula en los vasos sanguíneos. Con el 5% del peso corporal (3,5 litros)

**b). Líquido intersticial**, es el agua el que rodea a las células y la parte líquida de la linfa. Constituye el 15% del peso corporal, en este caso corresponde a 10,5 litros.

Estos dos subcompartimientos son de recambio rápido e influyen en los cambios hídricos del organismo.

Además tenemos:

**c).Líquido del tejido conjuntivo denso, de los cartílagos y de los huesos.** De recambio lento

**d).Líquido transcelular,** es aquel líquido de recambio lento que se encuentra en las

cavidades especializadas del cuerpo o que es formado por la actividad secretoria de ciertas células: líquido cefalorraquídeo, intraarticular, intraocular, líquidos de glándulas salivales, páncreas, hígado, intestino, gónadas, etc. No interviene directamente en el recambio con el LEC.

*Distribución del Agua Corporal en Compartimentos*

Compartimento	% del Peso Corporal	% del Agua Corporal
1. INTRACELULAR	33	55
2. EXTRACELULAR	27	45
2.1. Intravascular	4,5	7,5
2.2. Intersticial	12	20
2.3. Tejido Oseo	4,5	7,5
2.4. Tejido Conjuntivo	4,5	7,5
2.5. Transcelular	1,5	2,5
TOTAL	60	100

El **líquido intravascular y el líquido intersticial**, son los constituyentes principales del LEC, se encuentran en contacto virtual a través de los poros de los capilares sanguíneos, lo cual posibilita el intercambio de agua y de la mayor parte de los solutos disueltos, con excepción de las proteínas y las células sanguíneas.

El **líquido intersticial** en cambio, se encuentra en contacto directo con las células a través de las membranas celulares por donde se realizan los intercambios.

Los compartimientos hídricos del organismo no son espacios inertes; sino que, mantienen su volumen y composición, en constante intercambio dinámico entre ellos. Existe una renovación constante del agua del organismo. La vida media del agua corporal es de aproximadamente 9.3 días.

**COMPOSICIÓN IÓNICA DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES**

En los líquidos corporales existen sustancias disueltas llamados solutos que son de dos

tipos: los que se disocian y otras que no lo hacen.

Los solutos inorgánicos que se disocian y se separan en sus componentes cuando están en solución son los **electrólitos como:** sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, fosfatos y sulfatos, que aunque en pequeñas concentraciones en los diferentes compartimientos desempeñan importantes funciones como la de desarrollar las fuerzas osmóticas que mantienen el volumen y la individualidad de los compartimientos hídricos. Las soluciones electrolíticas son capaces de conducir corriente eléctrica. Los electrolitos se disocian en iones positivos (cationes) y negativos (aniones). El número de cationes y aniones en una solución es proporcionalmente igual. En los líquidos orgánicos existe una variedad de electrolitos cuya constancia es necesaria para las funciones fisiológicas. Ejemplos: de cationes son el sodio, potasio, magnesio, calcio; ejemplos de aniones: cloro, bicarbonato, proteínas, fosfatos, etc.

En el LEC, el principal catión es el sodio y los principales aniones son el cloro y el bicarbonato.

En el LIC, el principal catión es el potasio y los principales aniones los fosfatos y las proteínas.

Las otras sustancias o solutos orgánicos de bajo peso molecular que permanecen intactas, que no se disocian, son sustancias **no-electrolíticas**. En los líquidos corporales son ejemplos de no electrolitos, la glucosa, la urea, la creatinina, la bilirrubina, las proteínas, etc.

*Composición electrolítica de los Líquido Extracelular e Intracelular: valores promedios*

LIQUIDO EXTRACELULAR				LIQUIDO INTRACELULAR			
Cationes	mEq/l	Aniones	mEq/l	Cationes	mEq/l	Aniones	mEq/l
Na	135-145	Cl	100-106	K	150	HPO <sub>4</sub>	100
K	3,5 – 5,5	HCO <sub>3</sub>	24 – 29	Mg	30	Proteínas	65
Ca	4,5 – 5,3	Proteínas	16	Na	10	HSO <sub>4</sub>	20
Mg	2,5- 3,5	Ácidos Orgánicos	6	Ca	10	HCO <sub>3</sub>	10
		HPO <sub>4</sub>	2			Cl	5
		HSO <sub>4</sub>					
TOTAL	± 155		± 155		± 200		± 200

#### Electrolitos en el Líquido Extracelular (LEC)

En este gráfico podemos observar que el catión principal en el LEC, es el sodio con 140 mE/l; son importantes también el calcio con 4,5 mE/l, el potasio con 5mE/l y el magnesio con 3 mE/l; aunque, su cuantía es menor que el sodio. De igual manera el anión principal es el cloro con 100 mE/l ; le siguen en importancia el ión bicarbonato con 27 mE/l y las proteínas con 16 mE/l.

Nótese que tanto las columnas de cationes como aniones suman un total de 150 mE/l cada una, las mismas que se neutralizan y en total hacen 300 mE/l y desarrollan una fuerza osmótica de 300 miliosmoles por litro

#### Electrólitos en el Líquido intracelular (LIC)

En el LIC, el potasio es el catión principal con 150 mE/l, existiendo en menor cantidad magnesio, sodio y calcio.

Los aniones principales son los fosfatos y las proteínas; en menor cantidad se encuentran sulfatos, bicarbonato y cloro.

De igual modo, en LIC, la suma de aniones y cationes nos dan 300mE/l que desarrollan una fuerza osmótica de 300 miliosmoles / litro, creando un equilibrio isoosmótico entre los dos compartimientos.

Otra forma de representar la composición del LEC y del LIC es mediante los monogramas, ideados por Gamble.

#### MOVIMIENTO DEL AGUA Y LOS SOLUTOS

Los compartimientos hídricos del organismo están separados por membranas biológicas semipermeables que permiten el movimiento de agua y solutos. Mientras que, moléculas pequeñas como el agua y la urea se mueven libremente entre los distintos compartimientos, las moléculas grandes como las proteínas plasmáticas quedan limitadas al compartimiento intravascular por su tamaño e impermeabilidad de las membranas para estas moléculas.

La selectividad de las membranas permite mantener la constancia de líquidos y solutos de los compartimientos, llevar nutrientes del plasma hacia las células, así como, trasladar

productos de desecho desde las células a los órganos de excreción como los riñones, pulmones, piel e intestino.

Entre las membranas orgánicas podemos señalar:

- a. **membranas celulares**, formadas por una bicapa lipoproteica, que separan el líquido intracelular del intersticial;
- b. **membranas capilares**, que separan el líquido intravascular del líquido intersticial, y
- c. **membranas epiteliales**, que separan el líquido intravascular y el líquido intersticial del líquido transcelular; por ejemplo, las membranas epiteliales de las mucosas gástrica e intestinal, las membranas de los túbulos renales, etc.

d. El movimiento de agua y solutos a través de las membranas se encuentra determinado por diversos procesos de transporte:

- Difusión
- Transporte activo
- Filtración

**Difusión:** es el movimiento libre de partículas en un medio líquido o gaseoso. Las partículas se mueven por **gradiente de concentración** yendo de un espacio de mayor concentración a otro de menor concentración. La difusión puede producirse también por diferencias en el potencial eléctrico de membranas: así, el paso de aniones de un compartimento A hacia uno B será acompañado por el paso simultáneo de cationes desde B hacia A para mantener el equilibrio eléctrico.

La difusión puede ser: **difusión simple**, si las moléculas por ser lo suficientemente pequeñas o por ser liposolubles pueden atravesar fácilmente los poros, o, **difusión facilitada**, si las moléculas por ser grandes o por no ser liposolubles, necesitan una proteína transportadora, como en el caso de transporte de glucosa y los aminoácidos

**Transporte activo:** es el transporte de solutos entre zonas de distinta concentración o entre zonas de igual concentración, para lo cual se

necesita de energía. Sustancias como el sodio, potasio, hidrógeno, aminoácidos, son transportadas de forma activa a través de las membranas. Ejemplo la Bomba Na<sup>+</sup> K ATP asa.

**Filtración:** es el transporte de agua y solutos de una zona de alta presión hidrostática a una zona de baja presión. Esto ocurre por ejemplo en los glomérulos renales que se encargan de la filtración del plasma gracias a la presión hidrostática sanguínea. O en los intercambios de las membranas capilares.

### PRESION OSMÓTICA

**Ósmosis:** es el transporte de agua a través de una membrana semipermeable desde un área de menor concentración de solutos (i. e. agua con poca sal) a un área con mayor concentración (agua con mucha sal), efecto que se denomina: **potencial químico del agua**.

**La presión osmótica** es la fuerza ejercida por los solutos disueltos en una solución, especialmente por los electrolitos (i. e. ClNa), para atraer agua a través de una membrana semipermeable.

La unidad que expresa la presión osmótica es el **miliosmol**, (1/1000 del Osmol).

Un **miliosmol** de cualquier soluto electrolito libera  $6.06 \times 10^{26}$  partículas cuando se disuelve en un litro de agua y produce un efecto osmótico igual a 17 mmHg.

El efecto osmótico de las soluciones de electrolitos depende enteramente del número de partículas y no de sus cargas. Un miliosmol de iones monovalentes (Na, K, Cl, CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>) tiene el mismo número de partículas que en un miliosmol de iones di o trivalentes (Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-</sup>).

Fórmula para determinar la Presión osmótica del LEC. Sus valores están alrededor de 285-290 mosm/L

$$\text{Presión. Osm. LEC.} = \text{Na}^+ \times 2 + \text{K} + \frac{\text{Glucemia}}{18} + \frac{\text{N. ureico}}{3}$$

La concentración osmolal de todos los compartimientos líquidos del cuerpo es aproximadamente 290 mOsm/L. ( $300 \times 17 \text{ mmHg} = 5210 \text{ mmHg}$ )

### PRESIÓN ONCÓTICA

La presión osmótica ejercida por las proteínas se denomina presión oncótica o coloidosmótica.

Las proteínas plasmáticas son compuestos de alto peso molecular (69000 Da para la albúmina; 1000000 Da para las globulinas).

Aunque la concentración de las proteínas en el plasma alcanza los 6 a 7 g/dl, ejercen relativamente poca presión en comparación con los electrolitos. Su significado fisiológico sin embargo es de suma importancia. Las paredes de los capilares son permeables al agua, los electrolitos y las pequeñas moléculas; en cambio, son impermeables a las proteínas del plasma que tienen alto peso molecular y son portadoras de carga eléctrica (aniones). Las proteínas plasmáticas "atrapadas" en los vasos sanguíneos, ejercen su propia presión, la presión oncótica, para regular la salida de líquido hacia los espacios intersticiales; en cierto sentido ejercen una fuerza opuesta a la de la presión hidrostática existente en el lecho capilar que trata de expulsar el líquido hacia el intersticio.

La albúmina es la proteína plasmática más abundante en el plasma y es responsable de la mayor parte de la presión oncótica del plasma.

Según la **Hipótesis de Starling**, la regulación del intercambio de agua y electrolitos entre la sangre y el líquido intersticial a través de la pared capilar depende fundamentalmente del equilibrio entre dos fuerzas opuestas: **la presión hidrostática** o presión sanguínea en los capilares que tiende a expulsar los líquidos hacia el intersticio, por un lado, y **la presión oncótica** de las proteínas del plasma fuerza que se opone, por otro lado.

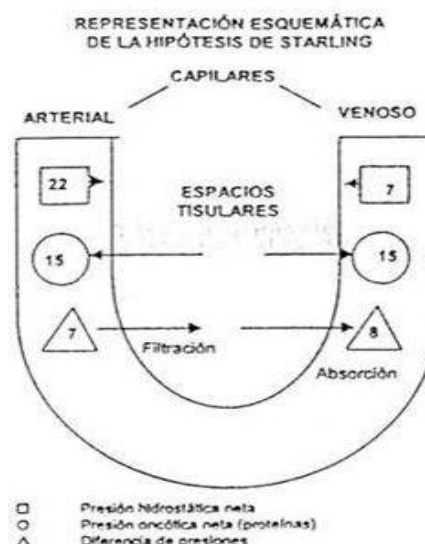
Así, en el lado arteriolar del capilar, la **presión hidrostática es de 30 mmHg**, que tiende a expulsar líquido hacia el intersticio; pero se opone una fuerza hidrostática del líquido

intersticial de 8 mmHg. Dando **una presión Hidrostática Neta de 22 mmHg**.

A ésta se opone **la fuerza oncótica de las proteínas del plasma de 25 mmHg** que tiende a retener los líquidos en los capilares o incluso a reabsorberlos; pero como, en el intersticio también hay proteínas que se oponen por lo que la **Presión Oncótica neta es de 15 mmHg**. De esta acción de fuerzas opuesta en lado arterial se da una resultante: la presión hidrostática es mayor a la oncótica con (7 mmHg), por lo tanto se produce la filtración del líquido.

En el lado venular del capilar, a la inversa, la Presión hidrostática ha caído a 15 mmHg por lo que la Presión hidrostática neta en este lado es de 7 mm Hg, mientras que la presión oncótica neta se mantiene en 15 mm Hg superando a la presión hidrostática en 8 mm Hg, dando como resultado la absorción de los líquidos.

Hablamos de presión oncótica neta al valor de 15 mmHg es la diferencia entre 25 mmHg que es la presión real que ejercen las proteínas del plasma y 10 mmHg que es la presión de las proteínas que están en los espacios tisulares ( $25-10=15$ )



Representación Esquemática de la Hipótesis de Starling.

### REGULACIÓN DEL METABOLISMO HÍDRICO



El agua en el cuerpo humano se encuentra en una cantidad relativamente constante, pero su distribución en los distintos compartimientos se encuentra sujeta a cambios determinados por las fuerzas: osmótica, oncótica e hidrostática.

El intercambio de agua entre el individuo y el medio ambiente depende de:

- Un sistema regulado de ingreso a través de la sensación de sed (en estrecha relación con la osmolaridad de los líquidos corporales).
- Un sistema de egreso regulado por la función renal con participación hormonal, en especial la hormona antidiurética.

Los iones, particularmente el sodio y el potasio, son las sustancias que en mayor medida influyen en el desarrollo de la presión osmótica en sus respectivos compartimientos y a su vez en la retención del agua del organismo, así como en la distribución interna.

El éxito del mantenimiento del equilibrio de los compartimientos hídricos está en la conservación de su composición electrolítica y en los mecanismos para conservar el Líquido extracelular o el llamado medio interno que preserva la normalidad del líquido intracelular.

#### **REGULACION DEL VOLUMEN Y OSMOLARIDAD DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR**

El líquido extracelular sufre continuas variaciones en su composición debido a la interacción del organismo con el medio ambiente; en cambio, el líquido intracelular casi no sufre variaciones. Podríamos decir que el LEC es “un protector” del LIC, que garantiza su funcionamiento normal. Es necesario, por tanto, que el líquido extracelular mantenga su constancia de líquidos y electrolitos para permitir el funcionamiento celular normal y es por esto que la concentración hidrosalina del LEC se encuentra regulada por una serie de finos y delicados mecanismos renales y neurohumorales.

Es por lo tanto, necesario mantener la constancia hidrosalina del LEC para asegurar un adecuado suministro de nutrientes a la célula y una eficaz eliminación de desechos de las mismas.

#### **REGULACIÓN DEL VOLUMEN VASCULAR POR BARORECEPTORES**

Los cambios en el volumen del líquido vascular son detectados por **receptores especializados ubicados en aurículas cardiacas, seno carotídeo, arco aórtico y vasos renales**. Estos receptores llamados baroreceptores responden a los cambios de presión: los aumentos del volumen vascular determinan aumento de la presión arterial, con lo cual se produce un cambio en las conformaciones en los receptores, con “estiramiento” de los receptores; lo contrario ante una baja de volumen, una suerte de “contracción” sucede en los receptores a consecuencia de una disminución del volumen y correlativamente de la presión. Las variaciones de la baja volumen detectadas por estos receptores provocan alteraciones del gasto cardíaco, de la resistencia vascular, del manejo renal de agua y sodio y de la sed. Estos cambios se encuentran mediados básicamente por el sistema nervioso simpático, el sistema renina – angiotensina – aldosterona, el péptido natriurético auricular y la hormona antidiurética.

#### **Acción del sistema nervioso simpático**

Ante una baja de volumen vascular, se ofrece una rápida respuesta compensadora inicial. Los cambios detectados por los receptores de volumen determinan respuestas del tono simpático; así por ejemplo, la brusca disminución del volumen vascular origina un aumento del tono simpático por las catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) que determinan: aumento del gasto cardíaco, secundario a aumento de la contractilidad cardíaca, aumento de la resistencia vascular periférica y aumento de la liberación de renina por parte de los riñones. Esta reacción rápida se observa en hemorragias graves con pérdida importantes del volumen sanguíneo, pero son de tiempo limitado.

**Acción del sistema renina - angiotensina-Aldosterona**

La **renina** es una enzima proteolítica secretada a la circulación por las células yuxtglomerulares de las arteriolas renales aferentes en respuesta a la disminución de la presión del riego renal (como reflejo del riego sanguíneo total).

La **renina** actúa sobre el **angiotensinógeno**, una glucoproteína, una prohormona sintetizada en el hígado y la convierte en un decapeptido la **angiotensina I**. La angiotensina I a su vez es convertida en un octapéptido la **angiotensina II** por acción de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) que se produce en los endotelios vasculares, especialmente del pulmón. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y por lo tanto eleva la presión arterial. La angiotensina II también estimula a la corteza suprarrenal para la producción de Aldosterona. La renina por lo tanto también promueve la producción de aldosterona.

**Acción de la aldosterona**

La **Aldosterona**, es el más importante mineralocorticoide, se produce en la zona yuxtglomerular de la corteza suprarrenal. Facilita la retención de sodio y la eliminación de potasio e hidrogeniones en la rama ascendente del asa de Henle de los túbulos renales. Como la retención de sodio determina también la retención de agua, con la consiguiente expansión del volumen extracelular, la aldosterona actúa como reguladora del volumen.

Pueden estimular la liberación de aldosterona, la baja de volumen con incrementos de los niveles de renina, el aumento del potasio plasmático y fundamentalmente la disminución del sodio plasmático.

**Acción del Péptido Natriurético Auricular (PNA)**

Esta hormona sintetizada, almacenada y secretada por la aurícula, es liberada en respuesta al aumento de la presión auricular. Su papel es disminuir el volumen vascular y la presión arterial lo cual realiza mediante los siguientes mecanismos: aumenta la excreción

de sodio y agua por el riñón, favorece la vasodilatación por relajación del músculo arteriolar, disminuye la síntesis de renina, disminuye la liberación de aldosterona y disminuye la liberación de la hormona antidiurética.

**Acción de la hormona antidiurética (HAD)**

Denominada también vasopresina, es un nonapéptido producido en el hipotálamo y depositado en la hipófisis posterior. Su papel principal es promover la reabsorción de agua a nivel de los túbulos contorneado distal y colectores renales, efecto mediado por un segundo mensajero, el AMP cíclico. La liberación de HAD es regulada por los cambios en la osmolaridad plasmática y el volumen vascular. Aumentan la liberación de HAD, el aumento de la osmolaridad plasmática, el descenso del volumen vascular y la disminución de la presión arterial; en tanto, que el descenso de la osmolaridad plasmática, el aumento del volumen vascular y el aumento de la presión arterial disminuyen su liberación.

**BALANCE HÍDRICO: INGRESOS Y PÉRDIDAS**

El agua corporal total, en condiciones normales y gracias a diversos sistemas de regulación, mantiene una relativa constancia, la cual es asegurada por la armonía existente entre egresos e ingresos diarios.

**PERDIDAS ORDINARIAS**

Diariamente y de forma normal perdemos agua, con mayor o menor cuantía de sustancias disueltas, por diferentes vías: riñones (orina); intestino (heces); piel y pulmones (pérdidas insensibles).

Esta pérdida habitual normal es de 840 a 1500 ml en los niños y de 1500 a 2200 ml en los adultos, la misma que es compensada, también diariamente con: a) el agua que bebemos; b) con aquella que forma parte de los alimentos líquidos y de los alimentos que parecen sólidos y c) con el agua que produce el propio cuerpo en sus procesos metabólicos.

Hay circunstancias anormales que hacen que el contenido de agua del cuerpo disminuya: cuando dejamos de beber agua, líquidos y/o

de comer; cuando por algún problema orinamos profusamente o sufrimos de diarrea y/o de vómito; cuando transpiramos excesivamente (fiebre), etc.

En condiciones normales el organismo pierde agua por tres vías principales: pulmonar y cutánea; renal e intestinal. Un hombre adulto promedio pierde por estas tres vías de 1500 a 2100 mL por día.

- a. **Vía pulmonar y cutánea:** denominada **pérdida insensible**, es una pérdida hídrica obligada y constante que se realiza por evaporación de agua tanto en la piel (transpiración), como en la respiración, con escaso o ningún contenido electrolítico. En el hombre adulto por esta vía se pierde aproximadamente de 600 a 1000 mL al día.
- b. **Vía renal:** es la pérdida que se realiza a través de la orina, su valor medio en el adulto normal es de 800 a 1300 mL en las 24 horas, con fluctuaciones de 500 mL hasta los 2000 mL en 24 horas. Con la

orina se pierden iones: 140 mEq/L de sodio, 130 mEq/L de cloro, y 40 mEq/L de potasio, en la orina de 24 horas.

El riñón es capaz de producir orina abundante o escasa, concentrada o diluida, acida o alcalina en respuesta a circunstancias diversas como ingestión abundante de líquidos, sudoración profusa, ingesta de alimentos salados, ejercicio muscular, enfermedades, deshidratación, etc.

- c. **Vía intestinal:** a través de las heces un adulto pierde diariamente de 100 a 200 mL de agua con un contenido de 15 mEq/L de cloro, 20 mEq/L de sodio y 5 mEq/L de potasio. Esta pérdida varía debido a diversas circunstancias fisiológicas, alimentarias, etc.

Las pérdidas hídricas normales por las distintas vías varían también de acuerdo al grupo etario como puede verse en la siguiente tabla.

*Pérdidas Obligadas de agua según grupos de edad*

EDAD	VIA DE ELIMINACION			
	Orina (ml/día)	Heces (ml/día)	Pulmonar y cutánea (ml/día)	Total (mg/día)
Niño (10 – 40 Kg)	500 - 800	40 - 100	300 - 600	840 – 1500
Adulto	800 - 1300	100 - 200	600 - 100	1500 - 2500

**PERDIDAS EXTRAORDINARIAS**

Determinadas circunstancias fisiológicas o patológicas producen pérdidas extraordinarias de agua y electrolitos que pueden provocar deshidratación y trastornos electrolíticos asociados.

**La fiebre**, que provoca una evaporación más rápida de lo normal, conduce a incrementos de las pérdidas hídricas, aceptándose que por cada grado de aumento de la temperatura sobre lo normal puede perderse aproximadamente 150 mL/ día.

**El aumento de la frecuencia respiratoria**, independientemente de si haya o no fiebre, provoca también incremento de las pérdidas de agua: por cada 5 respiraciones/ minuto

que se aumente sobre la frecuencia normal se puede perder aproximadamente 100 mL/ día.

**La sudoración** continua puede provocar pérdidas de agua de unas 500 mL al día y si la sudoración es profusa, las pérdidas pueden sobrepasar los 1000 ml/ día. El sudor es un líquido con una composición iónica de 50 mEq/L de cloro, 50 mEq/L de sodio y 14 mEq/L de potasio.

Las pérdidas anormales de agua del sistema digestivo, sea a través del **vómito** (jugo gástrico) o de la **diarrea** (jugo intestinal) son la causa más frecuente de deshidratación que puede ser grave y mortal.

El jugo gástrico que se pierde en caso de vómito o aspiración gástrica tiene una composición media de 120 mEq/L de cloro, 90 mEq/L de sodio y 6 mEq/L de potasio.

Enfermedades metabólicas como la **diabetes o enfermedades renales** pueden ocasionar pérdidas hídricas y de electrolitos por el riñón, variando la cantidad y la composición iónica de la orina según la enfermedad.

El jugo intestinal, líquido que se pierde en casos de diarrea, tiene una composición media de 50 mEq/L de cloro, 90 mEq/L de sodio y 12 mEq/L de potasio.

*Contenido en iones de productos orgánicos (mEq/litro)*

Producto	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
Orina	140	130	40
Heces	20	15	5
Sudor	50	50	14
Jugo gástrico	90	120	6
Jugo intestinal	90	50	12

### INGRESOS ORDINARIOS

El hombre debe ingerir diariamente una cantidad de agua tal que le permita restituir las pérdidas normales diarias que se producen por vía renal, digestiva, pulmonar y cutánea.

En condiciones normales el suministro diario de agua de un adulto alcanza valores entre 1900 a 2500 mL que proviene de tres fuentes principales.

1. Agua de bebida y de alimento líquidos: 1000 a 1200 mL/ día.
2. Agua de los alimentos sólidos: 700 a 1000 mL/ día.
3. Agua endógena o agua metabólica: 200 a 300 mL/ día.

El agua endógena es aquella que se forma en el organismo como producto de la oxidación final de los nutrientes (se generan 55 mL de agua por cada 100 gramos de carbohidratos metabolizados, 107 mL por cada 100 g de grasa y 41 mL por cada 100 g de proteína).

### INGRESOS EXTRAORDINARIOS.

- Líquidos por sonda gástrica.
- Líquidos por venoclisis: "sueros".

### ALTERACIONES DEL BALANCE DEL AGUA Y LOS ELECTROLITOS

Diversas circunstancias patológicas pueden provocar alteraciones en la cantidad del agua orgánica, pudiendo ocurrir disminución (deshidratación) que es frecuente especialmente en niños o retención (hiperhidratación) que es una entidad más bien rara.

Teóricamente estos trastornos pueden o no asociarse a alteraciones iónicas concomitantes, pero lo más común es que un trastorno hídrico se asocie o provoque alteraciones iónicas, aunque en ocasiones, éstas no sean manifiestas.

### DESHIDRATACIÓN

Consiste en una disminución del agua orgánica total y es la alteración hídrica más frecuente, especialmente en niños.

La deshidratación puede producirse por pérdida predominante de agua o de agua con electrolitos: en el primer caso se denomina deshidratación primaria o deshidratación hipertónica y en el segundo será deshidratación isotónica si la pérdida es igual de agua y electrolitos o hipotónica si la pérdida es mayor de electrolitos que de agua.

### CAUSAS DE LA DESHIDRATACIÓN

- Disminución de los ingresos (líquidos, alimentos)
- Aumento de las pérdidas anormales (fiebre, poliuria, sudoración profusa, etc.)
- Pérdidas anormales (vómitos, diarrea, aspiración gástrica, fístulas, etc.)
- Otras pérdidas, quemaduras, poliuria en los diabéticos, la insuficiencia renal crónica

Según la duración del cuadro desencadenante la deshidratación puede ser aguda o persistente.

**Deshidratación aguda:** es aquella que se produce cuando el cuadro que provoca la deshidratación tiene una duración menor de

72 horas. De acuerdo a la pérdida hídrica presentada puede ser:

- Leve, cuando exista una pérdida menos de 5% del peso corporal, en una persona de 70K 2-a3,5 litros del L:E:C
- Moderada, cuando la pérdida oscila entre el 6 y el 8%, en una persona de 70 k 4-8 litros.
- Grave, si la pérdida es mayor del 10%, llega 7 o más
- Produciendo un colapso o estado de shock.
- Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de deshidratación.
- Otra forma de clasificar a la deshidratación es por la composición de la pérdida:

**Deshidratación isotónica:** se produce cuando existen pérdidas correlacionadas tanto de agua y iones y entonces, el Na sérico, por ejemplo, se mantendrá en sus niveles normales de 135 a 145 mEq/L. Este tipo de deshidratación es la más frecuente y se presenta en casos de vómito o diarrea o ambos en los que se pierde agua y electrolitos en una concentración igual al LEC. Produce una baja de volumen del LEC. importante, lo que explica su sintomatología.

**Deshidratación primaria o hipertónica:** Ocurre cuando la pérdida de agua es mayor que la pérdida de iones como en el caso de pérdidas extraordinarias por piel, cuando existe una sudoración profusa debido a ejercicio intenso, fiebre, insolación, etc. También pueden provocar deshidratación hipertónica las pérdidas masivas de agua por vía renal como en el caso de la diabetes.

En este tipo de deshidratación aumenta la concentración intravascular de iones y entonces el Na sérico se encontrará en valores superiores a 145 mEq/L.

Esta hipertonidad del LEC (plasma) provoca la salida de agua intracelular hacia el espacio extracelular, produciéndose de esta manera una deshidratación celular. La hiperosmolaridad plasmática también explica la sed intensa y la producción de la Hormona Antidiurética.

**Deshidratación hipotónica:** en este caso la pérdida de agua es menor que la de iones. Ocurre en casos de insuficiencia suprarrenal en la que existe pérdida urinaria importante de sodio o cuando a un paciente deshidratado se trata de compensarlo administrando líquidos sin electrolitos.

La disminución sérica de los iones lleva a hipotonidad del plasma, en cuyo caso los valores séricos de Na serán menores de 135 mEq/L, lo que provoca paso de agua desde el espacio extracelular hacia el espacio intracelular ocasionando **edema celular**.

La deshidratación más frecuente es una mezcla de deshidratación iso e hipotónica y se produce en especial en niños. Entre los síntomas característicos se encuentran: sequedad de la lengua, ojos hundidos, signo del pliegue cutáneo, sed, oliguria (disminución del volumen urinario), fiebre. En casos mas graves hay imposibilidad para beber, inconsciencia e incluso convulsiones.

#### **SOBREHIDRATACIÓN (HIPERHIDRATACION)**

Un exceso de agua corporal es un evento raro pero puede ocurrir en casos de enfermedades como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, toxemia del embarazo, o cuando se administra líquidos intravenosos o por sonda gástrica en exceso. La retención de agua en estos casos puede ser paralela a la de electrolitos.

Igualmente raro es el caso de retención hídrica con retención menor de sales, pero puede ocurrir en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, situación en la cual el aumento patológico de la hormona provoca retención de agua sin electrolitos a nivel de túbulos renales, produciendo un estado de sobrehidratación hipotónico de difícil manejo.

#### **ELECTROLITOS o IONES**

##### **SODIO (Na)**

Es el principal catión del LEC. Constituye cerca del 90% de los solutos del organismo; del sodio restante, un alto porcentaje se

encuentra ligado a la estructura cristalina del hueso en forma de una sal sódica de intercambio muy lento.

Las funciones principales del sodio en el organismo son:

- Regulación del equilibrio hídrico: participa tanto en la relación del agua corporal total, cuanto en la distribución de líquidos entre los distintos compartimientos.
- Regulación de la presión osmótica, en especial del LEC.
- Regulación del equilibrio ácido-base.
- Mantenimiento de la permeabilidad celular
- Conservación de la excitabilidad e irritabilidad neuromuscular.

El metabolismo del sodio está íntimamente asociado al metabolismo del cloro. El sodio ingresa a nuestro organismo conjuntamente con el cloro en la sal común (cloruro de sodio) o como constituyente de los alimentos. Su absorción a nivel del tubo digestivo es casi completa.

No es posible determinar las necesidades mínimas diarias de sodio.

La eliminación de sodio se realiza por vía renal en un 90% y en un porcentaje pequeño por vía digestiva.

Diversos factores controlan la excreción renal de sodio:

Cambios en el volumen del LEC: un aumento del LEC determina incrementos de la eliminación de sodio en tanto que su disminución provoca por el contrario retención renal de sodio.

- Modificaciones en el aporte dietético diario.
- Cambios en la tasa de filtración glomerular.
- Cambios en el patrón de reabsorción tubular renal, generalmente provocados por aldosterona, hormona antidiurética, angiotensina, etc.

El metabolismo del sodio se encuentra regulado por los corticoides suprarrenales, especialmente la aldosterona, cuya función principal es la de favorecer la absorción renal de sodio y cloro y la excreción de potasio. La hipófisis, juega también un papel muy importante en la regulación sérica de sodio.

Pérdidas extraordinarias por el sistema digestivo (vómito, diarrea, succión gástrica, síndrome pilórico, etc.), secuestro intracelular (por ejemplo en la alcalosis metabólica en donde existe un intercambio entre iones de potasio y iones de hidrógeno).

**Sintomatología:** dependiendo de la magnitud del cuadro puede existir fatiga, cefalea, náusea, vómito, mareo, hipotensión ortostática, diarrea, anorexia (pérdida del apetito), aumento de la excitabilidad neuromuscular que provoca calambres musculares dolorosos. Pueden ocurrir también cambios en la conducta e incluso convulsiones.

**Hipernatremia o hipersodemia:** Sodio sérico superior a 145 mEq/l.

Puede presentarse:

- Cuando el organismo no puede eliminar adecuadamente el sodio (insuficiencia renal, hiperactividad de la corteza suprarrenal), en casos de administración de soluciones intravenosas con exceso de sodio
- Cuando hay una pérdida de agua mayor que de sodio (sudoración excesiva, diabetes insípida).

Debido a que el ingreso de sodio a las células es limitado, su aumento en el líquido extravascular provoca salida inmediata del agua intracelular para mantener el equilibrio hidroelectrolítico, llevando a deshidratación celular.

**Sintomatología:** los signos y síntomas de la hipernatremia están determinados por la deshidratación celular e incluyen: sed, fiebre, depresión del sistema nervioso central caracterizado por letargia, delirio y en ocasiones coma. Puede existir también rigidez

muscular, temblores, pseudoparálisis, disminución de reflejos osteotendinosos.

### **CLORO (Cl)**

Es el anión principal del líquido extracelular. Es importante su concentración en sangre, líquido cefalorraquídeo, jugo gástrico, etc.

Las funciones principales del cloro en el organismo, muchas de ellas en directa relación con el sodio, son:

- Regulación del equilibrio hídrico. Regulación de la presión osmótica.
- Regulación del equilibrio ácido-base
- Formación del ácido clorhídrico del jugo gástrico

Su metabolismo se realiza conjuntamente con el del sodio. Ingresa al organismo en forma de sal común o como cloruros que son parte de los alimentos.

En cuanto a las necesidades mínimas de cloro, se aplica exactamente lo que se dijo antes a propósito del sodio.

La vía principal de excreción es la renal pero se elimina también por las heces. La eliminación varía en función de la concentración sérica.

### **ALTERACIONES**

**Hipocloremia:** Cloro sérico inferior a 100 mEq/l. Se produce en circunstancias de:

- Ingreso insuficiente (dietas sin sal por largo tiempo)
- Pérdidas por diarrea sudoración, etc,
- Eliminación anormal de líquidos orgánicos ricos en cloro como el jugo gástrico (vómito, aspiración gástrica, obstrucción pilórica).

*Sintomatología:* El déficit de cloro produce pérdida del tono de la fibra muscular lisa con afectación especialmente de vasos sanguíneos y del intestino lo cual se traduce en los dos síntomas principales: hipotensión arterial e íleo parálítico (ausencia de movimientos peristálticos intestinales).

**Hipercloremia:** Cloro sérico superior a 106 mEq/l

- Se produce en casos de:
- Administración de sal en exceso a pacientes con déficit de la función renal.

- Administración intravenosa de soluciones con exceso de cloro,
- Administración de soluciones isotónicas de cloruro de sodio a personas sujetas a estrés (intervenciones quirúrgicas) en quienes la función renal sufre alteraciones que limitan su capacidad de eliminar cloro.

*Sintomatología:* puede encontrarse sed, sobresaltos musculares, temblores, confusión mental y, en ocasiones, falta de control miccional.

### **POTASIO (K)**

Es el catión principal del líquido intracelular.

Las funciones principales del potasio en el organismo comprenden las siguientes:

- Regulación del equilibrio ácido-base
- Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico.
- Regulación de la presión osmótica intracelular.
- Regulación de la actividad muscular en especial del músculo cardíaco.
- Mantenimiento de la permeabilidad de membranas.
- Sirve como activador enzimático.

La vía principal de excreción es el riñón (cerca del 90%); la eliminación puede realizarse también por las heces y por descamación de la piel. La eliminación urinaria está influenciada por los cambios en el equilibrio ácido-base y está regulada por hormonas de la corteza suprarrenal, en especial la aldosterona.

### **ALTERACIONES DEL POTASIO**

**Hipopotasemia o Hipokalemia:** valores de potasio séricos inferiores a 3.5 mEq/l.

Se produce debido a:

- Ingresos Insuficientes (desnutrición, administración de líquidos intravenosos desprovistos de potasio),
- Aumento de la eliminación renal (fase poliúrica de la insuficiencia renal, uso prolongado de diuréticos, hiperfunción suprarrenal),
- Pérdidas extraordinarias del sistema digestivo (vómito, diarrea, succión gástrica, síndrome pilórico, etc.),

- Secuestro intracelular (por ejemplo en la alcalosis metabólica en donde existe un intercambio entre iones de potasio y iones de hidrógeno).

*Sintomatología:* Se caracteriza por hipotonía muscular que produce disminución de la fuerza muscular, pérdida de reflejos osteotendinosos profundos. Ileo paralítico por hipotonía de la musculatura intestinal. A nivel cardíaco, puede existir disminución de la presión arterial, taquicardia, arritmias, dilatación cardíaca, e incluso paro cardíaco en el sístole.

**Hiperpotasemia o Hiperkalemia:** Potasio sérico superior a 5,5 mEq/litro

Las causas principales son:

- Disminución de la excreción renal (insuficiencia renal aguda, insuficiencia suprarrenal),
- Ingresos elevados (administración de líquidos intravenosos con excesiva cantidad de potasio),
- Liberación rápida de potasio intracelular (síndrome de aplastamiento, quemaduras, acidosis metabólica).

*Sintomatología:* Existe depresión cardíaca que se traduce por taquicardia y colapso vascular. Puede existir también debilidad muscular, adormecimiento de extremidades y parestesias, parálisis flácida de extremidades. Con valores elevados puede producirse paro cardíaco en diástole o arritmias ventriculares graves que llevan a la muerte del paciente.





## CAPITULO VIII

# EQUILIBRIO ÁCIDO BASE

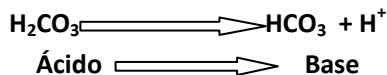
### LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES

Uno de los mecanismos más sensibles que ponen en juego las células y el organismo en su conjunto para realizar la regulación bioquímica del medio interno, es el mantenimiento de la concentración de iones hidrógeno dentro de límites muy estrechos. La acidez o la alcalinidad de una solución depende de la concentración de iones hidrógeno ( $H^+$ ).

Si aumenta la concentración de hidrogeniones, se hace ácida; si disminuye se alcaliniza.

Un ión hidrógeno o hidrogenión es un átomo de hidrógeno que ha perdido su electrón, quedando, por tanto, reducido a un protón.

Las sustancias capaces de donar protones (hidrogeniones) se denominan ácidos. Las sustancias capaces de captar protones se denominan bases o álcalis.



La cantidad de hidrógeno ionizado en el agua es de 0.0000001 (un diezmillonésimo) de gramo por litro, que matemáticamente puede expresarse como  $10^{-7}$  g/l. Para evitar el manejo de tantos ceros y expresar la concentración de iones  $H^+$  de una manera simple, Sorensen ideó la notación pH, donde "p" significa "logaritmo negativo de" y "H", "concentración de iones hidrógeno". En consecuencia, pH es el logaritmo negativo de la concentración de  $H^+$ .

El estudio del pH, también llamado "potencial H" es la puerta que abre el camino hacia el conocimiento de los mecanismos de regulación del equilibrio ácido – base.

El pH de la sangre fluctúa entre 7,35 y 7,45. Es decir, es una solución ligeramente alcalina frente al agua que tiene pH 7 y que es el valor de la "neutralidad".

La mayor parte de reacciones bioquímicas que se producen en nuestro organismo se desarrollan en soluciones acuosas neutras o en soluciones con pH cercano a la neutralidad.

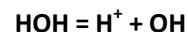
Las reacciones metabólicas oxidativas del organismo tienden a producir iones hidrógeno; estos hidrogeniones son inmediatamente neutralizados por mecanismos celulares que permiten no solamente su neutralización, sino también su eliminación generalmente como HOH. De esta manera se mantiene el pH normal de la sangre, el plasma y la célula.

En el siguiente ejemplo observamos que una sustancia neutra como la glucosa en su catabolismo produce 2 aniones lactato y 2  $H^+$ ; estos últimos son neutralizados por el anión bicarbonato con formación de ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ), el cual se disocia, eliminándose en forma de  $CO_2$  y agua

- GLUCOSA: anaerobiosis > 2 Lactatos + 2H
- 2H + 2HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: amortiguación > 2 ( $H_2CO_3$ )
- $H_2CO_3$ : respiración >  $CO_2$  +  $H_2O$

### DISOCIACIÓN Y PRODUCTO IÓNICO DEL AGUA

Clásicamente se dice que el agua se ioniza así:



El agua tiene leve tendencia a disociarse y por lo mismo en un litro de agua solamente existen  $1 \times 10^{-7}$  ó 0.0000001 moles de H (valor 1) y una cantidad igual de OH (valor 2) mientras que el valor de la fracción no disociada (HOH) en un litro de agua es de 55.5 moles (valor 3).

En la ecuación (1) las dos partes de la igualdad exhiben una relación de equilibrio que es siempre la misma y que por lo tanto se llama constante de equilibrio o Keq.

La Keq para la reacción reversible  $\text{HOH} = \text{H} + \text{OH}$  se expresa así:

$$\text{Keq} = \frac{(\text{H}) \times (\text{OH})}{(\text{HOH})}$$

La utilización de esta fórmula aplicando los valores (1), (2) y (3), permite establecer el valor del producto iónico del agua (Kw) en esta forma:

$$\text{Keq} = \frac{(1 \times 10^{-7}) \times (1 \times 10^{-7})}{55,5}$$

en donde:  $(55.5 \times \text{keq}) = (1 \times 10^{-7}) \times (1 \times 10^{-7})$   
 como 55.5 es una cantidad constante, se puede reemplazar  $(55.5 \times \text{keq})$  por una nueva constante: Kw y entonces:  $\text{Kw} = (1 \times 10^{-7}) \times (1 \times 10^{-7}) = 10^{-14}$

El valor del producto iónico del agua, debe mantenerse invariable; por lo mismo si sube la concentración de H debe bajar la de OH y viceversa, de acuerdo con la escala que consta en la Tabla.

Concentración de H	Concentración de OH	pH
1	0,000000000000001	0
0,1	0,00000000000001	1
0,01	0,0000000000001	2
0,001	0,000000000001	3
0,0001	0,00000000001	4
0,00001	0,0000000001	5
0,000001	0,000000001	6
0,0000001 (1x10 <sup>-7</sup> )	(1x10 <sup>-7</sup> )0,0000001	7
0,00000001	0,0000001	8
0,000000001	0,000001	9
0,0000000001	0,0001	10
0,00000000001	0,001	11
0,000000000001	0,01	12
0,0000000000001	0,1	13

**CONSTANTE DE DISOCIACIÓN DE LOS ÁCIDOS Y ECUACIÓN DE HENDERSON HASSELBACH**

Para una mejor comprensión del tema, asumamos como ejemplo la disociación del ácido carbónico H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El ácido se disocia en el anión bicarbonato HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y el catión hidrógeno H<sup>+</sup> Supongamos que de 100 partes del ácido, 99.67 partes no se disocian y que la

fracción disociada corresponde consecuentemente a 0.33.

De esta fracción disociada, el ion bicarbonato representa 0.32 y el H<sup>+</sup> 0.01

De la relación entra la fracción disociada y la no disociada es una constante que se expresa por la siguiente ecuación:

$$K = \frac{(A) \times (H)}{(HA)}$$

(A) = bicarbonato (anión)

(H) = H<sup>+</sup> (catión)

(HA) = ácido carbónico (fracción no disociada)

K = constante de disociación de los ácidos

Aplicando a las cifras del ejemplo tendremos:

$$pK = -\log K$$

$$K = \frac{0.32 \times 0.01}{99.67} = 0.0000321 \text{ ó } 3.21 \times 10^{-5}$$

Al igual que en el caso del pH, para manejar los números de una manera más conveniente se ideó la notación pK (logaritmo negativo de la constante de disociación K).

Ahora bien, en la ecuación:  $K = \frac{(A) \times (B)}{(A)}$

Despejamos H y tenemos:  $(H) = K \times \frac{(HA)}{(A)}$

Procedemos luego a tomar el logaritmo negativo de cada uno de los miembros de la ecuación.

$$-\log (H^+) = -\log K - \log \frac{(HA)}{(A)}$$

Sustituimos a continuación  $-\log (H^+)$  y  $-\log K$  por sus equivalentes: pH y pK

$$pH = pK - \log \frac{(HA)}{(A)}$$

Para suprimir el signo negativo del segundo miembro de la ecuación, procedemos a invertir la relación (HA)/(A) y obtenemos:

$$pH = pK + \log \frac{(A)}{(HA)}$$

*(Ecuación de Henderson Hesselbach)*

Con esta ecuación podemos calcular cualquier alteración del equilibrio ácido-base del cual se conozca su pK y sus concentraciones de la misma manera que posibilita calcular las concentraciones del ácido o de la base, si es que se conocen el pH y la pK.

Veamos cómo se aplica esta ecuación para ácido carbónico y su sal, el bicarbonato. En el caso del par amortiguador ácido carbónico / bicarbonato, la concentración del ácido (HA) es de 1.23 mEq/L y la concentración del ion bicarbonato (A) es 24.77 mEq/L. El pK para el ácido carbónico es de 6.1

Aplicando la ecuación de Henderson Hasselbach, se tiene:

$$pH = 6.1 + \log \frac{24.77 \text{ mEq/L}}{1.23 \text{ mEq/L}}$$

$$pH = 6.1 + \log 20$$

$$pH = 6.1 + 1.3$$

$$pH = 7.4$$

Nótese que la relación 24.77/1.23 es equivalente a una relación 20/1, que es la que define la normalidad.

El mantenimiento de la relación 20:1 entre la concentración de bicarbonato (24.77) y la del ácido carbónico (1.23) garantiza que el pH de la sangre sea constantemente de 7.40 (7.35 a 7.45).

#### INGRESO DE H<sup>+</sup> al L.E.C.

Los hidrogeniones presentes en el organismo proceden de diversas fuentes:

- De los alimentos, carbohidratos y lípidos, oxidados aproximadamente 2.mEq/día.
- Del metabolismo de proteínas (en especial fosfoproteínas) y fosfolípidos:

Aproximadamente 50-100mEq/día en condiciones de dieta normal.

En condiciones fisiológicas ni el metabolismo de los hidratos de carbono ni el de los lípidos generan hidrogeniones puesto que su metabolismo los convierte totalmente en H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub>, este último se elimina por los pulmones.

Por lo tanto, la mayor parte de ácidos fijos que deben eliminarse por el riñón son derivados de proteínas, especialmente de los que contienen aminoácidos sulfurados (cisteína, cistina y metionina).

### SISTEMAS AMORTIGUADORES

Los hidrogeniones ingeridos o liberados por el metabolismo son, neutralizados por sustancias amortiguadoras ("tampón" ó búfer) hasta su eliminación por vía pulmonar o renal. Permitiendo de esta manera que el pH se mantenga constante.

Substancias "tampón" o "búfer" son sustancias capaces de amortiguar las variaciones del pH de una solución a la que se agrega un ácido o un álcali.

Las sustancias amortiguadoras se encuentran distribuidas tanto en el LEC como en el LIC. Unas se transforman al captar o liberar hidrogeniones, tal el caso del sistema ácido carbónico - bicarbonato al liberar hidrogeniones el ácido carbónico se transforma en bicarbonato, una base. Otras sustancias son: anfóteras, es decir que únicamente cambian su forma de ionizarse para captar o liberar hidrogeniones que no se transforman, por ejemplo hemoglobina que capta H<sup>+</sup> cuando hay exceso en el medio y los libera cuando escasean, pero sin transformarse en otra sustancia.

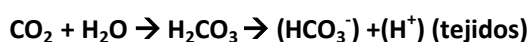
En el organismo existen 4 tampones principales:

#### SISTEMA BICARBONATO/ ACIDO CARBÓNICO

Es el más importante sistema amortiguador del organismo en el LEC. Es accesible a estudios ordinarios de laboratorio y traduce con bastante fidelidad el estado de los restantes sistemas buffers.

El sistema ácido carbónico - bicarbonato opera en 2 direcciones:

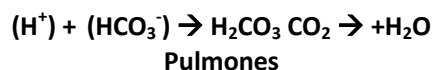
A partir del CO<sub>2</sub> generado en los procesos metabólicos a nivel tisular: el CO<sub>2</sub> a nivel del eritrocito se une en una reacción enzimática con agua dando lugar a la formación de ácido carbónico el cual rápidamente se ioniza en ion bicarbonato e hidrogenión así:



Esta reacción es posible porque el H<sup>+</sup> es amortiguado por La Hemoglobina del eritro-

cito, permitiendo que El bicarbonato salga al plasma en donde sirve como amortiguador.

A partir del H<sup>+</sup> que ingresa en los líquidos orgánicos: el organismo bloquea los hidrogeniones al unirlos con bicarbonato dando por resultado ácido carbónico el cual por ser un ácido inestable se disocia en agua y CO<sub>2</sub> que es eliminado por los pulmones.



Normalmente en el LEC existe una parte de ácido carbónico por 20 de bicarbonato. En efecto los valores séricos promedio son de 1.3 mEq/1 de ácido carbónico y de 27 mEq/1 de bicarbonato en el adulto.

El pH del LEC se mantendrá constante si el par bicarbonato/ácido carbónico mantiene su relación de 20/1.

#### Cálculo de pH sanguíneo a partir de CO<sub>2</sub> total y pCO<sub>2</sub>

Si aplicamos la ecuación de Henderson Hasselbach para el par bicarbonato / ácido carbónico.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log(\text{A})/(\text{HA}),$$

Tendremos:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{HCO}_3^-) / \text{H}_2\text{CO}_3$$

Sabemos que H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se disocia en CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O y por lo tanto podemos hacer la siguiente sustitución:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{HCO}_3^-) / \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$$

El denominador CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O es realmente CO<sub>2</sub> disuelto en el agua; en consecuencia la ecuación puede quedar:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{HCO}_3^-) / \text{CO}_2 \text{ disuelto}$$

El valor del CO<sub>2</sub> disuelto puede calcularse multiplicando la pCO<sub>2</sub> (presión de CO<sub>2</sub> sanguínea) por el coeficiente de solubilidad del CO<sub>2</sub> que es de 0.0301. Por tanto la ecuación puede expresarse así:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{HCO}_3^-) / (\text{pCO}_2) \times (0,0301)$$

Con esta ecuación podemos calcular el pH siempre y cuando tengamos los valores de  $\text{HCO}_3^-$  y de  $\text{pCO}_2$ , puesto que conocemos que el valor pK del ácido carbónico es de 6.1

Pero si se tiene el valor de  $\text{HCO}_3^-$  total pero no se dispone del dato de bicarbonato sérico, éste último puede ser calculado restando del valor del  $\text{CO}_2$  total, el valor del  $\text{CO}_2$  disuelto:

$$\text{HCO}_3^- = \text{CO}_2 \text{ total} - \text{CO}_2 \text{ disuelto}$$

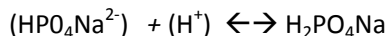
Reemplazando los términos  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{CO}_2$  disuelto por sus equivalentes obtenemos:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{CO}_2 \text{ total}) - (\text{pCO}_2 \times 0,0301)}{(\text{pCO}_2 \times 0,0301)}$$

Nótese que con tan solo 2 datos:  $\text{CO}_2$  total y  $\text{PCO}_2$  se puede calcular el pH sanguíneo de cualquier persona.

#### SISTEMA FOSFATO MONOÁCIDO/ FOSFATO DIÁCIDO

Es un tampón sumamente eficaz a nivel renal. Se efectúa en el Túbulo contorneado distal. La reacción amortiguadora ocurre de la siguiente manera: El fosfato básico que baja por el túbulo distal es retirado un sodio que se reabsorbe y en cambio recibe un  $\text{H}^+$  excretado hacia la luz tubular y se transforma en fosfato ácido que acidifica la orina y permite la regeneración de nuevo bicarbonato que va a la sangre. De esta manera excretamos ácido en el túbulo contorneado distal



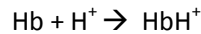
#### PROTEÍNAS

Actúan como sustancias anfóteras, captando o liberando hidrogeniones sin cambiar su naturaleza proteica sino reduciéndose u oxidándose según sea el caso. Esta acción la realizan gracias a que en su estructura poseen aminoácidos (COO) y grupos básicos ( $\text{NH}_3^+$ ).

Las proteínas intracelulares captan hidrogeniones liberando a cambio de ellos potasio hacia el líquido extracelular.

#### HEMOGLOBINA

La hemoglobina tiene un poder de amortiguación 6.5 veces mayor que las proteínas. La mayor parte de su capacidad de amortiguación radica en los grupos imidazólicos del aminoácido histidina:



#### ELIMINACIÓN DE $\text{H}^+$

La eliminación de hidrogeniones se realiza por vía respiratoria y por vía renal.

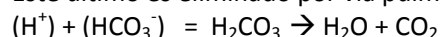
#### VIA RESPIRATORIA

Ya hemos estudiado la función de la hemoglobina como amortiguador, pero es importante recordar que la hemoglobina cumple con la función de transportador de  $\text{O}_2$  desde los pulmones hacia los tejidos y de regreso desde los tejidos transporta  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}^+$  hacia los pulmones para su eliminación.

La mayor parte de  $\text{CO}_2$  en los tejidos, es hidratado a  $\text{CO}_3\text{H}_2$  por acción de la Anhidrasa carbónica eritrocitaria e inmediatamente se disocia en iones hidrógeno y anión Bicarbonato que sale a la sangre, esto es posible porque los  $\text{H}^+$  son amortiguados por la Hemoglobina. Además, la Hemoglobina puede transportar  $\text{CO}_2$  en los  $-\text{NH}_2$  terminales de las cadenas en forma carbamínica, es la carbaminohemoglobina que se elimina en los pulmones. De esta forma los pulmones permiten eliminar grandes cantidades de  $\text{CO}_2$  y de ácido carbónico sin que se afecte el pH de la sangre.

Como el ácido carbónico tiene una constante de disociación baja se fragmenta en agua y  $\text{CO}_2$ . Con la intervención nuevamente de la anhidrasa carbónica eritrocitaria a nivel pulmonar el ácido carbónico se disocia en  $\text{CO}_2$  y agua que inmediatamente sale a las vías respiratorias eliminándose grandes cantidades de  $\text{CO}_2$  por esta vía.

Este último es eliminado por vía pulmonar:



El aparato respiratorio tiene una acción rápida, casi inmediata en la regulación del equilibrio ácido base.

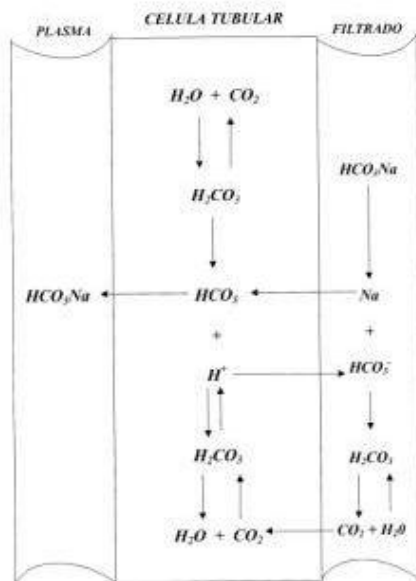
**VIA RENAL**

Como consecuencia del metabolismo existe una producción diaria de 1 a 1.5 mEq/K de ion hidrógeno por Kg. de peso corporal. Osea de 70 a 105 mEq/L al día de ácidos fijos que deben eliminarse por vía renal. Estos hidrogeniones provienen básicamente del metabolismo de proteínas fosfatadas y sulfatadas y de actividades metabólicas anaerobias.

El riñón excreta los iones hidrógeno mediante 3 mecanismos.

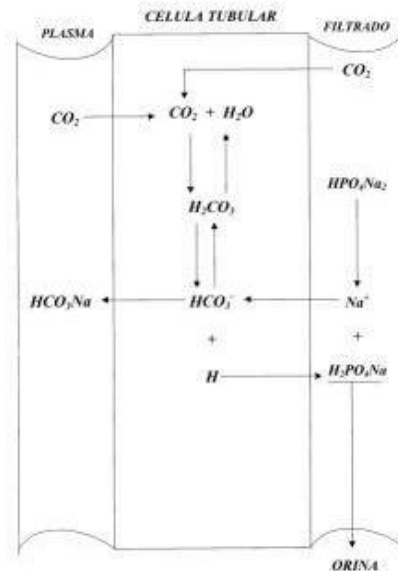
**1. Reabsorción de Bicarbonato en el Túbulo contorneado proximal.** Uniendo el hidrógeno  $H^+$  con el ion bicarbonato  $HCO_3^-$  para formar ácido carbónico que en forma espontanea  $H_2CO_3$  se disocia en  $CO_2$  y agua.

Por cada  $H^+$  eliminado hacia el filtrado se recupera un  $Na^+$ . Este sodio se une a ion bicarbonato para constituir bicarbonato de sodio  $HCO_3Na$  que es restituido al plasma, como se expresa en el siguiente gráfico.



**2. Acidificación del fosfato en el tubo contorneado distal.** El  $H^+$  se une al fosfato

disódico ( $HPO_4Na_2$ ), desplaza un  $Na^+$  formando un fosfato monosódico ( $H_2PO_4Na$ ) que se elimina por la orina. Al igual que en el caso anterior el  $H^+$  captado por el fosfato es intercambiado por un  $Na^+$ , mismo que se une a ion bicarbonato y forma bicarbonato de sodio que se restituye al plasma.

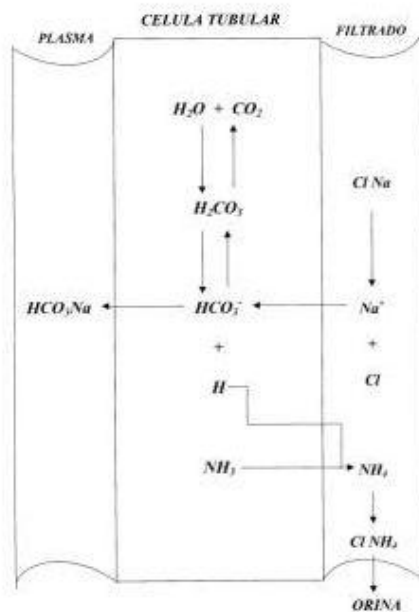


**3. Excreción del Amoníaco en el tubo contorneado distal.** El  $H^+$  se une a amoníaco  $NH_3$  para formar amonio  $NH_4^+$ , mismo que uniéndose a Cl forma cloruro de amonio  $CINH_4$  que se elimina por orina.

Del mismo modo que en los dos casos anteriores cada  $H^+$  eliminado se intercambia por un  $Na^+$  que se une a ion bicarbonato para conformar bicarbonato de sodio que pasa al plasma. Se presenta en el siguiente gráfico.

El  $NH_3$  proviene de la desaminación del aminoácido glutamina por acción de la glutaminasa renal.

Como se ve el riñón juega un papel crucial en la eliminación de los  $H^+$  provenientes del metabolismo y en la conservación del Na para garantizar cuantías apropiadas de bicarbonato en el plasma, cosa esencial para mantener el pH dentro de límites normales.



### TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE

Diversas situaciones patológicas pueden producir alteraciones en la concentración de hidrogeniones lo que provocará un desequilibrio ácido base: acidosis o alcalosis.

Cuando ocurre un trastorno ácido-base, diversos mecanismos fisiológicos intentan regresar a la normalidad el pH. Un primer mecanismo está dado por buffers extracelulares, incluidos el bicarbonato y las proteínas séricas. El poder amortiguador extracelular radica primariamente en el sistema bicarbonato-ácido carbónico, cuya relación 20/1 garantiza mantener el pH en niveles normales. Las proteínas intracelulares, los fosfatos y la hemoglobina también proveen amortiguamiento pero a una tasa lenta, requiriendo varias horas para alcanzar su máxima capacidad. Un importante mecanismo amortiguador constituye el intercambio de hidrogeniones con los iones potasio intracelular. Un aspecto importante de este proceso es la compensación secundaria dada por pulmones y riñones. La compensación secundaria pulmonar para un trastorno metabólico comienza a los pocos minutos y se completa en 12 a 24 horas. La compensación secundaria renal para un trastorno respiratorio comienza al cabo de algunas horas y necesita 2 a 5 días para completarse.

Los trastornos ácido base pueden ser respiratorios o metabólicos. Cuando el evento primario es la desviación del rango normal del bicarbonato sérico la alteración resultante es un trastorno metabólico (alcalosis o acidosis metabólica). Cuando el evento primario es la alteración en la concentración del  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (expresado a través del  $\text{CO}_2$ ), el resultado es un trastorno respiratorio (alcalosis o acidosis respiratoria). Si el exceso o el déficit de hidrogeniones causantes del desequilibrio ácido base conlleva una alteración del pH sanguíneo se dice que es un trastorno ácido-base descompensado (acidosis descompensada, alcalosis descompensada).

Si, frente a un exceso o un déficit de hidrogeniones, el organismo ha puesto en marcha los mecanismos de amortiguación necesarios para que la relación bicarbonato/ácido carbónico vuelva a su relación normal de 20/1, y el pH sanguíneo ha vuelto a valores normales pero persiste el exceso o el déficit de hidrogeniones, se habla de un trastorno ácido base compensado (acidosis compensada, alcalosis compensada).

Si el pH es alterado sólo por un cambio primario se denomina trastorno ácido-base simple, (ej. Acidosis metabólica en un niño con diarrea o alcalosis metabólica en un niño con vómito). Cuando hay combinación de trastornos simples estamos frente a un trastorno ácido-base mixto (ej. alcalosis respiratoria y acidosis metabólica en un paciente con intoxicación por salicilatos).

### ACIDOSIS RESPIRATORIA

Se define como un pH sérico menor de 7.35 debido primariamente al aumento del  $\text{CO}_2$  sérico.

La retención de  $\text{CO}_2$  puede deberse a hipoventilación pulmonar debida a causas pulmonares: neumonía, neumotórax, trauma torácico, inhalación de humo; obstrucción de la vía aérea: aspiración de cuerpo extraño, broncoespasmo, croup, epiglotitis o desórdenes neuromusculares, como la injuria de columna espinal, botulismo, intoxicaciones, síndrome de Guillán-Barré, etc.



La retención pulmonar de  $\text{CO}_2$  incrementa sus valores séricos lo que obliga a que se una con agua para formar ácido carbónico el cual rápidamente se ioniza en  $\text{H}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$  aumentando de este modo los hidrogeniones sanguíneos, lo que determina la acidosis.

Las principales manifestaciones clínicas se dan en el área neurológica pudiendo existir estupor, obnubilación, convulsiones o coma franco.

Sangre: pH disminuido,  $\text{pCO}_2$  aumentada, bicarbonato normal o aumentado.

#### **ALCALOSIS RESPIRATORIA**

Se define como un pH superior a 7.45, originada en disminución del  $\text{CO}_2$  puede deberse a hiperventilación debida a estimulación central: ansiedad, trauma cefálico, intoxicación por salicilatos, fiebre, síndrome de Reye, o a estimulación periférica: enfermedades pulmonares, hiperventilación mecánica.

A más de la sintomatología respiratoria puede encontrarse taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca) parestesias circumbucales y digitales, espasmo carpopedal, también puede existir mareo, náuseas y vómito.

En sangre: pH aumentado,  $\text{pCO}_2$  disminuido, bicarbonato normal o disminuido.

#### **ACIDOSIS METABOLICA**

Es una disminución del pH a niveles menores de 7.35 que tiene como causa básica la disminución del bicarbonato sérico.

La disminución del bicarbonato sérico puede deberse a pérdida de  $-\text{HCO}_3$  en los fluidos corporales como en el caso de diarrea o

enfermedades renales con capacidad alterada para reabsorber bicarbonato o a la presencia de ácidos fuertes que son amortiguados por el bicarbonato, como en el caso de cetoacidosis diabética.

Hay aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la irritabilidad muscular, piel fría y húmeda, palidez y signos propios de la enfermedad que causa la acidosis.

En sangre: pH disminuido,  $\text{CO}_2$ : disminuido, bicarbonato bajo.

#### **ALCALOSIS METABOLICA**

Se define como un pH sérico mayor de 7.45 debido primariamente a un incremento en el bicarbonato plasmático.

El incremento del bicarbonato puede deberse a vómitos excesivos o drenaje gástrico, situaciones que provocan pérdidas gástricas de cloro y su consecuente disminución sérica, lo que determina un aumento del bicarbonato para mantener la constancia aniónica del LEC. Situaciones parecidas pueden producirse en el caso de utilización de diuréticos o fibrosis quística que determina pérdidas renales de cloro mayores que las de bicarbonato.

Hay disminución de la frecuencia respiratoria, debilidad muscular, hiporreflexia, apatía, confusión.

En sangre: pH aumentado,  $\text{CO}_2$  aumentado, bicarbonato aumentado.

En resumen, los trastornos metabólicos y respiratorios del equilibrio ácido básico giran alrededor de las variaciones del anhídrido carbónico y del ión bicarbonato, según se observa a continuación.

*Análisis práctico de las alteraciones del pH sanguíneo y su interpretación.*

Relación	<b>ACIDOSIS</b>	<b>ALCALOSIS</b>	
20	HCO <sub>3</sub> Disminuido	HCO <sub>3</sub> Aumentado	METABOLICA
1	CO <sub>2</sub> Aumentado	CO <sub>2</sub> Disminuido	RESPIRATORIA



## CAPITULO IX

# VITAMINAS

### INTRODUCCION

En 1911, *Funk* aisló un compuesto cristalino de un material producido al pulir el arroz, el cual resultó efectivo para el tratamiento de la *polineuritis* de las palomas. Con este antecedente se denominó vitamina a este compuesto, por cuanto era de necesidad vital y porque químicamente se trataba de una *amina*.

En la actualidad se denomina vitamina a un grupo de compuestos químicos biológicamente esenciales y que no pueden ser sintetizados por la mayoría de los animales.

### CLASIFICACION

Las vitaminas se clasifican en dos grupos principales que se diferencian por su solubilidad: hidrosolubles y liposolubles.

Las *vitaminas liposolubles* que son esenciales para la nutrición humana son la A, D, E y K; las *vitaminas hidrosolubles* son aquellas que pertenecen al complejo B y la Vitamina C. En la actualidad, las vitaminas han cambiado de denominación y se los denomina con un nombre genérico, que es básicamente su composición química, dejando de lado su denominación por letras, que generalmente se debe al orden de su descubrimiento.

## VITAMINAS LIPOSOLUBLES

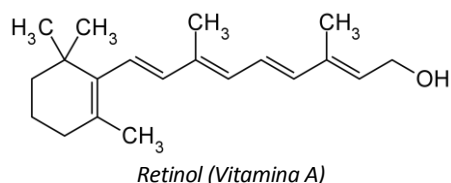
### RETINOL (Vitamina A)

El retinol es conocido también como vitamina A. Es soluble en grasas y solventes de grasas. El retinol se encuentra disponible en forma de vitamina A y también en forma de provitamina (*carotenos*).

#### 1. Estructura

La vitamina A es un alcohol primario, con una larga cadena que incluye un núcleo *beta-ionona*.

Su fórmula empírica es:  $C_{20}H_{29}OH$ .



El *beta-caroteno*, que es la provitamina más efectiva, tiene dos anillos y ningún grupo alcohol. Los carotenos son activos como precursores de vitamina A, solo después de la conversión en retinol, proceso que sucede en la mucosa intestinal y en el hígado.

Al retinol, se le denomina también vitamina A1 o *transretinol*, existiendo la vitamina A2 o 3-dehidrorretinol. La actividad fisiológica de las dos, parece ser idéntica.

#### 2. Metabolismo

El retinol de la dieta es absorbido a nivel de la mucosa del intestino delgado, luego de sufrir un proceso de hidrólisis por acción de las enzimas esterasas pancreáticas. Esta acción es favorecida gracias a la presencia de sales biliares y su ingreso se produce por un mecanismo de transporte activo. Una vez en la circulación se incorpora a los quilomicrones, para luego ser excretado a la linfa y vuelto a la circulación general por el conducto torácico.

La vitamina A es almacenada a nivel hepático (90 %) en forma de ésteres y es redistribuido a los diversos órganos por el plasma, formando un complejo con una proteína. Esta proteína que transporta el retinol se denomina *Proteína Fijadora del Retinol* (Retinol Binding Protein: RBP). Es una alfa-1-globulina, que tiene un peso molecular de 21000 daltons, y que es sintetizada a nivel hepático. Los carotenoides son transportados con las lipoproteínas que acarrean las diversas fracciones de los lípidos. La vitamina A es eliminada en la bilis y en la orina.

Tanto el retinol, como los carotenos no atraviesan fácilmente la barrera placentaria, por lo que el déficit en los recién nacidos es muy frecuente. Ventajosamente la leche materna posee buenas cantidades para cubrir las necesidades del lactante.

### 3. Funciones

La vitamina A tiene varias funciones, entre las cuáles podemos citar:

#### 3.1. Mecanismo de la Visión:

El retinol que se encuentra en la retina en forma de aldehído (retinal) se combina a una proteína, la Opsina, para formar la rodopsina, que constituye la púrpura visual de los bastones, que son los encargados de la visión en caso de existir débil intensidad luminosa.

#### 3.2. Tejidos Epiteliales:

El buen aporte de retinol es indispensable para el mantenimiento de la integridad de los *epitelios* (piel y mucosas), gracias al buen número de células que producen mucus las cuales son reemplazadas por células que producen queratina en caso de existir una disminución de la tasa de retinol. El retinol también interviene en la síntesis de *mucopolisacáridos*; por ello, las lesiones del epitelio, existiendo una carencia de vitamina A, podría ser un factor que favorece el desarrollo de *cánceres epiteliales*.

#### 3.3. Síntesis Hormonal:

El retinol interviene en la síntesis de diversos esteroides, en particular de la *progesterona* (función importante en pacientes con embarazo inicial).

#### 3.4. Procesos de Desintoxicación:

Se ha constatado en animales, que una disminución de las reservas hepáticas del retinol coincide con una disminución de la tasa de citocromo P450, que induce a pensar que la vitamina A interviene en la síntesis de enzimas microsómicas, como el *Citocromo P450*, que participan en los procesos de desintoxicación.

#### 3.5. Respuesta Inmunitaria:

Trabajos experimentales han puesto en evidencia que numerosos aspectos de la respuesta inmunitaria están deprimidos en los animales carenciados de vitamina A, como la

disminución de los lisosomas de los leucocitos, disminución de los linfocitos T, reducción de la actividad fagocitaria y bactericida de los leucocitos, etc.

#### 3.6. Anemia:

Estudios experimentales permiten poner en evidencia, que la disminución o carencia de vitamina A pueden conducir a un cuadro clínico de anemia, debido a una falta de movilización del hierro de reserva, que produce una disminución concomitante del hierro que llega a la médula ósea.

### 4. Fuentes Alimentarias

En la alimentación ingresa el retinol en forma de ésteres y de provitaminas. Las principales fuentes de retinol son los productos de origen animal, como el aceite de hígado y el hígado, leche, huevos, etc. Los beta-carotenos, o provitaminas se encuentran esencialmente en los vegetales (zanahoria cruda, frejol fresco, etc.).

### 5. Estabilidad

El retinol es sensible a la oxidación, la luz y el calor. El beta-caroteno es parcialmente llevado en el agua de cocción. Se estima que la destrucción es inferior al 20 % durante la cocción de los alimentos.

### 6. Aportes Diarios Recomendados (UI)

Lactante	400
Niños (1 - 9 años)	1300 - 2000
Adolescentes: Hombre	3330
Mujer	2670
Adulto: Hombre	3330
Mujer	2670
Mujer Embarazada	4000
Mujer en Lactancia	4670
Ancianos	3330

-----  
 1 ug = 1 E.R. (Equivalente Retinol)

1 ug Retinol = 3.33 UI  
 -----

### 7. Valores Normales

- Retinol Plasmático: 200 - 500 ug/litro
- Retinol Hepático: 20 ug/g de Hígado
- RBP: 3 - 6 mg/100 ml

## 8. Carencia

Durante la carencia se puede distinguir:

### a. Signos Clínicos

Córnea: Xeroftalmía, atrofia de la conjuntiva bulbar y la mancha de Bitot.

Retina: Hemeralopía.

Piel: Seca, atrofia sebácea, hiperqueratosis, atrofia mucosa.

Restricción del desarrollo ponderal

Obstétricos: Amenaza de Aborto - Aborto

### b. Signos Biológicos

Retinol plasmático menor de 100 ug/litro y retinol hepático menor a 5 ug/g de hígado (realizado por biopsia).

## 9. Sobredosis

Se presentan con dosis 20 a 50 veces superiores a los aportes diarios recomendados. En estos casos se puede distinguir:

a) Manifestaciones agudas: hipertensión intracraneana (en los niños), cefaleas, náuseas, vómitos y vértigos.

b) Manifestaciones crónicas: astenia, irritación, diplopía, hiperostosis, dolores articulares y cirrosis.

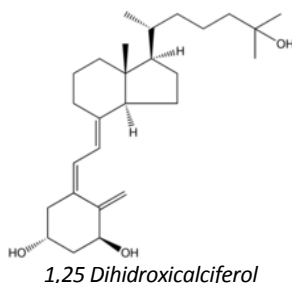
c) Durante el embarazo: graves efectos teratogénicos.

## CALCIFEROL (Vitamina D)

Denominada también vitamina D o vitamina *antirraquítica*, es una sustancia blanca, cristalina, soluble en grasas y solventes en grasa. Es un derivado de los esteroides.

### 1. Estructura

Se conoce de la existencia de por lo menos diez compuestos diferentes con propiedades antirraquíticas, pero solo dos son de gran importancia.



La vitamina D2 o *ergocalciferol* que es de origen vegetal y la vitamina D3 o *colecalfiferol*, que es de origen animal.

Estas dos vitaminas derivan del núcleo *ciclo pentano perhidrofenantreno*, teniendo la misma estructura, con excepción de la cadena lateral. En la naturaleza estas vitaminas se encuentran como ésteres.

### 2. Metabolismo

El calciferol que se encuentra a nivel sanguíneo tiene un doble origen:

a) *Alimentario*: que corresponde al ergocalciferol (D2), que no puede ser sintetizado por el humano y el colescalfiferol o vitamina D3.

b) *Endógeno*: El colescalfiferol o vitamina D3, que es sintetizada en las capas basales y mucosas de la epidermis a partir del delta-7-colesterol, por la influencia de los rayos ultravioletas.

El calciferol que ingresa en la dieta se incorpora a las sales biliares, para luego ser absorbido a nivel del yeyuno. Ingresa a la circulación general por la vía linfática. El calciferol circula en la sangre ligado a proteínas. Esta vitamina debe ser transformada a metabolitos activos, mediante un proceso de hidroxilación a nivel del carbono 25, que se realiza en el Hígado; posteriormente se produce una nueva hidroxilación en el Carbono 1, a nivel renal. Se forma así el *1,25 dihidroxicalciferol* (1,25 (OH)<sub>2</sub> D3), que es el metabolito activo de la vitamina D3.

La vitamina D se almacena a nivel hepático, tejido adiposo y músculos. Existe un ciclo enterohepático y es eliminada por vía fecal en la bilis.

### 3. Funciones

La vitamina D tiene un rol fundamental en el metabolismo del calcio y del fósforo. Todas sus acciones (intestinales, óseas y renales) tienen como finalidad aumentar el "pool" fosfocálcico disponible para la mineralización de los huesos. Sus funciones metabólicas principales son:

- Inducir la síntesis de proteína transportadora de calcio en las células de la mucosa intestinal.
- Absorción intestinal y renal del fosfato.
- Movilización de calcio (y fosfato) a nivel óseo.

La transformación de la vitamina D en metabolito activo es aparentemente estimulada por la hormona paratiroidea como respuesta a una disminución del nivel plasmático del calcio.

#### 4. Estabilidad

La vitamina D es sensible a la luz, oxidantes, ácidos, bases y al calor. Se admite que se pierde porcentajes inferiores al 20 % durante la cocción de los alimentos.

#### 5. Aportes Diarios Recomendados (UI)

Lactante	400
Niños (1 - 12 años)	400 - 600
Adolescentes	400
Adultos	400
Mujer Embarazada	600
Mujer en Lactancia	600
Ancianos	400

-----  
1 UI = 0.025 ug de Vitamina D2 o D3.

#### 6. Valores Normales

Plasma: 10 - 60 ug/litro de 25 Hidroxi D3

#### 7. Carencia

La deficiencia de Vitamina D produce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

##### a) Signos Clínicos:

- Dolores y deformaciones óseas
- Debilidad muscular, perturbaciones de la marcha y tetania

##### b) Signos Radiológicos:

- Deformaciones óseas
- Defecto de mineralización ósea, desdoblamiento del periostio y alargamiento metafisario en los niños.

##### c) Signos Biológicos:

- Hipo o normocalcemia, hipofosfatemia
- Elevación de la fosfatasa alcalina
- Hipocalciuria, hiperaminoaciduria
- Anemia hipocrómica
- Tasa plasmática de 25 (OH)D3 menor a 10 ug/litro.

#### 8. Sobredosis

En caso de administración repetida de dosis altas es posible la producción de hipervitaminosis. En estos casos se puede encontrar hiper-

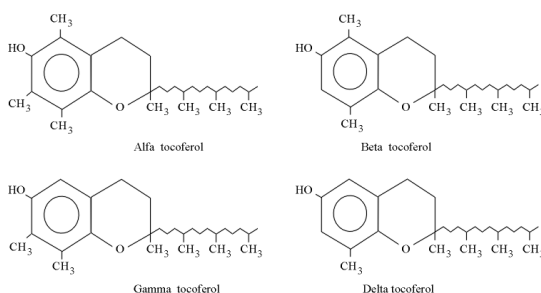
calcemia, hiper calciuria, hiperfosfaturia, náusea, vómitos, dolores musculares y óseos, así como calcificaciones.

#### TOCOFEROL (Vitamina E)

El *tocopherol* se denomina también Vitamina E, vitamina *antiestérol* o factor de la fertilidad. La vitamina E es un aceite liviano, de color amarillo, liposoluble.

#### 1. Estructura

Existen diferentes tocoferoles, siendo el más potente en actividad biológica el alfa-tocopherol, que está constituido por un núcleo hidroxicromona, al cual se encuentra ligada una cadena fitil enteramente saturada.



*Tocopherol*

#### 2. Metabolismo

El tocoferol ingresa en la dieta en forma de ésteres, que son hidrolizados en el intestino, para luego ser absorbido en presencia de sales biliares. Se incorpora a los quilomicrones y regresa a la circulación general por el conducto linfático. En el plasma la vitamina E circula ligada a las lipoproteínas LDL y HDL. Se almacena a nivel del tejido adiposo y del hígado, siendo eliminada la mayor parte por la bilis y un poco por la orina.

#### 3. Funciones

La vitamina E tiene una acción *antioxidante*, que permite mantener la estabilidad de los lípidos de membrana. Su mecanismo de acción, no delimitado perfectamente, sería el actuar junto a la glutatión peroxidasa, catalasa y superoxidasa desmutasa (Hemocupreína), para proveer una línea de defensa contra moléculas peroxidantes, tales como peroxidasa, superoxidasa y moléculas libres afines.

La vitamina E tiene también una acción *antihemolítica* y *antiagregante*.

#### 4. Fuentes Alimentarias

Los tocoferoles están ampliamente distribuidos en la alimentación, pero la actividad de la vitamina E está en función de la proporción de alfa-tocoferol, debido a que los tocoferoles beta, gamma y delta tienen una actividad considerablemente menor. Son buenas fuentes de vitamina E los aceites y margarinas, frutas oleaginosas y gérmenes de cereales.

#### 5. Estabilidad

Los tocoferoles son destruidos por el oxígeno y los oxidantes. Son sensibles a la luz, siendo más estables bajo la forma de ésteres. Las pérdidas no pasan del 20 % durante la cocción de los alimentos.

#### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante	3
Niños (1 - 12 años)	5 - 15
Adolescentes	12 - 15
Adultos	12 - 15
Mujer Embarazada	15
Mujer en Lactancia	15
Ancianos	12 - 15

-----  
1 UI = 1 mg de acetato de alfa-tocoferol

#### 7. Valores Normales

alfa-tocoferol Plasmático: 7 - 15 mg/litro

#### 8. Carencia

##### a) Signos Clínicos:

- Anemia Hemolítica
- Síndrome Neurodegenerativo: polineuropatía, alteraciones del sistema nervioso central y retinopatía.

##### b) Signos Biológicos:

- Disminución de la tasa plasmática de alfa-tocoferol menor a 5 mg/litro.

Los efectos de la deficiencia de vitamina E varía ampliamente en diferentes especies animales, pero siempre los principales efectos se encuentran sobre el sistema reproductor, tejido muscular, sistema nervioso y eritrocitos.

En la rata, se produce el daño del sistema reproductor, debido a una degeneración del epitelio germinal, tanto en machos y hembras.

La deficiencia de vitamina E en el humano, puede producir anemia hemolítica, debido a la falta de protección de los ácidos grasos no saturados que se encuentran en la membrana celular del eritrocito, de la destrucción oxidativa.

#### 9. Sobredosis

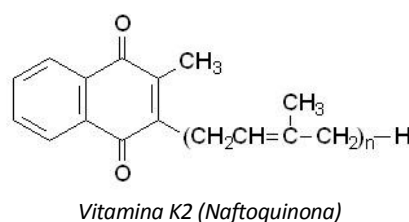
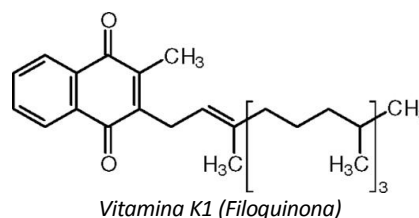
La vitamina E tiene muy buena tolerancia, pero en casos de hipervitaminosis por sobredosificación se produce potencialización de los efectos antivitaminas K.

#### NAFTOQUINONA (Vitamina K)

Se denomina también vitamina K y es una sustancia liposoluble. Existen dos formas de vitamina K de origen natural: La vitamina K1 o *Filoquinona* y la vitamina K2 o *Menaquinona*.

##### 1. Estructura

La vitamina K1 tiene un radical fitilo en la posición 3 (que existe en las plantas) y la vitamina K2 un radical difarnesilo que ocurre como producto de las bacterias intestinales, al igual que en tejidos animales.



La forma más común de vitamina K tiene 7 unidades de *isoprenilo* en su cadena lateral. Estas dos vitaminas naturales presentan la misma actividad.

Existen también productos sintéticos con estructuras similares, algunos hidrosolubles, pero solo uno de ellos es más potente que la vitamina K1. Este compuesto se denomina 2 metil 1,4 naftoquinona, llamado también *mena-*



*diona*, que es soluble en aceite, poco en el agua y estable en el aire. Su ester difosfatado es hidrosoluble y de amplio uso en la clínica médica.

## 2. Metabolismo

La vitamina K presente en la sangre tiene doble origen:

- a) Alimentario, y
- b) Endógeno: obtenido por la síntesis de la flora bacteriana intestinal.

La vitamina K es absorbida en presencia de sales biliares a nivel del intestino delgado por un proceso de transporte activo. Una vez en la circulación se une a las lipoproteínas para su transporte, siendo almacenada a nivel hepático, pero estas reservas duran poco tiempo (8 días). La vitamina K es eliminada por las sales biliares y la orina bajo la forma metabólica de sus derivados.

## 3. Funciones

La vitamina K es indispensable para la activación a nivel hepático de los factores de coagulación: II, VII, IX y X. Es esencial para la transformación de residuos seleccionados de ácido glutámico en residuos de *ácido gamma carboxi glutámico*, después de completar la síntesis de la proteína precursora, con el objeto de formar sitios de fijación de calcio.

La vitamina K no forma parte de la molécula de protrombina (Factor II), pero afecta su actividad.

En los recién nacidos el valor de protrombina es bajo, el cual continúa disminuyendo y alcanza los niveles mínimos al tercer día. Este efecto se debe a la ausencia de vitamina K, porque es probable que esta vitamina pase de la madre al feto con gran dificultad a través de la barrera placentaria, especialmente al final del embarazo y también porque el intestino del recién nacido no posee la flora bacteriana intestinal para sintetizar la vitamina.

## 4. Fuentes Alimentarias

La vitamina K está ampliamente expandida en la naturaleza. Los vegetales verdes y el hígado contienen cantidades importantes de la vitamina.

## 5. Estabilidad

La vitamina es sensible a la luz, oxidantes y medios básicos. No se conoce exactamente su estabilidad en las preparaciones de alimentos.

## 6. Aportes Diarios Recomendados (ug)

Lactante	12
Niños (1 - 13 años)	15 - 100
Adolescentes	50 - 100
Adultos	70 - 140
Mujer Embarazada	70 - 140
Mujer en Lactancia	70 - 140
Ancianos	70 - 140

Los niveles inferiores de los indicados se basan en la presunción de que casi la mitad del requerimiento de 2 ug/Kg de peso corporal es proporcionado por la síntesis bacteriana intestinal y la otra mitad por la dieta.

## 7. Valores Normales

- Vitamina K Plasmática: 4 - 10 ug/litro
- Tiempo de Quick: 11-13 seg
- Tasa de Protrombina: 100 %
- Factores II, VII + X, IX: 100 %

## 8. Carencia

a) *Signos Clínicos:*

- Presencia de hemorragias

b) *Signos Biológicos:*

- Disminución de la tasa plasmática
- Alargamiento del Tiempo de Quick: mayor a 13 segundos
- Abatimiento del tiempo de Protrombina: menor a 20 % existe riesgo de hemorragia.
- Abatimiento de la tasa de los factores II, VII + X, IX (factor V normal)

## 9. Sobredosis

La vitamina K tiene muy buena tolerancia, sin embargo un estado de sobredosis puede conllevar un estado refractario a los anticoagulantes orales.

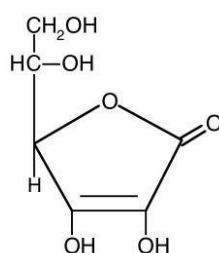
## VITAMINAS HIDROSOLUBLES

### ACIDO ASCORBICO (Vitamina C)

Denominado también vitamina C, es soluble en agua, e insoluble en grasa y aceite.

#### 1. Estructura

La estructura química del *ácido ascórbico* se parece a la de un monosacárido de 6 carbonos. Está constituido de un ciclo lactona que lleva una función cetona, una función enediol y dos funciones alcohol. Por oxidación se obtienen el ácido dehidroascórbico, que tiene la misma actividad metabólica.



*Acido Ascórbico*

Los dos ácidos son derivados lactónicos del 2,3 *ácido dicetogulónico*.

El ácido L-ascórbico predomina en el plasma y probablemente en los tejidos, en una relación aproximada de 15:1. Si el ácido dehidroascórbico se hidrata se convierte en el ácido 2,3 dicetogulónico, el cual es biológicamente inactivo y no puede volver a transformarse en ninguna de las dos formas activas.

#### 2. Metabolismo

La vitamina C que ingresa en la alimentación es absorbida a nivel del íleon proximal por un sistema de transporte activo. Su transporte en la sangre no es conocido, pero se piensa que los leucocitos tendrían algún papel. Se difunde por todos los tejidos, pero su repartición no es uniforme. No se puede hablar de la existencia de un órgano de almacenamiento, pero existen ciertos órganos en donde el almacenamiento de vitamina C es más importante, como la hipófisis, glándula suprarrenal e hígado. Se piensa que los leucocitos jugarían un rol de transporte y de almacenamiento. El ácido ascórbico es eliminado en la orina en forma de metabolitos.

#### 3. Funciones

El ácido ascórbico juega un papel importante en varias reacciones de *oxido-reducción*. Su propiedad reductora y su capacidad de captar los radicales libres parece ser los fundamentos de sus funciones biológicas. Pero, es evidente que la función principal del ácido ascórbico es intervenir en la formación del colágeno tisular o cemento intercelular. Efectivamente el ácido ascórbico es esencial para la actividad de las *enzimas prolina-hidroxilasa* y *lisil-oxidas*, que catalizan la conversión de prolina a hidroxiprolina y de lisina a hidroxilisina. Estos aminoácidos una vez hidroxilados son vitales para mantener la estructura terciaria del *colágeno*.

También el ácido ascórbico interviene en el metabolismo del aminoácido tirosina, protegiendo la enzima que oxida el ácido p-hidroxifenilpirúvico, que es un producto metabólico de la tirosina.

El ácido ascórbico participa en la conversión del ácido fólico en su forma fisiológicamente activa: ácido tetrahidrofólico. Igual es necesaria la presencia del ácido ascórbico para que se produzca la hidroxilación del colesterol para su transformación en ácido cólico. En la misma forma parece actuar como regulador del metabolismo del colesterol, especialmente en las glándulas suprarrenales.

Finalmente, la vitamina C ayuda en la absorción de hierro a nivel del tubo digestivo (disminuyendo el pH gástrico), especialmente en casos de anemia nutricional ferropriva.

#### 4. Fuentes Alimentarias

La vitamina C está ampliamente expandida en la naturaleza. Todos los vegetales la contienen en cantidades variables. Se encuentra igualmente en las carnes, pescados y la leche, pero en débil cantidad. Las frutas cítricas y los tomates son las mejores fuentes comestibles de vitamina C.

#### 5. Estabilidad

Esta vitamina es la más frágil de todas. Es sensible a la oxidación, calor y luz. Su degradación puede llegar al 90 - 100 % durante la

cocción.

**6. Aportes Diarios Recomendados (mg)**

Lactante	35
Niños (1 - 12 años)	35 - 60
Adolescentes	60 - 100
Adultos	60 - 100
Mujer Embarazada	80 - 100
Mujer en Lactancia	80 - 100
Ancianos	60 - 100

**7. Valores Normales**

Vitamina C plasmática: 8 - 14 mg/litro

**8. Carencia**

**a) Signos Clínicos:**

1. Escorbuto: enfermedad caracterizada por edemas distales, foliculitis y hemorragias cutáneo-mucosas (encías, tubo digestivo y tejidos subperiósticos)
2. Escorbuto Infantil: también llamado Enfermedad de Barlow
3. En los estados marginales de carencia se produce: astenia, anorexia, dolores musculares, diarrea y taquicardia.
4. Durante el embarazo: Ruptura prematura de membranas.

**b) Signos Biológicos:**

- Disminución de la tasa plasmática menor a 2.5 mg/litro, y luego de la tasa a nivel de los leucocitos.

**9. Sobredosis**

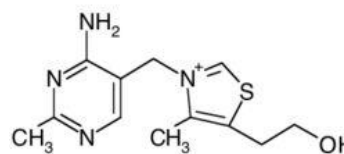
La vitamina C tiene muy buena tolerancia, y no existe hipervitaminosis por el ácido ascórbico.

**TIAMINA (Vitamina B1)**

Se le denomina también vitamina B1, aneurina, factor antineurítico o antiberiberi. Es un compuesto blanco cristalino, soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol etílico, pero insoluble en éter y cloroformo.

**1. Estructura**

La tiamina tiene un *núcleo pirimidínico* y un *núcleo tiazol* ligados por un puente metileno. Para ser activa, la vitamina debe ser fosforilada y transformada a pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa.



Tiamina

**2. Metabolismo**

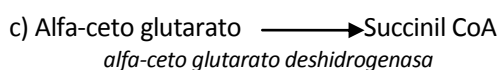
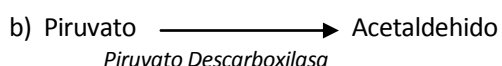
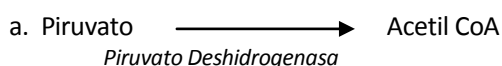
La vitamina B1 es absorbida a nivel del duodeno y del intestino delgado proximal según un mecanismo de transporte activo saturable. En caso de existir fuertes concentraciones de tiamina en los alimentos, se produce un mecanismo de difusión pasiva.

La tiamina es transportada por la vena porta hasta el hígado, lugar en el cual es transformada a su forma biológicamente activa: pirofosfato de tiamina. En la sangre la tiamina se encuentra bajo su forma fosforilada (glóbulos rojos y leucocitos) y bajo su forma libre. La tiamina difunde por todos los tejidos.

Las reservas tisulares son mínimas y son dependientes del aporte alimentario diario en cantidades suficientes. La tiamina es eliminada en forma de metabolitos por vía renal.

**3. Funciones**

El *pirofosfato de tiamina*, su forma activa, es formado a expensas del ATP a nivel hepático y en menor proporción en el músculo, cerebro, corazón y reticulocitos. El pirofosfato de tiamina es un cofactor que participa en complejos enzimáticos encargados de deshidrogenar los alfa ceto ácidos, junto a la enzima transquelatasa. Esta coenzima participa en las siguientes reacciones enzimáticas:



Además interviene en la descarboxilación oxida-

tiva de alfa-ceto ácidos derivados de la leucina, isoleucina, valina, treonina y serina.

En conclusión, su forma activa es fundamental para el metabolismo de los hidratos de carbono y necesaria para el buen funcionamiento de los sistemas nerviosos y musculares (incluido el sistema cardiovascular). Bajo la forma de trifosfato de tiamina, tendría un rol de neurotransmisor.

#### 4. Fuentes Alimentarias

La vitamina B1 está presente en casi todos los tejidos animales y vegetales, pero en débil cantidad. Sin embargo, los alimentos con mayor contenido de tiamina son los cereales enteros, carne de cerdo magra, corazón y riñón. Pero, la totalidad de alimentos consumidos, permite cubrir las necesidades del organismo.

#### 5. Estabilidad

Es relativamente estable al calor seco hasta los 100 grados centígrados y estable en presencia de ácidos y de oxidantes. Sensible a la luz, humedad, bases y el calor. Existe una pérdida importante en el agua de cocción de los alimentos por el hecho de la solubilidad y termolabilidad de la vitamina B1.

#### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante	0.3 - 0.4
Niños (1 - 12 años)	0.7 - 1.2
Adolescentes	1.3 - 1.5
Adultos	1.3 - 1.5
Mujer Embarazada	1.8
Mujer en Lactancia	1.8
Ancianos	1.3 - 1.5

#### 7. Valores Normales (ng/litro)

- Tiamina Libre (sangre total): 12
- Tiamina Fosforilada (sangre total): 35
- Tiamina Total (sangre total): 47
- Tiamina Urinaria: 1 mg/24 horas

#### 8. Carencia

a) *Signos Clínicos:* Produce la entidad clínica denominada Beri-beri, caracterizada por:

- Alteraciones del estado general e irritabilidad
- Anorexia y pérdida de peso
- Polineuritis, bradicardia y cardiomegalia
- Oftalmoplejía y edema

b) *Signos biológicos:*

- Disminución de las tasas sanguíneas de vitamina B1
- Disminución de la excreción urinaria (menor a 50 ug/24 horas)
- Disminución de la actividad de la transacetilasa eritrocitaria.

#### 9. Sobredosis

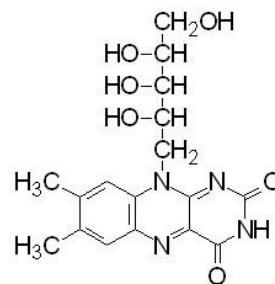
No se ha observado en el hombre signos de hipervitaminosis debidos a un aporte excesivo.

#### RIBOFLAVINA (Vitamina B2)

Se denomina también vitamina B2. Es un compuesto hidrosoluble, cristalino, de color amarillo naranja.

##### 1. Estructura

La *Riboflavina* resulta de la combinación de una flavina (isolazina) y de una ribosa.



Riboflavina

Ella es la precursora de 2 coenzimas: la FMN (*flavin mononucleótido*) y el FAD (*flavin adenin dinucleótido*) que juegan un rol importante en numerosas reacciones bioquímicas.

##### 2. Metabolismo

La Riboflavina que ingresa en la alimentación se absorbe en la parte alta del tubo digestivo según un mecanismo saturable. En el interior de la célula intestinal la riboflavina es fosforilada y transformada en FMN (flavin mononucleótido), el cual es posteriormente transportado hasta el hígado por la circulación portal, en donde es almacenado, pero sus reservas son poco importantes y de difícil movilización. A nivel de los tejidos, el FMN es convertido en FAD, el cual se liga a las flavoproteínas específicas y desempeñan el rol de coenzima. La excreción principal se efectúa por vía urinaria en forma de riboflavina libre.

### 3. Funciones

La flavina participa como *coenzima* en los sistemas de deshidrogenasas, oxidasas y mono-oxigenasas que catalizan reacciones de oxido-reducción. Las coenzimas de este tipo están fuertemente unidas a las proteínas (apoenzima), denominadas flavoproteínas.

Por lo tanto, el FMN y el FAD intervienen como grupo prostético de numerosas enzimas (*deshidrogenasas y oxidasas*). Ellas juegan un rol importante a nivel del catabolismo de ácidos grasos, aminoácidos, ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria.

### 4. Fuentes Alimentarias

La Riboflavina está ampliamente distribuida en la naturaleza, y la principal fuente está representada por los productos lácteos: leche, yogurth, quesos, etc. Otras buenas fuentes son las carnes, especialmente el hígado, riñón, pescado y huevos. Los cereales y legumbres también la poseen.

### 5. Estabilidad

La Riboflavina es bastante resistente al calor y a los oxidantes, sin embargo puede ser parcialmente perdida en el agua debido a su solubilidad. Es muy sensible a la luz, rayos ultravioletas y soluciones alcalinas.

### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante		0.4
Niños (1 - 12 años)		0.8 - 1.4
Adolescente:	Hombre	1.8
	Mujer	1.5
Adulto:	Hombre	1.8
	Mujer	1.5
Mujer Embarazada		1.8
Mujer en Lactancia		1.8
Ancianos		1.5 - 1.8

### 7. Valores Normales

- Riboflavina Eritrocitaria: > 15 ug/100 ml de células
- Riboflavina Urinaria: > 80 ug/g de creatinina

### 8. Carencia

#### a) Signos Clínicos:

No son específicos y se acompañan de signos debidos a otras carencias. Se puede citar:

- Queilosis y estomatitis

- Dermatitis seborréica, fotofobia e hiperpigmentación.
- Hipervascularización conjuntival

#### b) Signos Biológicos:

El dosaje plasmático de la vitamina B2 no tiene interés. Sin embargo se puede encontrar:

- Disminución del contenido eritrocitario: < 10 ug/100 ml de células (signo tardío)
- Disminución de la excreción urinaria: < 30 ug/g de creatinina.

### 9. Sobredosis

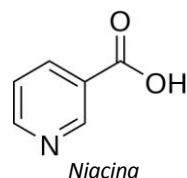
La Riboflavina tiene muy buena tolerancia. No se ha observado en el hombre manifestaciones de hipervitaminosis.

### NIACINA (Vitamina B3 o PP)

Se denomina también *vitamina PP* (pelagra prevención) o vitamina B3. El término Niacina se utiliza normalmente en sentido genérico para el *ácido nicotínico* y la *nicotinamida* (ácido y amida respectivamente). En estado puro el ácido nicotínico se presenta como cristales blancos y finos (en forma de agujas).

#### 1. Estructura

La vitamina PP es la precursora del NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) y del NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato).



#### 2. Metabolismo

La vitamina PP que ingresa en la alimentación es absorbida a lo largo de la pared intestinal siguiendo un mecanismo de transporte facilitado en casos de bajas concentraciones y por un mecanismo de difusión pasiva en caso de existir fuertes concentraciones. En la sangre la vitamina PP es casi totalmente incorporado al NAD y NADP de las células sanguíneas.

No existen propiamente reservas de la vitamina PP, pero existe una correlación significativa entre las concentraciones mas o menos elevadas de la vitamina en hígado y músculo y el grado de carencia. La eliminación de la

vitamina B3 se realiza por vía renal en forma de metabolitos (especialmente N-metil nicotinamida).

El *Triptófano* puede ser convertido en nicotinamida por los tejidos, siendo este un mecanismo para aumentar las reservas de esta vitamina, siempre y cuando la ingestión de vitamina B6 sea adecuada para el metabolismo de este aminoácido. En general se considera que 60 mg de triptófano produce 1 mg de nicotinamida en el hombre.

### 3. Funciones

La niacina existe en dos formas coenzimáticas: el NAD y NADP. La función principal de estas *coenzimas* consiste en ser cosubstratos en las reacciones biológicas de oxidación y reducción (en el sistema de transporte de electrones). Este proceso determina la transformación de la coenzima de su forma oxidada a su forma reducida.

Además, el derivado trifosforilado, NADP juega una importante función en el sistema microsómico de oxidación biológica y como NADPH (H+) interviene en varias reacciones de biosíntesis de ácidos grasos y varios esteroides.

### 4. Fuentes Alimentarias

La vitamina B3 está presente en la mayor parte de alimentos, excepto en aquellos con materias grasas. La carne, el pescado y los cereales contienen cantidades importantes.

### 5. Estabilidad

La vitamina PP es la menos frágil de todas las vitaminas hidrosolubles. Es estable en presencia de calor, luz, ácidos, bases y oxidantes, pero sensible en presencia de reductores. Durante la cocción de los alimentos, menos del 20 % del contenido vitamínico es destruido. Sus mayores pérdidas se deben a su solubilidad en el agua.

### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante	6
Niños (1 - 12 años)	9 - 14
Adolescentes	15 - 18
Adulto: Hombre	18
Mujer	15
Mujer Embarazada	20
Mujer en Lactancia	20

Ancianos

15 - 18

### 7. Valores Normales

N-metil nicotinamida urinaria: mayor a 2.5 mg/24 horas

Sobrecarga de Nicotinamida (50 a 200 mg): eliminación de 50 - 60 % de la dosis administrada en la orina de 24 horas.

### 8. Carencia

#### a) Signos Clínicos:

Su carencia produce una entidad clínica denominada pelagra que se caracteriza fundamentalmente por:

- astenia y dermatitis
- glositis y estomatitis
- diarrea y rectorragia
- delirio, alucinaciones, confusión mental y depresión.

#### b) Signos biológicos:

- Anemia hipocrómica
- Dosage de vitamina PP:

### 9. Sobredosis

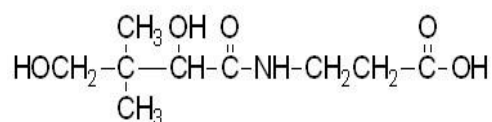
La vitamina B3 tiene muy buena tolerancia. No se han reportado casos de hipervitaminosis en el hombre.

### ACIDO PANTOTENICO (Vitamina B5)

También se denomina vitamina B5. Es un aceite amarillo viscoso, hidrosoluble.

#### 1. Estructura

El ácido pantoténico tiene una estructura lineal que resulta de la combinación de un derivado del *ácido butírico* (ácido pantoico) con la *beta-alanina*.



Acido Pantoténico

#### 2. Metabolismo

El ácido pantoténico que ingresa en la alimentación es absorbido a nivel de la mucosa intestinal por un mecanismo de transporte activo. En la

sangre circula unido a una proteína de transporte, pero la gran mayoría de la vitamina se encuentra bajo la forma de *coenzima A (CoA)* intracelular. Las reservas de ácido pantoténico y de CoA caminan paralelos, pero varían mucho según los tejidos y el estado nutricional. Sus concentraciones en el hígado y en el músculo están bajo control metabólico y hormonal. La eliminación se realiza por vía urinaria en forma de ácido pantoténico libre.

### 3. Funciones

La importancia de su función es el hecho de ser el constituyente esencial de la CoA, la cual representa la única forma funcional conocida de la vitamina.

En la forma de Acetil Co A es el centro de numerosas vías metabólicas: ciclo de Krebs, síntesis de ácidos grasos, cetogénesis y síntesis de colesterol.

En general podemos afirmar que los compuestos Acil CoA participan en cuatro tipos de reacciones:

- a) condensación de grupos acilo a un nucleósido.
- b) deshidrogenaciones y deshidrataciones.
- c) condensaciones del carbón del acilo con otro grupo.
- d) intercambio de grupos acilo.

En las reacciones en que interviene la *coenzima A*, la combinación del metabolito activado por la coenzima ocurre en el grupo sulfhidrilo (SH) del radical de panteteína, por medio de un enlace macroérgico.

### 4. Fuentes Alimentarias

El ácido pantoténico se encuentra en la mayor parte de los alimentos de origen animal y vegetal. Las fuentes más importantes están en el hígado, riñón, huevos, pescados, carne, repollo, colin flor, maní, etc.

### 5. Estabilidad

El ácido pantoténico es sensible al calor, bases y ácidos. Es estable en presencia de oxidantes y reductores. En la preparación de comidas las pérdidas son del orden del 20 - 40 %.

### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante	2
Niños (1 - 12 años)	3 - 10
Adolescentes	7 - 10
Adultos	7 - 10
Mujer Embarazada	7 - 10
Mujer en Lactancia	7 - 10
Ancianos	7 - 10

### 7. Valores Normales

Acido Pantoténico (sangre total): 1 - 2 mg/litro

**8. Carencia:** Son muy excepcionales.

a) *Signos Clínicos:*

- Astenia, náusea, vómito
- Cefaleas e hipotensión ortostática
- Duodenitis, úlceras gastroduodenales
- Alopecia, despigmentación, úlceras cutáneas, acroparestesia

b) *Signos Biológicos:*

- Disminución de la tasa sanguínea: < 1 mg/litro

### 9. Sobredosis

Existe muy buena tolerancia para el ácido pantoténico y no se ha reportado casos de hipervitaminosis por B5.

### PIRIDOXINA (Vitamina B6)

Se denomina también vitamina B6, es soluble en agua y alcohol, y ligeramente soluble en solventes de grasas.

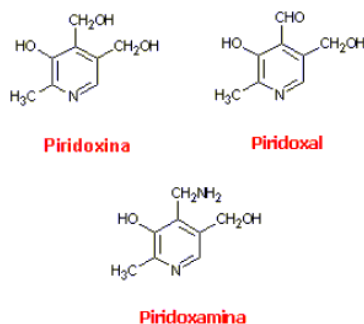
#### 1. Estructura

La vitamina B6 es un derivado de la *piridina*. Además de la piridoxina, existen dos derivados, un aldehído (*piridoxal*) y una amina (*piridoxamina*). Estos derivados se distinguen por un grupo radical. La piridoxina puede convertirse en estas dos formas, pero ellas no pueden transformarse en la vitamina B6.

#### 2. Metabolismo

La piridoxina que ingresa en la alimentación es absorbida por difusión pasiva a nivel del yeyuno. Transportada por la vena porta llega al hígado, sitio en el cual es transformada en la coenzima activa, el *fosfato de piridoxal*. Esta forma coenzimática se obtiene mediante una fosforilación en el grupo alcohol del carbono 5. Pequeñas cantidades de vitamina B6 son almacenadas en forma de fosfato de piridoxal

ligado a la glucógeno fosforilasa muscular. La piridoxina es eliminada por vía urinaria en forma de metabolitos, especialmente el ácido 4-piridóxico, que es cuantitativamente el producto de excreción más importante.



Piridoxina y sus metabolitos intermedios

### 3. Funciones

La vitamina B6 esta implicada en el metabolismo de los aminoácidos, tales como la Histidina, Cisteína, Glicina y Serina. También es importante en el metabolismo del Triptófano. En síntesis, la función principal de la forma activa de la vitamina B6 es de ser un cofactor en las reacciones de desaminación (*transaminasas*) y de descarboxilación.

### 4. Fuentes Alimentarias

La piridoxina está presente en varios alimentos. La fuente de mayor importancia constituyen la carne, pescado, hígado, yema de huevo y legumbres.

### 5. Estabilidad

Es sensible a la luz en soluciones neutras o alcalinas. Estable en presencia de calor, soluciones ácidas y oxidantes. Las pérdidas más importantes (10 al 50%) son debidas a su solubilidad en el agua de cocción de los alimentos.

### 6. Aportes Diarios Recomendados (mg)

Lactante		0.3
Niños (1 - 12 años)		0.8 - 1.6
Adolescentes		2.0 - 2.2
Adulto:	Hombre	2.2
	Mujer:	2.0
	Mujer Embarazada	2.5
	Mujer en Lactancia	2.5
Ancianos		2.0 - 2.2

### 7. Valores Normales

- Piridoxina Plasmática: 50 ug/litro
- Piridoxina urinaria: 100 ug/g de creatinina

### 8. Carencia

#### a) Signos Clínicos:

- Lesiones seborréicas, glositis, erosión periorificial
- Náusea, vómito, pérdida de peso
- Vértigos, convulsiones, depresión
- Neuropatía periférica
- Anemia

#### b) Signos Biológicos:

- Anemia microcítica hipocrómica
- Disminución de Vitamina B6:

### 9. Sobredosis

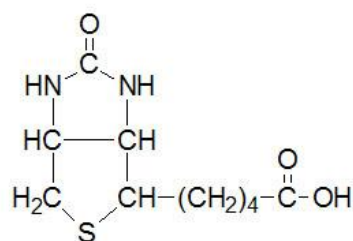
La vitamina B6 tiene muy buena tolerancia. La hipervitaminosis es excepcional en casos de absorción prolongada de muy altas dosis. Neuropatías periféricas han sido observadas en los tratamientos a muy fuertes dosis (2 a 4 g/día) durante varios meses, pero desaparecen posterior a la suspensión del tratamiento.

### BIOTINA (Vitamina B8)

Denominada también vitamina B8 o vitamina H, fue descubierta inicialmente como un factor de crecimiento extraordinariamente potente en los microorganismos.

### 1. Estructura

La biotina es una molécula formada por la fusión de 2 ciclos: un ciclo imidazólico y un ciclo tetrahidrotiofeno portador de una cadena lateral de ácido valérico.



Biotina

Su fórmula condensada es  $C_{10}H_{16}N_2S$ . Su nombre químico es: ácido hexahidro 2-oxo-1-tieno-3,4 imidazol-4-valérico.



## 2. Metabolismo

La biotina que ingresa en la alimentación es liberada de las proteínas alimentarias por una enzima específica, la *biotinidasa*, que se encuentra en el jugo pancreático. Es absorbida a nivel del yeyuno e ileón en contra de un gradiente de concentración.

La biotina circula en la sangre en dos formas: forma libre y unida a las proteínas. Ella difunde enseguida por todos los tejidos. Se almacena a nivel hepático y se elimina por vía renal.

## 3. Funciones

La biotina es la coenzima de las enzimas carboxilasas, que catalizan la incorporación de CO<sub>2</sub> en diferentes substratos y tiene una gran importancia metabólica.

En las reacciones de carboxilación, el complejo coenzima de biotina - apoenzima se une al CO<sub>2</sub>, el cuál es posteriormente transferido a otras sustancias. Esta coenzima es indispensable en varias vías metabólicas, tales como la síntesis de ácidos grasos, conversión de piruvato en oxalacetato, síntesis de *purinas*, entre otras.

La *avidina*, una proteína contenida en la clara de huevo es su antagonista, impidiendo su absorción e incluso su función.

## 4. Fuentes Alimentarias

La biotina proviene de dos fuentes:

a) de la alimentación, y

b) de la flora bacteriana, aunque esta contribución no está claramente establecida.

La biotina se encuentra ampliamente distribuida en los productos animales y vegetales. Los alimentos con mayor contenido son el hígado, riñón, leche, yema de huevo y melazas.

## 5. Estabilidad

La biotina es sensible a los ácidos y bases. Es bastante estable en presencia de la luz y calor. Se admite que en las preparaciones alimentarias las pérdidas son del orden de 10 al 40 %

## 6. Aportes Diarios Recomendados (ug)

Lactante	35
Niños (1 - 12 años)	50 - 90
Adolescentes	100 - 300
Adultos	100 - 300
Mujer Embarazada	100 - 300
Mujer en Lactancia	100 - 300
Ancianos	100 - 200

## 7. Valores Normales

- Biotina urinaria: 30 - 60 ug/día
- Pruebas funcionales de Vitamina B8:

## 8. Carencia: es muy rara.

### a) Signos Clínicos:

- Astenia, anorexia, pérdida de peso
- Hipotonía, ataxia, convulsiones
- Dermatitis, glositis, alopecia

### b) Signos Biológicos:

- Acidosis metabólica
- Cetosis
- Dosificación de vitamina B8: disminución en sangre y orina (pruebas muy largas y costosas)
- Pruebas funcionales de la vitamina B8:
  - Hiperlactoacidemia: > 10 mmol/litro
  - Amonemia: > 100 umol/litro
  - Aumento de ácido pirúvico en sangre
  - Aumento de tasas sanguíneas de prolina, lisina y citrulina (hasta 400 umol/litro)

## 9. Sobredosis

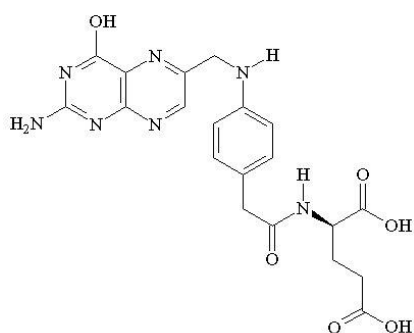
La biotina posee excelente tolerancia. No se ha reportado casos de hipervitaminosis por B8.

## ACIDO FOLICO (Vitamina B9)

Se denomina también Folacina, ácido *pteroilglutámico* o *vitamina B9*. Es el factor del *Lactobacilo Casei*, aislado en el hígado, necesario para el desarrollo de este microorganismo. Es una sustancia de color amarillo, poco soluble en el agua.

### 1. Estructura

El ácido fólico está compuesto de un núcleo nitrogenado de dos anillos denominado *pteridina*, ligado a una molécula de *ácido paraaminobenzoico* y de un residuo de *ácido glutámico*.



Acido fólico

Por lo general, varios ácidos glutámicos pueden encadenarse y formar los *poliglutamatos*, que constituyen el 90 % de los folatos presentes en la alimentación y los medios biológicos.

## 2. Metabolismo

El ácido fólico ingresa en la alimentación en forma de *poliglutamatos* que tienen de 3 a 7 residuos de ácido glutámico ligados por uniones delta. Los poliglutamatos son liberados de las proteínas alimentarias por las proteasas digestivas y son transformados en monoglutamatos, los cuales son absorbidos a nivel de yeyuno por un mecanismo de transporte activo.

La mayoría de los folatos circulantes están constituidos por el *5-metil tetrahidrofolato* (5 CH<sub>3</sub> THF), ligado a las proteínas, siendo este la forma activa de la vitamina.

Los folatos son almacenados a nivel hepático en forma de poliglutamatos. También existe un ciclo enterohepático, que permite una redistribución tisular del tetrahidrofolato. Los folatos son eliminados por la bilis y la orina.

## 3. Funciones

Los folatos son *coenzimas* implicadas en el transporte de *unidades monocarbonadas* en un gran número de reacciones de síntesis como el metabolismo de los aminoácidos, purinas, pirimidinas; estos dos últimos compuestos son básicos en la constitución química de los ácidos nucleicos (ADN y ARN).

Señalemos también que el ácido fólico ejerce un efecto favorable sobre la hematopoyesis (su franca disminución produce *anemia megaloblástica*).

En síntesis, el ácido fólico es necesario en la formación de ácidos nucleicos y en la reproducción celular (glóbulos rojos y blancos, células nerviosas, crecimiento fetal, etc).

## 4. Fuentes Alimentarias

Los folatos se encuentran ampliamente distribuidos en la alimentación de origen animal o vegetal, particularmente en las hojas de plantas (por ello su nombre de fólico). Son buenas fuentes el hígado, riñón, espinacas y colinfor. Las verduras con raíz contienen poca cantidad, al igual que tomates, bananos y arroz.

## 5. Estabilidad

El ácido fólico es sensible a la luz, ácidos, bases, oxidantes y reductores, pero bastante estable en presencia de aire. Si los alimentos son almacenados a temperatura ambiente, se produce una pérdida considerable de esta vitamina. Las pérdidas en la preparación de alimentos pueden llegar al 50 % de su contenido inicial.

## 6. Aportes Diarios Recomendados (ug)

Lactante:	30
Niños (1 - 12 años)	100 - 300
Adolescentes	400
Adultos	400
Mujer Embarazada	800
Mujer en Lactancia	500
Ancianos	400

## 7. Valores Normales

- Folatos plasmáticos: 9 a 41 nmol/litro (> 5 ng/ml)
- Folatos eritrocitarios: 340 a 1600 nmol/litro (> 150 ng/ml)

## 8. Carencia

### a) Signos Clínicos:

#### a.1. Aguda:

- Perturbaciones digestivas: anorexia, náusea, diarrea, estomatitis, glositis, dermatitis.

#### a.2. Crónica:

- Perturbaciones psíquicas
- Neuropatía periférica

### b) Signos Biológicos:

- Anemia macrocítica normocrómica
- Leuconeutropenia
- Trombopenia

- Megaloblastosis Medular
- Disminución de tasas de ácido fólico:
  - Suero: < 9 nmol/litro
  - Eritrocitario: < 340 nmol/litro

**c) Complicaciones Obstétricas:**

- Aborto
- Defectos del tubo neural: mileomeningocele - anencefalia
- Restricción del Crecimiento Intrauterino
- Desprendimiento normoplacentario

**9. Sobredosis**

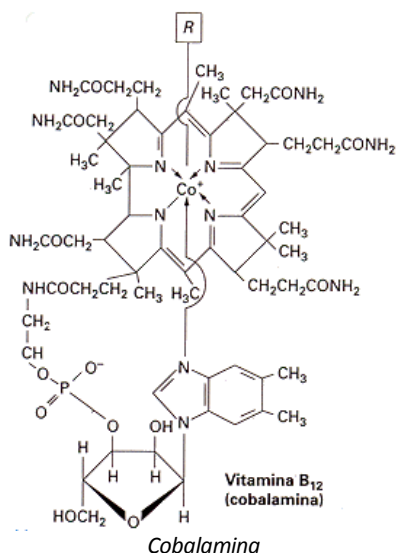
El ácido fólico tiene excelente tolerancia. No se ha reportado casos de hipervitaminosis por B9.

**COBALAMINA (Vitamina B12)**

Denominada también vitamina B12 o factor antianemia perniciosa, es considerado idéntico al "factor extrínseco" de Castle aislado en 1948. Es un compuesto cristalino, de color rojo intenso.

**1. Estructura**

La vitamina B12 es una macromolécula compuesta de un núcleo tetrapirrólico, que contiene en su centro un átomo de cobalto en estado trivalente, y de un grupo nucleótido (adenina-ribosa-fosfato).



Existen tres tipos de Vitamina B12. La vitamina B12a contiene cianuro y por ello se denomina *Cianocobalamina*; la vitamina B12b contiene un grupo hidroxilo y se denomina *hidroxicoba-*

*lamina*; y la vitamina B12c contiene nitrito y se denomina *nitritocobalamina*.

Su fórmula empírica es: C<sub>63</sub>H<sub>90</sub>N<sub>14</sub>PCo; la fórmula real tiene un sistema central de anillo de Corrina, parecido a la estructura de cuatro pirroles de la porfirina.

**2. Metabolismo**

La vitamina B12 que ingresa en la alimentación se fija al factor intrínseco secretado por el estómago, para luego ser absorbido a nivel del ileón terminal. En la circulación, la vitamina se encuentra ligada a la transcobalamina, que es la proteína transportadora.

Es almacenada a nivel hepático y las reservas cubren las necesidades del organismo para un período aproximado de 4 años.

La eliminación se realiza principalmente por vía fecal en la bilis, pero también se elimina por la orina.

La vitamina B12 en su forma de coenzima sustituye al grupo cianuro por el grupo 5-desoxiadenosil o metil. Esta transformación (unión cobalto - carbono) requiere ATP y la presencia de la enzima B12 sintetasa.

**3. Funciones**

La vitamina B12 es el *cofactor* de dos tipos de reacciones enzimáticas: las reacciones de *isomerización* y las reacciones de *transmetilación*. La primera implica el desplazamiento de un átomo de hidrógeno a un carbono adyacente en intercambio con otro grupo y el segundo en la transferencia de grupos metilo para la conversión de homocisteína en metionina, así como en la biosíntesis de colina y timina.

Además, la vitamina B12 juega un rol fundamental a nivel de la hematopoyesis y del sistema nervioso. A nivel de la hematopoyesis está en estrecha relación con el metabolismo del ácido fólico. La deficiencia de metilcobalamina incrementa la deficiencia de las formas coenzimáticas el folato.

También, la vitamina B12 está involucrada de una manera no bien conocida en el proceso de

*mielinización* y en el mantenimiento de las células epiteliales.

#### 4. Fuentes Alimentarias

Esta vitamina se encuentra exclusivamente en los productos de origen animal; los productos vegetales no la contienen. Las fuentes más importantes son el hígado, riñón, crustáceos, carne, pescado y yema de huevo.

#### 5. Estabilidad

La vitamina B12 es sensible a la luz, bases, ácidos fuertes y reductores. Es estable en presencia de calor y de oxidantes. Durante la preparación de los alimentos las pérdidas no pasan de 20 - 25 %.

#### 6. Aportes Diarios Recomendados (ug)

Lactante	0.5
Niños (1 - 12 años)	1 - 2
Adolescentes	3
Adultos	3
Mujer Embarazada	4
Mujer en Lactancia	4
Ancianos	3

#### 7. Valores Normales

- Cobalamina Plasmática: 90 - 120 pmol/litro
- Test de Schilling: > 10 %

#### 8. Carencia

##### a) Signos Clínicos:

- Astenia, anorexia
- Anemia
- Neuropatía sensitiva
- Irritabilidad, depresión
- Glositis

##### b) Signos Biológicos:

- Anemia macrocítica normocrómica
- Megaloblastosis medular
- Leucopenia, trombopenia
- Tasas de vitamina B12 bajas, de hasta 20-40 pmol/litro

#### 9. Sobredosis

La vitamina B12 tiene muy buena tolerancia. No se conoce de la existencia de casos de hipervitaminosis por B12.



## CAPITULO X

# ENZIMAS Y COENZIMAS

### UNA BREVE HISTORIA

El fisiólogo alemán Kühne en 1867, introduce el término **enzimas**, para describir el hecho de ciertas moléculas que catalizan una reacción química. Este nombre deriva de la frase griega Zymc que significa "en fermento". Años previos, Berzelius dejó abierta la posibilidad de la existencia de unos catalizadores, al observar que el extracto de trigo era capaz de transformar el almidón en disacáridos y dextrinas.

En el pasado las enzimas se conocían como **fermentos** porque los primeros catalizadores descritos fueron los fermentos de las levaduras y de las bacterias. En la actualidad el término fermento se aplica únicamente a las enzimas bacterianas, de hongos y levaduras que se vierten al exterior para realizar el proceso de fermentación.

Buchner hacia finales del siglo XIX al experimentar en masas celulares de *Saccharomyces cerevisiae* obtuvo un líquido sin células, capaz de producir las mismas reacciones químicas que se obtenían utilizando la suspensión de células, es decir la transformación del azúcar en alcohol y anhídrido carbónico. Por tanto de la levadura se podía extraer una sustancia capaz de regular un proceso químico.

Un hito de la bioquímica moderna se halla en los trabajos del químico alemán Emil Fischer, quien en 1902, descubre la composición aminoácido de las proteínas y presenta la hipótesis del enlace peptídico. Sin embargo, su aporte fundamental, son sus estudios sobre la forma de acción de las enzimas y la relación de estas con un sustrato específico. Aplica el concepto de la unión enzima sustrato como la llave a una cerradura. Estos trabajos condujeron a recibir el premio Nóbel de Química en 1902.

En 1918 Otto Warburg inicia las investigaciones sobre la respiración celular, que concluye con el descubrimiento de los fermentos respiratorios (citocromos), siendo galardonado con el premio Nóbel de Química en 1946. Dos años antes Sumner, había hecho la primera contribución sobre la naturaleza química de las enzimas, había cristalizado la ureasa.

Premio Nóbel en 1947, Lipman descubre la Coenzima A cuya estructura y función se debe a Lynen en 1954 (Premio Nóbel 1964).

### EL METABOLISMO

La obtención de materiales o de energía necesarios para los procesos vitales, requiere de una maquinaria de complejas reacciones químicas mediadas por un catalizador biológico, a cuyo conjunto de manera general se les designa como metabolismo.

#### En el metabolismo se distingue:

##### **Anabolismo:**

Proceso de construcción de moléculas complejas a partir de estructuras simples con consumo de energía. Un ejemplo es la formación del glucógeno a partir de la glucosa.

**Catabolismo:** en el cual las moléculas complejas se degradan a sus unidades constitutivas, con liberación de energía como ocurre con la glucólisis.

En todos los casos, el trabajo celular requiere de elementos de naturaleza química conocidos como catalizadores, de naturaleza celular.

Las mitocondrias y lisosomas son organelos celulares ricos en enzimas, sea para el transporte de electrones y generación de ATP,

como en los fenómenos de catabolia celular lisosomal respectivamente.

### LOS CATALIZADORES BIOLÓGICOS

Los catalizadores biológicos pueden ser inorgánicos y orgánicos.

#### Catalizadores inorgánicos:

Se caracterizan porque intervienen en numerosas reacciones químicas extremadamente lentas, en comparación a las reacciones enzimáticas. Estructuralmente son microelementos como el níquel.

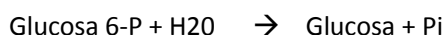
#### Catalizadores orgánicos:

Incrementan rápidamente la velocidad de la reacción química por disminución de la energía de activación, estabilizando el estado de transición. Este es el caso de las enzimas. Una misma sustancia puede servir para diversas reacciones, como ocurre con la glucosa que algunos microorganismos la convierten en alcohol y CO<sub>2</sub> mientras que otros la derivan a ácido láctico o ácido pirúvico o acetaldehído por la presencia de caminos enzimáticos orgánicos diferentes.

Según Stryer las moléculas enzimáticas aceleran las reacciones multiplicando su velocidad por un millón de veces en comparación con las reacciones con catalizador inorgánico, como por ejemplo la nucleasa de estafilococo provoca una aceleración de 95 Kcat que representa un incremento de  $5.6 \times 10^{14}$ .

Para que una reacción química tenga lugar, debe superar el valor de la **energía de activación**, que es el valor mínimo necesario de energía para alcanzar un estado máximo de activación.

La reacción de desfosforilación de la glucosa mediada por la glucosa 6 fosfatasa, es un ejemplo de energía de activación:



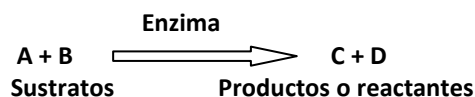
Se trata de una reacción exergónica por la liberación de fosfato, pero para que ocurra la reacción, se necesitan 292,6 KJ/mol para romper el enlace fosfoéster de la glucosa 6

fosfato. Esto significa que la energía de activación de esta reacción es de 292.6 KJ/mol.

## ENZIMAS

### IMPORTANCIA BIOMEDICA

Las proteínas realizan múltiples funciones en los seres vivos, contracción, transporte, regulación, sostén, catálisis etc. Las proteínas especializadas en la función catalítica reciben el nombre de **enzimas**, y las sustancias sobre las que actúan **sustratos o reactantes**. Por ser una proteína tiene capacidad para unirse en forma específica a un gran número de moléculas., pero “al estabilizar el estado de transición determinan cual de las varias reacciones químicas va a tener lugar”



Antes definir una enzima, es necesario indicar que para que una sustancia sea considerada como sustrato debe reunir los siguientes requisitos:

- Que experimente una transformación bien definida por la acción catalítica de una enzima.
- Que sea específica para la enzima respectiva o un grupo muy restringido de enzimas.
- Que no sufra una descomposición espontánea o produzca otras reacciones no catalizadas por enzima
- Que la transformación del sustrato sea fácilmente cuantificable

Una **enzima** es un biocatalizador de naturaleza proteica o de asociaciones de proteínas y otras moléculas orgánicas o inorgánicas de elevado peso molecular, termolábil, no dializable, cuyo papel es el de acelerar la velocidad de una reacción química específica. Las enzimas altamente selectivas para un tipo de reacción, tienen una particularidad, no se consumen ni se modifican, incluso cuando participan en reacciones de estereoisómeros.

Así por ejemplo, la descomposición del agua oxigenada en agua y oxígeno, ocurre en forma muy lenta quizás en 300 años para un sola mol de peróxido de hidrógeno, pero en presencia de la enzima catalasa lo hace en términos de segundos.



Desde el punto de vista químico, las enzimas están formadas por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y en algunos casos azufre combinados, pero siempre con un peso molecular elevado. Su peso molecular es tan variable, que estructuras como la ribonucleasa que hidroliza los ácidos nucleicos, se halla constituida por 124 a.a con un peso molecular de 13.700 daltons, mientras que el complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa esta formado por 42 moléculas individuales con un peso de  $10 \cdot 10^6$ . La aldolasa enzima implicada en el metabolismo de la glucosa, esta constituida por 4 subunidades de 40.000 daltons cada una.

Es necesario indicar que las enzimas no atacan las células vivas. Sin embargo, tan pronto como muere una célula, esta es digerida por enzimas que rompen sus proteínas. La resistencia de las células se debe a la incapacidad de las enzimas de atravesar la membrana biológica, mientras las células permanecen vivas. Cuando la célula muere, la membrana pierde su capacidad de barrera, por lo que se torna permeable a las enzimas que ingresan y destruyen a la célula. Por otra parte algunas células contienen enzimas inhibitoras, denominadas **antienzimas**, que evitan la acción de una enzima sobre su sustrato.

### ESPECIFICIDAD

Son estructuras altamente específicas para un sustrato y de gran eficiencia, ya que transforman un gran número de moléculas de sustrato por unidad de tiempo. Son ejemplos de especificidad la tripsina que rompe enlaces peptídicos únicamente por el lado carboxilo donde se ubican la lisina y arginina, o la trombina que solo hidroliza los enlaces arginina-glicina del fibrinógeno. La

especificidad se halla en relación directa con la estructura tridimensional de la enzima.

Cuando una enzima actúa sobre un sustrato o un grupo de sustratos relacionados se dice que la enzima tiene una **especificidad de sustrato**, pero no sobre otros, por ejemplo la sacarasa que hidroliza solo la sacarosa. Otras enzimas tienen una **especificidad de acción**, al realizar su acción catalítica sobre múltiples sustratos, como las lipasas que hidrolizan los enlaces éster de los lípidos.

Como se ha indicado la especificidad no es única, puesto que se han identificado especificidad doble: la xantina oxidasa específica para la xantina a la que convierte en ácido úrico, muestra en forma inespecífica capacidad para activar algunos aldehídos.

También es conveniente indicar, que las enzimas son **estereo-específicas**, es decir solo actúan sobre las formas D y otras sobre las formas L. Ejemplo, la LDH al actuar sobre un sustrato simétrico como lo es el ácido pirúvico, produce exclusivamente ácido D-láctico.

Referente a las posiciones **CIS-TRANS**, las enzimas son también muy específicas, por ejemplo la fumarasa en el ciclo de Krebs introduce una molécula de agua en el ácido fumárico trans.

Se postula que esta alta especificidad se debe, a que la enzima posee tres sitios con grupos químicos orientados en el espacio, que cumplen estas funciones de reconocimiento.

### CONSTITUYENTES

En una reacción química, la sustancia a ser transformada se denomina **sustrato**, los compuestos intermedios que se forman en el proceso de transformación se llaman **metabolitos intermedios** y la sustancia transformada o final se le asigna el nombre de **producto o metabolito final**, el cual resulta del reordenamiento de los elementos constituyentes del sustrato debido a la ruptura y formación de algunos enlaces químicos.





Estructuralmente están constituidos por proteínas aminoácidos de secuencia lineal y que poseen una estructura tridimensional.

Proteínas simples si solo contienen residuos de aminoácidos y conjugadas, cuando contienen además de proteína elementos no proteicos denominados **cofactores** (resistentes al calor), que pueden ser inorgánicos, como el cobre y el zinc u orgánicos designados como **coenzimas** (generalmente vitaminas hidrosolubles del complejo B).

Algunas enzimas requieren de dos o tres cofactores distintos y corrientemente uno de ellos es un ión metálico

La enzima completa se denomina **holoenzima** y está formada por la porción proteica inactiva (**apoenzima**) con una conformación espacial que es la responsable de la función y especificidad que realiza la enzima, y por el cofactor correspondiente.

Además ni la apoenzima, ni la coenzima funcionan separadamente, sino juntas formando la unidad catalítica la holoenzima

Cuando un cofactor está fuertemente unido a la enzima generalmente por enlaces covalentes y no covalentes, se denomina **grupo prostético**, siendo un ejemplo el grupo Hemo del citocromo C, o el fosfato de piridoxal en las transaminasas.

Las coenzimas que se unen débilmente a la enzima y se consumen en la reacción química, se comportan en verdad como **cosustratos**. Los metales son los grupos prostéticos más comúnmente hallados, constituyendo lo que se denomina **metaloenzimas**.

*Ejemplos de enzimas y su cofactor/ coenzima*

Enzima	Cofactor
Catalasa	Fe <sup>2</sup>
Anhidrasa carbónica	Zn <sup>2</sup>
Glucosa oxidasa	FAD
Carboxipeptidasa	Zn <sup>2</sup>
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	NADP
Ureasa	Ni <sup>2</sup>
Superóxido dismutasa	Mn <sup>2</sup>
Piruvato deshidrogenasa	Pirofosfato de tiamina
Deshidrogenasa láctica	NAD
Monoamino oxidasa	FMN

Las **isoenzimas** son oligómeros fisiológicos de una enzima, pero que tienen la misma actividad catalítica y se cree que son el producto de un error parcial en la lectura de un gen. Se presentan en diferentes tipos de células y tejidos de un mismo organismo, y aún dentro de la misma célula.

Los protómeros se combinan de diferente manera para construir una enzima activa (tetramero), y varían en términos de mostrar diferente sensibilidad a los factores regulatorios o a la afinidad por el sustrato. Se las suele separar por técnicas de electroforesis. Ejemplo la deshidrogenasa láctica tiene cinco isoenzimas, con dos protómeros H y M. La forma H predomina en los músculos que deben realizar un ejercicio sostenido y en los que, las necesidades energéticas se satisfacen por medio de un metabolismo anaeróbico intenso.

La forma M es muy útil en los músculos voluntarios que presentan demandas bruscas de energía proporcionadas por la glucólisis. La combinación de las dos formas H y M constituyen las Isoenzimas de LDH como se verá más adelante.

Las isoenzimas pueden ser de dos tipos:

**Isoenzimas de polimerización**, cuando varias cadenas polipeptídicas forman agregados, que se mantiene unidos por enlaces débiles.

**Isoenzimas de múltiples subunidades**, la que se hallan constituidas por más de una cadena polipeptídica unidas por enlaces fuertes. Ejemplo la deshidrogenasa láctica LDH.

Por otra parte, las isoenzimas pueden separarse en función de:

**El tipo de tejido**, por ejemplo la deshidrogenasa láctica presenta Isoenzimas distintos en músculo y corazón

**El compartimiento celular donde actúa**, por ejemplo, la malato deshidrogenasa del citoplasma es distinta al de la mitocondria

**El momento del desarrollo del individuo**, por ejemplo, algunas enzimas de la glicólisis del feto son diferentes de las mismas enzimas en el adulto

En la práctica común, las isoenzimas suelen ser identificadas por métodos cromatográficos y electroforéticos, por lo que la metodología usual de laboratorio identifica todo el componente de una enzima, por ejemplo LDH no identifica sus isoenzimas sino el conjunto de sus 5 isoenzimas.

#### PROPIEDADES DE LAS ENZIMAS

Las enzimas poseen varias propiedades fundamentales:

1. Presentes en pequeñas cantidades (eficiencia), son capaces de provocar la transformación de grandes cantidades de sustrato.
2. No sufren alteraciones químicas irreversibles en el curso de la reacción. No se consumen ni se modifican en el proceso catalítico, por lo que pueden participar en muchas reacciones del mismo tipo, al permanecer inalterables al finalizar una reacción. Por esta razón son capaces de tomar nuevas moléculas de sustrato para repetir un nuevo proceso de catálisis.

3. No tienen efecto sobre la termodinámica de la reacción, es decir, no alteran el hecho de que la reacción química sea **exergónica o endergónica**. Sin embargo, solo pueden acelerar reacciones termodinámicamente favorables (exergónica).

4. Cuando una enzima actúa sobre una clase particular de unión covalente y solo sobre ella, se designa como **especificidad absoluta**, ejemplo la glucosa oxidasa solo actúa sobre la glucosa. Muchas enzimas muestran una **estéreo especificidad** como ocurre con la misma glucosa oxidasa, que actúa solo sobre la glucosa tipo beta, pero nunca sobre la forma alfa. Si una enzima actúa sobre las porciones internas del sustrato, específicamente las uniones peptídicas entre aminoácidos. hidrófobos, como ocurre con las enzimas digestivas la pepsina, quimotripsina, tripsina, las enzimas se denominan **endopeptidasas**. Si las enzimas actúan sobre la porción periférica de C terminal o N terminal de un a.a. se nombran de manera general como **exopeptidasas**, designándose mas específicamente carboxipeptidasas y amino peptidasas respectivamente.

5. Son termolábiles y sensibles a los ácidos y bases fuertes. Se desnaturalizan con una temperatura o exposición química no adecuada para su función fisiológica, lo que implica disminución o pérdida de su función catalítica (desnaturalización).

#### ACTIVACION DE LAS ENZIMAS

En el organismo existen muchas enzimas de carácter proteolítico denominadas **proteasas** (rompen enlaces peptídicos por un mecanismo de hidrólisis), que se sintetizan y almacenan en estado inactivo, para evitar su autodestrucción y la del tejido que las produce.

A estas formas inactivas se las denomina **Cimógenos o proenzimas** y son casi característicos del tubo digestivo y de la sangre (plasmina).

En el caso de tubo digestivo, al ingresar al lumen intestinal desde los sitios de origen celular vale decir el retículo endoplásmico, los zimógenos se tornan progresivamente activos mediante un proceso de proteólisis limitada, que permite una realineación de las cadenas laterales de ellos para formar el centro o sitio activo.

Viajan al complejo de Golgi en donde se recubren de una capa lipoproteica, para formar los llamados **gránulos de zimógeno** que son liberados a los líquidos biológicos como el jugo gástrico e intestinal, bajo la estimulación de un impulso nervioso o de una señal hormonal, despojándose de su cubierta protectora para actuar como enzima propiamente dicha. La activación del zimógeno a enzima activa se produce por fenómenos de hidrólisis con ruptura de los enlaces peptídicos, que ocasiona la liberación de uno o varios péptidos.

El mecanismo de activación presupone un mecanismo de protección contra factores tisulares, que son capaces de inhibir la acción enzimática.

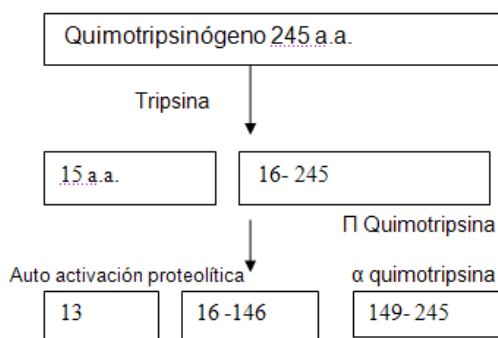
Como se observa, la quimotripsina una molécula constituida por tres polipéptidos enlazados por puentes disulfuro, es un integrante de la familia de las **proteasas de serina** (quimotripsina, tripsina, elastasa y trombina) que digiere las proteínas, por un mecanismo de hidrólisis de los enlaces peptídicos adyacentes a diferentes aminoácidos hidrófobos situados en el extremo carboxilo como el triptófano, la tirosina, la fenilalanina y la metionina.

Esta enzima se caracteriza por poseer un centro activo serina (195), histidina (57) y aspartato (102) unidos por puentes de hidrógeno que forman una especie de bolsillo denominado S en el espacio, en los que el sitio central de la catálisis es la serina, al que se lo cataloga como un potente nucleófilo.

La enzima en realidad empieza su trabajo catalítico con el grupo OH de la serina que ataca al grupo carbonilo del sustrato, provocando un cambio conformacional al crearse interacciones entre el átomo de oxígeno y los grupos aminos en una depresión enzimática denominada cavidad del **oxianión**. Posteriormente este paso es seguido por el mecanismo propio de la hidrólisis del enlace peptídico de la proteína a digerirse.

Además, se ha encontrado que existe diferentes mecanismos hidrolíticos del enlace peptídico utilizando al ácido aspártico, la cisteína y iones metálicos a cuyas triadas catalíticas se les nomina como: **cisteinproteasas** (papaina, caspasas de los sistemas de apoptosis, **catepsinas** del sistema inmunitario) **aspartilproteasas** (pepsina, renina), **metaloproteasas** (carboxipeptisasa A y la termolisina bacteriana)

Hay que observar que existen en la naturaleza, las proteasas, cuya actividad es importante para el manejo de medicamentos. Algunos fármacos son inhibidores de proteasas como el captopril, que inhibe a una enzima metaloproteasa, como la enzima convertidora de angiotensina, desencadenando un efecto regulador la presión arterial. Otra importante molécula es el Crixivan que inhibe a la proteasa de HIV.



**ACTIVACION ENZIMATICA Y ESTADOS DE ENERGIA**

Cualquier factor que permita atraer al sustrato al centro de catálisis de la enzima o que permita la salida rápida de los productos, se le considera como un **activador**.

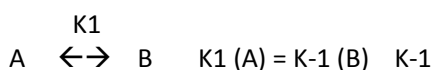
**Activación por iones metálicos:** en los cuales los metales mono-divalentes juegan un papel importante, especialmente el  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Mn^{++}$ ,  $F2^{+++}$ ,  $Cu^{+++}$ . Estos metales forman

**quelatos** con la apoenzima o sea complejos moleculares sostenidos por un metal. El hierro, el cobre y el molibdeno actúan a menudo como transportadores de electrones

y no se les puede considerar como activadores propios. También se considera al anión cloro como un activador de la amilasa salival.

Elemento químico	Enzima activada
Zn <sup>++</sup>	Deshidrogenadas, anhidrasa carbónica, ARN y ADN polimerasas
Mg <sup>++</sup>	Fosfotransferasas, fosfatasas
Mn <sup>++</sup>	Arginasas, peptidasas, quinasas
Mo	Nitrogenasa, nitrato reductasa
Fe <sup>2+</sup> Fe <sup>3+</sup>	Citocromos, catalasas, ferredoxina, peroxidasa, nitroreductasa
Cu <sup>2+</sup>	Citocromo oxidasa, tirosinasa, ácido ascórbico oxidasa
Ca <sup>2+</sup>	Calmodulina, 1-3 beta glucansintetasa
K <sup>+</sup>	Piruvato fosfoquinasa, ATPasa
Co	Vitamina B12
Ni	Ureasa

Si conocemos que teóricamente las reacciones químicas son reversibles, tendremos:



A = concentración molar del sustrato  
 K1 = constante de velocidad directa  
 K-1 = constante de velocidad inversa  
 B = producto final

Este ejemplo nos permite relacionar las constantes de velocidad y de equilibrio de la reacción química:

$$K_{eq} = (A)/(B) = (K_1)/(K^{-1})$$

Los elementos A, B, K1, K-1 conforman un conjunto denominado **sistema enzimático**, en el cual siempre existirá un equilibrio entre los componentes, es decir, el sistema funciona hasta alcanzar el estado equilibrio en el cual habrá en determinado momento, una mezcla característica de A y B. Si la concentración de B aumenta, se produce un aumento compensatorio de A, a fin de mantener el equilibrio.

$$K_{eq} = B / A \text{ o } K_1 / K^{-1}$$

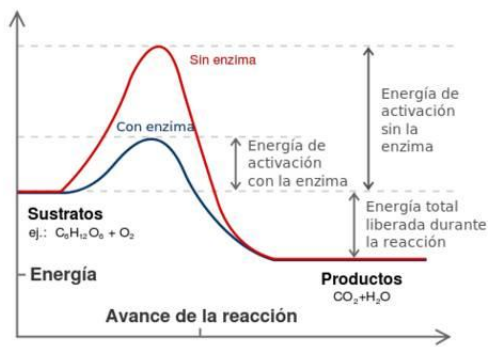
Cuando K1 es mayor que K-1, la reacción química es **irreversible** y A es muy inestable. Si K-1 es mayor que K1, la reacción es **reversible**. Esto implica afectación de la **velocidad de la reacción**, la cual ha sido definida, como la velocidad de formación de uno o más productos o bien como la velocidad de utilización de los reactantes. Teóricamente ambas variables velocidad y concentración de reactivos, son directamente proporcionales y se puede expresar como:

$$V_r = k (\text{reactivos})^n$$

$$\text{Velocidad de reacción} = (\text{constante}) (\text{concentración de reacción})^n$$

Por otra parte, la velocidad varía linealmente con la concentración de sustrato a concentraciones bajas (**primer orden** respecto al sustrato) y se hace independiente de la concentración de este (**orden cero**) a concentraciones elevadas.

Este mecanismo se explica por la cinética de Michaelis.



Fuente: Bioquímica Roskosky

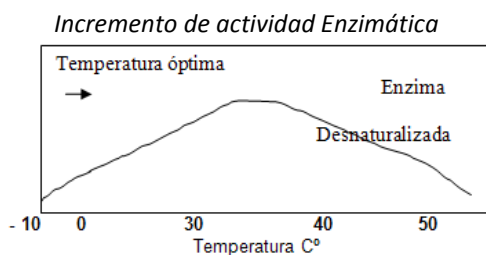
En términos prácticos, el sustrato A debe tomar energía del medio (**energía de activación**), y cargarse de energía, hasta alcanzar un pico máximo llamado **estado de transición**, en el cual las sustancias están listas para alcanzar un estado perfecto para entrar en reacción química y formar o romper enlaces químicos y dar lugar a la aparición del producto. En el estado de transición se produce la mezcla de los reactantes o sustratos, y se forma el **complejo enzima sustrato** como paso medio, previo a la formación del producto.

De lo expresado, una reacción química tiene dos características: la posición de equilibrio (estabilidad de la concentración de sustratos y productos) y la velocidad de reacción.

La **energía de activación** ha sido definida como la cantidad de calor necesaria para llevar a cabo un mol de sustancia hacia su estado de transición

La velocidad de la reacción química, puede modificada por dos factores:

1. **Elevación de la temperatura**, con lo cual se aumenta el cinetismo, es decir el número de moléculas que alcanzan el estado de transición.



2. **Por adición de un catalizador**: con lo que se disminuye la energía de activación, lo que puede llevarse a cabo de dos maneras:

- a) Formando compuestos intermedios, que necesitan menor energía y b) mediante la adsorción de la enzima con los reactantes, lo que favorece el contacto entre el sustrato y la región catalítica de las enzimas.

### MECANISMO DE CATALISIS ENZIMATICA

Utilizando el diisopropilfluorofosfato (DFP) que detecta hidroxilos de residuos de serina, o análogos de sustrato, como el toluensulfonilfenilalanina (TPCK), se ha encontrado que las enzimas poseen una pequeña región del total con propiedades tridimensionales, que efectúa la catálisis química. EL DFP inhibe las concentraciones de acetilcolinesterasa.

A este sitio o hendidura tridimensional de aproximadamente 20 Å de diámetro, que contiene residuos de aminoácidos se denomina **sitio o centro activo** y corresponde a una región pequeña de la enzima en donde se reduce más directamente la variación de energía libre. Los aminoácidos más frecuentemente involucrados en el centro activo son la serina, ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, glicina, e histidina. El sustrato se une al centro activo por medio de numerosas fuerzas débiles como enlaces electrostáticos, puentes de hidrógeno.

Sus aminoácidos constantes para cada enzima, que cuando son no polares aumentan la afinidad con el sustrato, participan directamente en la ruptura o formación de enlaces químicos, formando enlaces covalentes transitorios, por lo que se les denomina **grupos catalíticos**.

Sin embargo, previa a la catálisis, el sustrato debe ser orientado en forma precisa en sus enlaces sensibles, para que calce en el sitio activo y esto es función de otros aminoácidos aledaños de la enzima denominados **grupos de unión**.

Por otra parte el centro activo se forma por aminoácidos contiguos en una misma cadena

polipeptídica o en diferentes repliegues de ella o situados a distancia, pero unidos por efecto de la estructura tridimensional. Por ejemplo el tripsinògeno, es un precursor enzimático del tubo digestivo constituido por 229 residuos de aminoácidos, tiene un centro activo formado por el residuo histidina en las posiciones 29 y 46 y que se unen con la serina ubicada en la posición 183.

Son ejemplos de sitio activo:

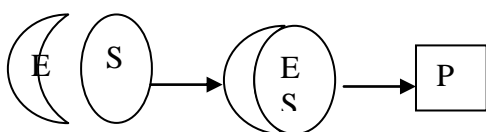
Enzima	Centro Activo
Acetilcolinesterasa	Glu-Ser-Ala
Fosfatasa Alcalina	Asp-Ser-Ala

Las enzimas para lograr su objetivo emplean varios mecanismos operativos para tal efecto:

- Catálisis por proximidad** que consiste en el acercamiento de las moléculas reaccionantes con el sustrato, cuando este progresivamente aumenta su concentración.
- Catálisis ácido básica** en la cual los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos actúan como ácidos o bases, por transferencia de protones
- Catálisis por deformación:** referida a la deformación que se experimenta al ubicar el enlace a ser roto por una enzima, al que lo debilita facilitándose la ruptura.
- Catálisis covalente:** referida a la formación de un enlace covalente entre la enzima y su sustrato, muy común entre enzimas que catalizan la transferencia de grupos químicos.

#### MECANISMO DE ACCION ENZIMATICA

**Modelo de Emil Fischer:** este autor considera que la enzima es un molde tridimensional en negativo que se acopla en forma rígida al molde tridimensional en positivo del sustrato. Por esta razón a este modelo experimental se le conoce también como **modelo de llave en cerradura**.



**Modelo de ajuste inducido o de Koshland:** este modelo supone que el sustrato induce cambios conformacionales en la enzima, de modo que una vez que se orientan y unen la enzima y el sustrato, ciertos enlaces dentro del sustrato sufren tensión física o electrónica, para acoplarse a los de la enzima o bien ciertos grupos se sepultan en el interior de la molécula. Se piensa que son los cofactores los que inducen esta modificación proteica o **conformacional**. A este modelo se lo denomina también **modelo de mano en guante**.

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REACCION QUIMICA

**Temperatura:** en general las reacciones catalizadas por enzimas, se aceleran aumentando la temperatura hasta un valor óptimo, luego de lo cual la velocidad de la reacción desciende y de hecho su actividad catalítica, debido a la desnaturalización térmica.

Se estima que por cada 10°C de temperatura que se incrementa, la velocidad de la reacción se duplica y viceversa disminuye a la mitad, a lo que se denomina **coeficiente térmico o Q10**.

Debe recordarse que las enzimas de los mamíferos tienen una temperatura óptima de 37°C a la cual la enzima presenta una máxima eficiencia catalítica, por encima de la cual empiezan a inactivarse y se destruyen.

Sin embargo, existen enzimas en especies de bacterias y algas, que habitan en fuentes de aguas termales de elevada temperatura, o en los polos terrestres con temperaturas óptimas cercanas a 0°C.

La desnaturalización térmica tiene un uso muy particular en la esterilización de alimentos e instrumentos y la pasterización de la leche; ambos procesos dependen de la destrucción por calor de las enzimas esenciales de los microorganismos contaminantes.

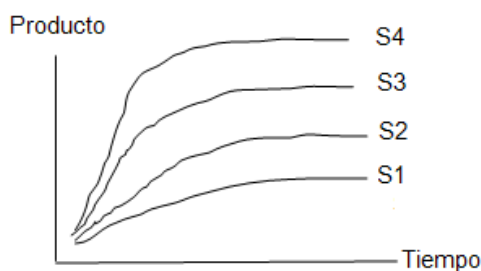
**pH:** cada enzima tiene un pH óptimo, en el cual la actividad catalítica es máxima. Generalmente este pH óptimo oscila entre 5 y 9, pero existen enzimas que pueden trabajar fuera de estos rangos en condiciones fisiológicas.

Rangos de pH fuera de lo óptimo, producen desnaturalización proteica enzimática. El pH influye porque afecta la ionización del sitio activo, la ionización del sustrato y los cambios de conformación espacial de las enzimas.

**Concentración de la enzima y coenzimas:** la velocidad de la reacción química es directamente proporcional a la concentración de enzima-coenzima, siempre que el sustrato esté en exceso (cinética de orden cero). Sin embargo, este efecto no es geométrico, sino que se cumple hasta cuando la concentración enzimática es tan grande que capta todo el sustrato y se convierte entonces un limitante por agotamiento del sustrato.

Enzima	pH
Pepsina gástrica	1.5 – 2.5
Acetil Colinesterasa	7.0
Ureasa	7.0
Ribonucleasa	7.5
Catalasa	7.0 – 7.6
Arginasa	9.5
	10.0

**Concentración de sustrato y de productos:** la velocidad es directamente proporcional a la concentración de sustrato hasta cuando se sature la enzima. Además la presencia de los productos finales, puede hacer que la reacción sea mas lenta e incluso invertir su sentido.



**Presencia de Inhibidores:** será tratado en lo posterior.

**REGULACION DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA**

Se refiere a la posibilidad que tienen las enzimas de variar la velocidad de las reacciones que catalizan, al producirse cambios en el medio.

Las **enzimas alostéricas** se encuentran en dos estados conformacionales interconvertibles: R o relajado y T tenso.

Estas enzimas que son de carácter oligomérico, es decir formados por varias subunidades (estructura cuaternaria), presentan diferente afinidad por el sustrato según el estado conformacional que se hallen. Si el sustrato puede unirse al estado R y no al T, entonces R representa la conformación activa del centro activo, mientras que en el estado T, la unión del sustrato al centro activo no es posible. El paso de T a R significa un aumento de la fracción de centros activos útiles.

Las enzimas alostéricas presentan las siguientes características generales:

- Son proteínas oligoméricas de elevado peso molecular y estructura compleja
- Existen en varios estados conformacionales interconvertibles y con un grado de afinidad diferente para uno de sus ligandos
- Los ligandos se unen a la enzima en sitios específicos por fuerzas no covalentes y de forma reversible
- La curva de velocidad en función de la concentración de sustrato es diferente a la hiperbólica de Menten.

La existencia de enzimas alostéricas y de inhibidores y activadores alostéricos ha revolucionado la forma de acción enzimática y su regulación, estableciéndose un **modelo secuencial** de acción:

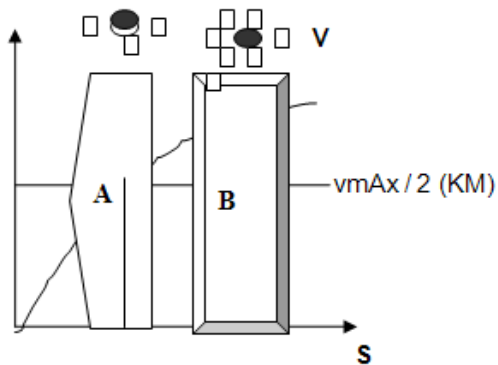
- En este modelo existen dos estados conformacionales R y T posibles para cada una de las subunidades de la enzima

- La unión del sustrato cambia la conformación de la subunidad a la cual se une, pero la conformación del resto de las unidades no se altera
- El cambio de conformación ocurrido, puede incrementar o disminuir la afinidad por el sustrato de las demás subunidades de la misma enzima.

### CINETICA ENZIMATICA

Como se ha observado, la velocidad de una reacción química depende de la capacidad de una enzima para descender la energía de activación. Y esto depende si se trata de un sustrato único o de múltiples sustratos.

#### Cinética de sustrato único:



La zona A de la curva, la enzima aún no se halla saturada por el sustrato y la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración del sustrato (**reacción de primer orden**).

En la zona B de la curva en cambio, ya existe una saturación del sustrato, y la velocidad de la reacción solo depende de la concentración de la enzima (**reacción de orden cero o nulo**).

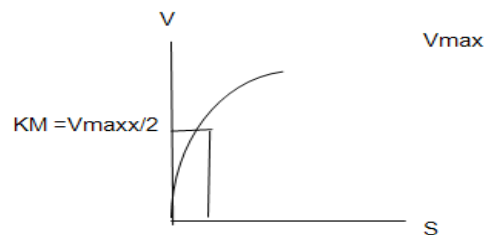
Si mantenemos constantes todos los elementos de la reacción, excepto la concentración enzimática la cual aumenta, se producirá también un aumento de la velocidad inicial, pero si añadimos más sustrato, la velocidad se hace lenta, hasta que llega un momento ( $V_{max}$ ) en el cual a pesar de nuevos aumentos de sustrato, la velocidad no aumenta sino que continua igual hasta terminarse la concentración de sustrato.

$V_{ax}$  en términos prácticos, nos indica el número de moléculas de sustrato convertidas en producto por unidad de tiempo, por una molécula de enzima cuando éste está totalmente saturado de sustrato.

La **Constante Michaelis Menten** es la expresión de la afinidad entre la enzima y el sustrato y es una expresión de la cinética de saturación.

La constante de Michaelis es el valor de la concentración del sustrato, a la cual se alcanza la mitad de la velocidad máxima o  $K_m$ . La constante de Michaelis o  **$K_m$**  es característica para cada enzima y ello es de utilidad en el organismo, pues si varias enzimas compiten por el mismo sustrato, este será transformado preferentemente por la enzima con mayor afinidad.

Un  $K_m$  bajo significa una alta afinidad de la enzima por su sustrato, y por el contrario una  $K_m$  alta refleja la baja afinidad de la enzima por su sustrato



Si observamos el gráfico de tipo hiperbólico, vemos que a bajas concentraciones de sustrato (reacción de primer orden) la velocidad de formación de sustrato es proporcional a la concentración de sustrato. A medida que se aumenta la concentración de sustrato, se aprecian una pérdida de la proporcionalidad.

A altas concentraciones la velocidad de la reacción es independiente de ésta (reacción de orden cero), es decir, que al aumentar la concentración la velocidad de la reacción empieza a disminuir y a altas concentraciones la velocidad no cambia.

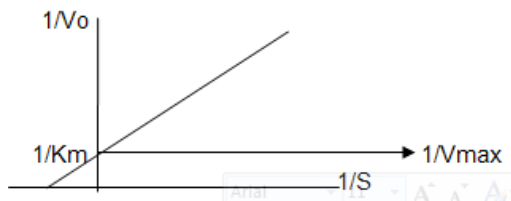
La ecuación de Michaelis Menten puede expresarse matemáticamente como:



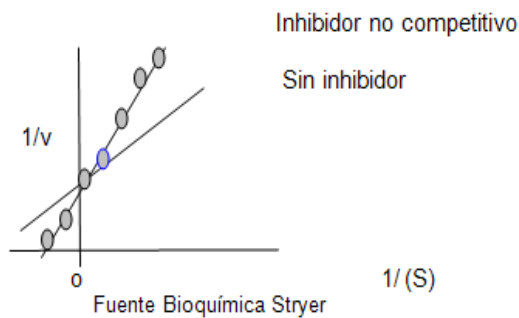
$$V_o = \frac{V_{max}(S)}{K_m + (S)} \quad V_o \text{ velocidad inicial}$$

El gráfico de Lineaweaver Burke o doble recíproco se utiliza para graficar la inversa de la curva de Menten y permite calcular la  $K_M$  y la  $V_{max}$ :

Se expresa como:  $1/V_o = K_m / V_{max} (S) + 1/V_{max}$



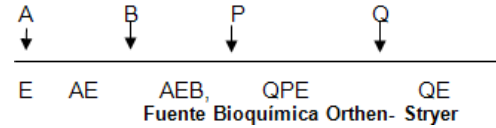
Esta representación se utiliza para distinguir entre inhibidores competitivos y no competitivos, pues en la primera, la intersección con eje de las abscisas y la representación de  $1/V_o$  frente a  $1/S$  es la misma en presencia o en ausencia de inhibidor, aunque aumenta la pendiente. El aumento de la pendiente nos indica la intensidad de la unión del inhibidor competitivo.



La velocidad de la reacción enzimática cambia según que se trate de reacciones bisustrato o multisustrato.

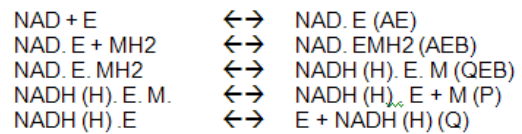
**Cinética de multisustrato:** Existen dos mecanismos de reacciones multisustrato:

- **Mecanismo secuencial o de desplazamiento simple**, en el cual la secuencia de productos es única:

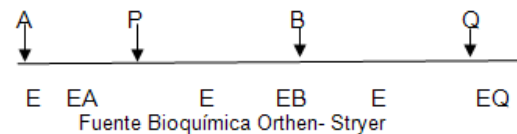


AEB constituye el complejo ternario y se observa una secuencia ordenada de entrada y salida de sustratos y productos.

El mejor ejemplo lo constituye la actividad de la coenzima NAD:



- **Mecanismo de doble desplazamiento o de ping pong:** en el cual uno o más productos son liberados antes de añadir todos los sustratos.



El típico ejemplo de dobles desplazamiento es el caso de las aminotransferasas. Sin embargo también existe una forma alternativa cuando existe un orden no obligado en el denominado **proceso aleatorio**.

Existen algunas enzimas, que para su trabajo necesitan de otras moléculas (**efectoras o moduladoras**) que se unan a sitios diferentes del centro activo y que son sitios de reconocimiento molecular (**centros alostéricos**).

En unos casos, los moduladores al unirse al centro alostérico determinan cambios en la conformación de los péptidos, lo que al facilitar la conformación del centro activo aumentan la velocidad de la reacción. A estas moléculas se llaman **moduladores positivos**, en contraposición de los **moduladores negativos** que dificultan la conformación del sitio activo.

Los **activadores alostéricos** favorecen la forma R o relajada de las enzimas. Las sustancias que favorecen la forma tensa o T y disminuyen la actividad enzimática son los **moduladores negativos**. Si estos moduladores actúan en distintos lugares del centro activo de la enzima se llaman **inhibidores alostéricos**.

Por otra parte, otra forma de regulación enzimática constituye la **modificación covalente**.

Existen enzimas que difieren en su composición en la célula, lo que se debe a que los grupos químicos no proteicos se unen a la enzima por enlaces covalentes.

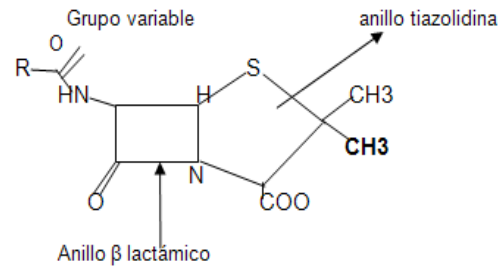
Esto significa que existen también enzimas que se hallan en forma modificada o no modificada, pero que son interconvertibles entre sí, por lo que se requiere de una pareja de enzimas para catalizar el paso de una forma a otra.

### INHIBICION ENZIMATICA

Cualquier sustancia que disminuya la velocidad de una reacción mediada por una enzima se llama **inhibidor**. Pueden ser sustancias de naturaleza endógena o exógena como un medicamento.

**Inhibición irreversible:** generalmente el inhibidor trabaja formando enlaces covalentes con la enzima, e inactiva permanente a la enzima o lo disocia muy lentamente. Casi todos los inhibidores enzimáticos irreversibles son sustancias tóxicas (naturales o sintéticas). Esto ocurre con los llamados gases de guerra, como el diisopropilfluorofosfato (DFP) que se combinan irreversiblemente con los residuos de serina de la enzima colinesterasa, impidiendo la transmisión del impulso nervioso. Otro caso es el yodo acetato, el parathion u otros, que bloquean los residuos de cisteína de algunas enzimas. Un ejemplo clínico es el caso de la penicilina, un antibiótico formado por un anillo de tiazolidina unido a un anillo beta lactámico al cual se une a una cadena lateral mediante un enlace peptídico. La penicilina actúa

interfiriendo la síntesis de la pared bacteriana al bloquear a la serina del centro activo de la transpeptidasa



*Anillo de la penicilina*

**Inhibición reversible por competencia:** de manera general en la inhibición reversible, la enzima se une a un análogo de sustrato, es decir a una sustancia estructuralmente parecida al sustrato original, con la característica de una rápida disociación del complejo enzima – inhibidor.

En la inhibición competitiva, se establece una competencia entre el original y el similar por el centro activo, pero no a los dos al mismo tiempo. Una vez que el inhibidor ocupa el sitio activo de la enzima, el complejo enzima inhibidor no se separa, en vista de que la enzima no tiene acción sobre el inhibidor, y por lo tanto, queda bloqueada la parte activa de la enzima, reduciéndose la cantidad de moléculas que se ligan al sustrato. En estos casos el efecto del inhibidor puede ser revertido aumentando la concentración del sustrato original, lo que crea una mayor posibilidad de ligadura al sitio activo. La  $K_m$  se aumenta, a pesar de que no cambia  $V_{max}$ . Por consiguiente, se trata de una inhibición que depende de la concentración de sustrato.

Un ejemplo clínico es el caso del metotrexate un análogo del tetrahidrofolato, sustrato de la dihidrofolato reductasa que participa en la síntesis de purinas y pirimidinas.

**Inhibición reversible no competitiva** En estos casos el inhibidor no se fija al mismo sitio que la enzima con su sustrato original, sino en un sitio diferente del centro activo. El inhibidor puede fijarse a la misma enzima, pero como no afecta el centro activo, no se modifica la

afinidad entre enzima y sustrato. Esta inhibición no se revierte por aumento de la concentración de sustrato original. Los cambios que se dan, consisten en no cambiar  $K_m$  y disminuir  $V_{max}$

**Inhibición incompetitiva:** tiene lugar cuando el inhibidor se une solo al complejo enzima-sustrato provocando solo una perturbación de la velocidad máxima y levemente a  $K_M$ .

Un mecanismo de regulación, es la **inhibición alostérica** que ocurre cuando el inhibidor se une en un punto diferente del centro activo, pero con su acción lo modifica de tal manera que impide la unión enzima- sustrato.

Hay enzimas que pueden ser inhibidas por diversos compuestos, de estructura parecida al sustrato original a la cuales se les denomina **antimetabolitos**, las que compiten con los metabolitos originales. Se incluye dentro de los antimetabolitos los antibióticos, que impiden por competencia el crecimiento de formas bacterianas, por ejemplo la penicilina aislada del hongo penicillium, la estreptomycin proveniente de los cultivos de Streptomyces griseus y las tetraciclinas.

Un **análogo** son los medicamentos utilizados para combatir el cáncer, pues son sustancias parecidas a las bases púricas o pirimídicas por ejemplo el 5-fluoracilo con lo que se detiene el crecimiento celular.

### NOMENCLATURA

Existen nombres tradicionales que se los conservan por su persistente uso en medicina. Se agrupan añadiendo el sufijo **ASA** al nombre del sustrato de cual provienen, por ejemplo lipasa si actúan sobre los lípidos, ureasa sobre la urea, uricase sobre el ácido úrico, amilasa sobre el almidón, proteasas que hidrolizan las proteínas etc. Algunas enzimas recibieron su nombre en base a su localización anatómica como la ptialina de la saliva, que ataca al almidón, la pepsina y la tripsina del páncreas que atacan proteínas, la renina que coagula la leche, y algunas enzimas de la coagulación sanguínea como la trombina, plasmina, plasminógeno.

La Unión Internacional de Bioquímica Clínica ha regularizado la nomenclatura estableciendo nombres sistemáticos:

1. El nombre de la enzima consta de dos partes. La primera designa el o los sustratos sobre los que actúa. La segunda termina en *asa* e indica el tipo de reacción catalizada
2. Entre paréntesis se escribe información adicional para aclarar la reacción química ejemplo descarboxilasa pirúvica.
3. Se establece un dígito para el tipo de reacción que cataliza. Cada enzima tiene un número clave (E. C.) que caracteriza al tipo reacción según la clase (primer dígito), subclase (segundo dígito) y subclase (tercer dígito). El cuarto dígito es para la enzima específica. Ejemplo E. C. 2.7.1.1. denota: clase 2 transferasa, subclase 7 transferencia de fosfato, 1 el alcohol como aceptor del fosfato y finalmente 1 es la enzima hexocinasa.

### CLASIFICACION DE LAS ENZIMAS

**Oxido Reductasas:** mecanismo de ganancia o pérdida de electrones, fundamentalmente en los procesos de respiración y fermentación.

**Subclases:** Deshidrogenasas: movilización de hidrógenos: LDH, citocromo oxidasa

- Oxidasas: cambios en el anillo electrónico

- Peroxidasas: descomponen el  $H_2O_2$  en  $H_2O + \frac{1}{2} O_2$ : Catalasa

- Hidroxilasas: incorporan oxígeno a los sustratos: Alcohol deshidrogenasa

**Transferasas:** Transferencia de grupos químicos diferentes del hidrógeno, es decir, transfieren una parte de la molécula (donadora) a otra (aceptora). Su clasificación se basa en la naturaleza química del sustrato atacado y en la del aceptor.

**Subclases:** Metiltransferasas: grupos metilo

- Acetiltransferasas: grupos acetilo

- Glucosiltransferasas; grupos glucocilo: glucocidasa

- Transaminasas: transferencia de grupos amino: STGO. STGP

- Cinasas: transferencia de grupos fosforilo de alta energía: CPK

**Hidrolasas:** rompen enlaces químicos por introducción de moléculas de agua y actúan sobre grandes moléculas del protoplasma como el glicógeno, grasas y proteínas.

La acción catalítica se expresa en la ruptura de enlaces C-N y C-O. Su clasificación se hace en base del enlace químico sobre el que actúan. A este grupo pertenecen la pepsina, tripsina y la quimotripsina digestivas.

**Subclases:** Esterasas: unión éster. Colinesterasa, lipasa, colesterol esterasa

- Fosfatasas: uniones éster con grupos fosfato. Fosfatasa ácida y alcalina

- Glucocidasas: unión glucocídica.

Galactocidasa, amilasa

- Peptidasas: unión peptídico. Pepsina, tripsina, plasmina, renina

**Liasas:** conversión de un sustrato en producto que contiene un doble enlace. Usualmente rompen uniones C-O, C-N, C-S. Las moléculas que se separan del sustrato son el agua, CO<sub>2</sub> y

amoniaco. Son ejemplos las aldolasas y las descarboxilasas

**Subclases:** descarboxilasas

- Aldehidoliasas. Acetaldehído, aldolasa

Cetoacidoliasas

- Aminoliasas

**Isomerasas:** catalizan reacciones de transferencia intramolecular. Son enzimas que catalizan diversos tipos de isomerización sea óptica, geométrica, funcional y de posición

**Subclases:** Racemasas a.a.)

- Epimerasas (azúcares)

- Isomerasas cis/trans

- Mutasas (transferasas intramoleculares)

**Ligasas:** catalizan reacciones de condensación dependientes del ATP. Son importantes en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Ejemplos las carboxilasas y péptidosintetasas

**Subclases:** Aminoácido RNAt ligasas (sintetasa de aminoácidos)

- Acido tiol ligasas

- Ligasa- ácido-amoniaco

- Ligasa- ácido – aminoácido

## COENZIMAS

Las coenzimas son estructuras generalmente no proteicas, que expanden la capacidad de catálisis de una enzima, a la cual se unen por enlaces covalentes (**grupo prostético**) o fuerzas no covalentes. Químicamente son estructuras de bajo peso molecular, dializables y termoestables, cuyo papel se le atribuye al hecho de facilitar la unión enzima-sustrato o estabilizar la estructura tridimensional de la enzima, o que constituyen por sí mismos los centros catalíticos que ganan eficiencia y especificidad al unirse a las proteínas. Su forma más frecuente de funcionamiento es actuando como transportadores interenzimáticos o intraenzimáticos.

Las coenzimas difieren del grupo prostético en que la coenzima difunde hacia la enzima y desde esta durante la reacción química, mientras que los grupos prostéticos no difunden, sino que permanecen unidos a la enzima. Además hay que señalar, que los cofactores cumplen un papel similar al de los grupos prostéticos, pero su enlace con la enzima es transitorio y dissociable. Es necesario indicar que las enzimas que requieren como cofactor un ión metálico se denominan **enzimas activadas por metales**.

De cualquier forma, las coenzimas trabajan transfiriendo grupos químicos de un sustrato a otro, como ocurre con los grupos metilo transferidos por los folatos, los grupos acilo por la coenzima A por ejemplo. Tanto el grupo prostético como la coenzima, suelen ceder y recibir alternadamente parte de los productos de la reacción.

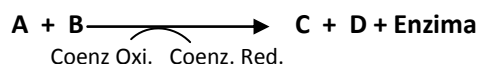
Se consideran como un **segundo sustrato o cosustrato**, por tener durante una reacción, los mismos cambios químicos que tienen lugar en el sustrato y funcionan generalmente como fuentes para la transferencia de grupos químicos al experimentar oxidación o

reducción, por su carácter de reversibles, no catalíticos y equimolares.

Existen dos razones por las cuales se les considera como un segundo sustrato: En primer lugar, los cambios químicos en la coenzima, compensan exactamente a los que realizan en el sustrato y esto es lo que ocurre cuando un sustrato se oxida mientras que la coenzima se reduce.

Una segunda razón es su significado fisiológico y es lo que se observa en el músculo en contracción en anaerobiosis, en cuyo proceso es el efecto de oxidación de la coenzima reducida NADH a NAD en la glucólisis muscular, la que permite la síntesis de ATP necesaria para la contracción.

De manera estricta, solo se consideran coenzimas o grupos prostéticos, las moléculas que no se consumen en la reacción, pues solo actúan captando y liberando los grupos participantes. Una vez que suelta un grupo queda en posición de captar otro grupo químico.



De manera general, Las vitaminas B: nicotinamida, tiamina, riboflavina y ácido pantoténico son constituyentes esenciales de las coenzimas para las oxidaciones y las reducciones y las coenzimas ácido fólico y cobamida funcionan en el metabolismo de compuestos de un solo carbono.

Numerosas coenzimas contienen adenina, ribosa y fosfato y se derivan de AMP, siendo ejemplos el NAD<sup>+</sup> y NADPH<sup>+</sup>. Además y según refiere Harper, la asociación enzima – coenzima, estabiliza a los sustratos dado que son inestables en el medio acuoso de la célula.

Coenzima	Símbolo	Vitamina	Otra estructura	Grupo acarreado
Nicotinadeninucleótido	NAD	Nicotinamida Vitamina B3	Adenosin difosfato	Hidruros
Fosfato de nicotinadeninucleótido	NADP	Nicotinamida Vitamina B3	Fosfoadenosin difosfato	Hidruros
Flavinmononucleótido	FMN	Riboflavina Vitamina B2	Ortofosfato	Hidrógenos
Flavinadeninucleótido	FAD	Riboflavina Vitamina B2	Adenosin difosfato	Hidrógenos
Pirofosfato de tiamina	TPP	Tiamina Vitamina B1	Pirofosfato	Aldehídos
Lipoil lisina	L-S-S	Acido lipoico	Lisina	Acilo
Coenzima A	Co.A	Acido pantoténico Vitamina B5	Adenosin difosfato	Acilo
Biotina		Biotina Vitamina B8	Lisina	CO <sub>2</sub>
Coenzima B12		B12	deoxiadenosina	metilos
Tetrahidrofolato	FH4	Acido fólico Vitamina B9	-	Fragmentos de un carbón

Fuente: Bioquímica Laguna Piña

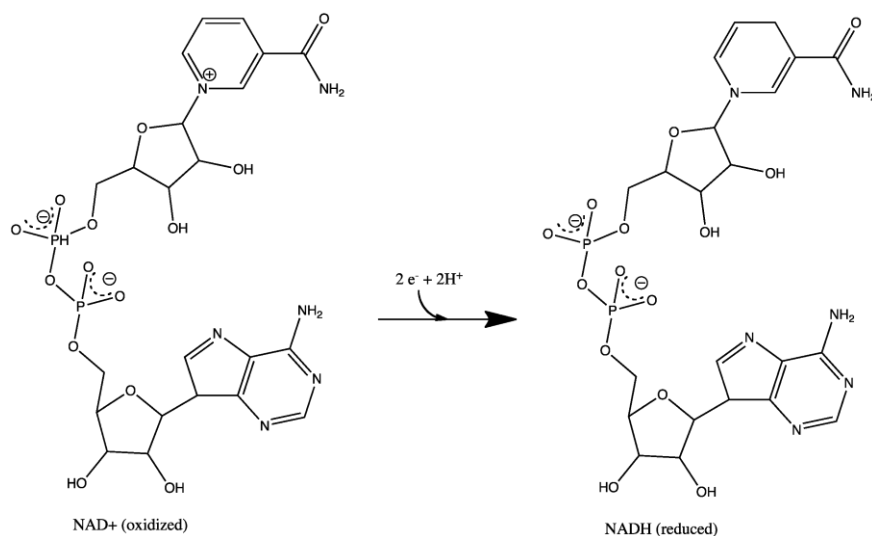
#### DINUCLEÓTIPO DE NICOTINAMIDA - NAD

Llamado también DPN o TPN, participa en reacciones de óxido reducción; a este grupo de coenzimas también se las denomina piridin nucleótidos y coenzima I. Utiliza hidruros provenientes de un metabolito.

También se utiliza como sustrato de enzimas que añaden o eliminan grupos químicos de las proteínas en modificaciones post-

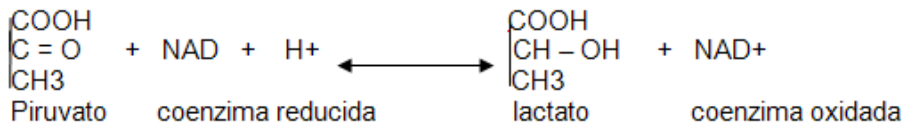
traduccionales (llamada ADP ribosilación). Puede ser sintetizado de novo, a partir del triptófano o el ácido aspártico

También puede ser sintetizada por una vía de rescate a partir del ácido nicotínico. En el organismo humano las dos vías son críticas, pero en bacterias como el *heomophilus influenzae* o en la *Chlamydia trachomatis* no existe síntesis del NAD y NADP.



Fuente: Bioquímica Roskosky

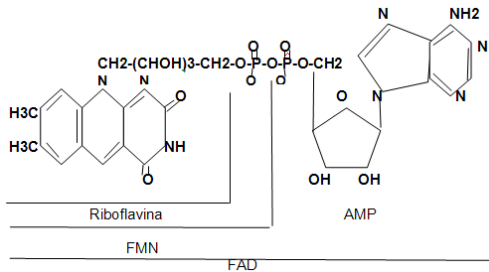
Un ejemplo representativo es el caso de del ácido pirúvico:



El NAD también se convierte en su forma fosforilada NADP, de gran actividad en la síntesis de ácidos grasos y colesterol.

**DINUCLEOTIDO DE FLAVINA – FAD**

Su fuente de origen se halla en la vitamina B2 o riboflavina, formada por un compuesto flavínico la isoaloxacin, que se une a un carbohidrato el ribitol.



FMN-FAD participa en:

- a. Cadena respiratoria en la transferencia de hidrogeniones, desde el NAD a la coenzima Q y desde el complejo II a Co. Q.
- b. Ciclo de de Krebs como coenzima de la deshidrogenasa succínica
- c. Beta oxidación de ácidos grasos como coenzima de la acil Co. A. deshidrogenasa
- d. Descarboxilación oxidativa del piruvato
- e. Formación del ácido úrico. Coenzima de la hipoxantina oxidasa
- f. En la reducción del glutatión

**PIROFOSFATO DE TIAMINA TTP**

Su fuente es la vitamina B1 o tiamina o vitamina antineurítica, constituida por un anillo pirimídínico y un anillo tiazólico que se une a un pirofosfato, para constituir el TTP activo.

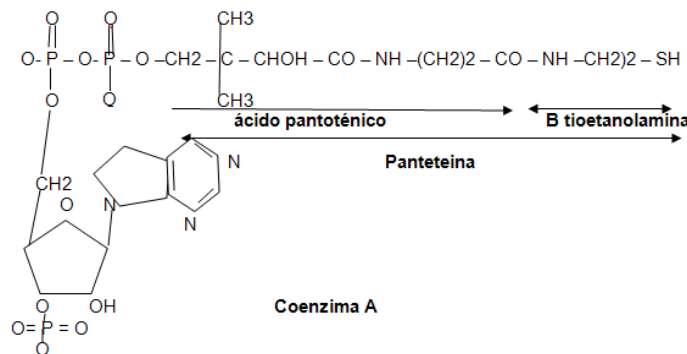
Participa en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono y es la principal coenzima de las descarboxilasas. Las cuatro reacciones en las que opera son:

- a. Descarboxilación Oxidativa del alfa ceto glutarato en el ciclo de Krebs.
- b. Descarboxilación oxidativa del piruvato (formación de acetil Co. A).
- c. Formación de alfa cetoles como en ciclo de las pentosas.
- d. Descarboxilación alfa cetoácido en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

La tiamina y su forma activa el TTP no solo que intervienen en el metabolismo glucídico, sino también sino también, en el sistema nervioso por su participación en la síntesis de acetil colina.

**COENZIMA A**

Tiene como precursor a la vitamina B5 o ácido pantoténico, que se une por un extremo al ATP y por el otro a la tioetanolamina, la cual contiene cisteina y grupos -SH que son el grupo activo de la coenzima.

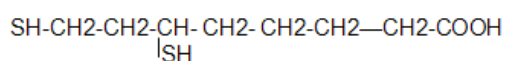


El ácido pantoténico está constituido por una molécula de ácido pantoico unido por un enlace peptídico a la β alanina. La unión de un resto de β tioetanolamina del ácido pantoténico por un nuevo enlace peptídico da origen a la panteteina cuyo éster fosfórico es la base estructural de la coenzima A y de la ACP o proteína transportadora de grupos acilo.

Es de capital importancia en la biosíntesis y oxidación de ácidos grasos y ciclo de krebs, por ser la principal coenzima que transporta grupos acilo en la acetil Co. A, propionil Co. A, aceto acetil Co. A, malonil Co. A. succinil Co. A, butiiril Co. A. y otras

### ACIDO LIPOICO

Componente del complejo vitamínico B, es un ácido carboxílico de 8 carbonos que contiene disulfuro. Participa en la descarboxilación oxidativa del alfa cetoglutarato como el piruvato y el alfa cetoglutarato El ácido lipoico y su forma reducida el ácido dihidrolipoico son neutralizantes de radicales libres. En su estructura la parte funcional activa, lo constituye los grupos SH que se oxidan y reducen



La parte funcional de la molécula son los grupos disulfuro –SH que se reducen y oxidan de manera alternativa.

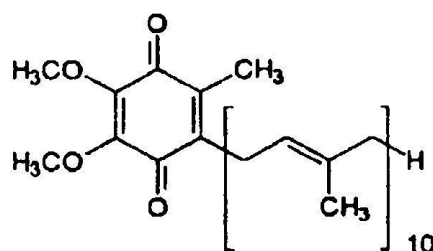
Participa en la descarboxilación oxidativa de alfa ceto ácidos como ocurre con la conversión del ácido alfa cetoglutarico a succinil Co. A.

### COENZIMA Q10 O UBIQUINONA

Es una benzoquinona liposoluble, que tiene una cadena lateral isoprenoide de 10 carbonos, que se halla en las membranas de organelos especialmente mitocondria y secundariamente en retículo endoplásmico, peroxisomas, lisosomas y vesículas. Es un transportador de electrones en los sistemas redox del organismo, participando en la respiración celular aeróbica, de modo que tiene una alta concentración en los órganos

con más requerimiento de energía como el corazón e hígado.

La porción benzoquinona se sintetiza a partir de la tirosina, mientras que las unidades isoprenoides a partir de la acetil Co. A por la ruta del mevalonato, con lo que comparte una ruta común con la biosíntesis de colesterol. De este modo, las estatinas usadas para reducir el colesterol, pueden bajar a un 40% los niveles séricos de Coenzima Q.10. Nutricionalmente Q10 se halla en alta concentración en el corazón de cerdo- vaca, muslo de pollo, aceites de soja, canola y cacahuete.



Coenzima Q10

Existen en la naturaleza varios tipos de ubiquinonas, que difieren en el número de unidades isoprenoides. La presente en las células eucariotas es la Co. Q10

### TETRAHIDROFOLATO THF (COENZIMA F)

Es la forma activa del ácido fólico o vitamina B9. El ácido fólico es una molécula formada por 3 unidades características: pteridina, ácido para amino benzoico y uno o más residuos de ácido glutámico unidos por enlaces peptídicos.

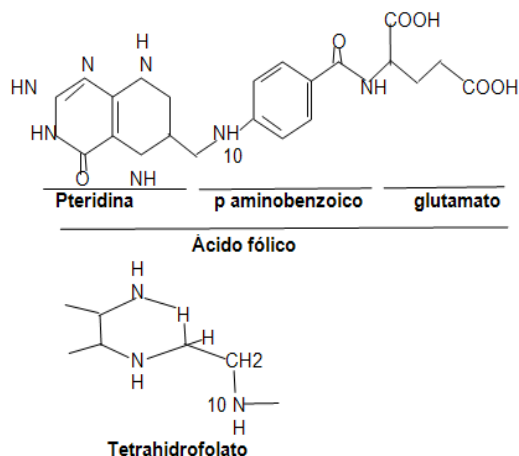
En el tetrahidrofolato (FH4) el anillo de pteridina se halla totalmente reducido, por lo que es capaz de aceptar diferentes fragmentos de un carbono.

El ácido dihidrofólico es el precursor de la coenzima, que por acción de una reductasa se transforma en la coenzima activa

Su importancia como donante de grupos químicos con un átomo de carbono, radica en su participación en:



- Formilación de ribonucleótidos en la síntesis de purinas
- Metilación del ácido desoxiuridílico en la síntesis de pirimidinas
- Conversión de aminoácidos:
- Serina a glicina (requiere piridoxina)
- Histidina a ácido glutámico
- Homocisteína a metionina (requiere metilcobalamina)



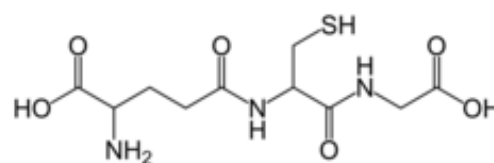
Su deficiencia puede provocar anemia. En clínica, el fármaco metotrexate utilizado en quimioterapia y como antirreumático, al reducir el ácido tetrahidrofólico, inhibe la síntesis de nucleótidos.

### GLUTATION

Es un tripéptido de distribución universal en los seres vivos constituido por ácido glutámico, cisteína y glicina., que gracias a la presencia de -SH participa en los fenómenos redox como un agente que se oxida y reduce.

En las células se halla al estado reducido por acción de la glutatión reductasa, enzima involucrada en los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo, por lo que protege a las células de toxinas como son los radicales libres, halogenados, órgano fosforado y otros xenobióticos.

Se considera al aumento de la proporción glutatión oxidado/glutatión reducido como una señal de estrés oxidativo.

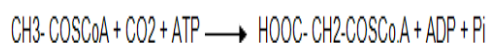


Glutation

De síntesis hepática, además, se halla involucrada en el mantenimiento de la estructura de las membranas celulares, y en la síntesis de leucotrienos.

### BIOTINA

Esencial para el crecimiento y desarrollo de los seres vivos, mediante un enlace amida se une a la enzima, para participar en la carboxilación dependiente de ATP como en la acetil carboxilasa.

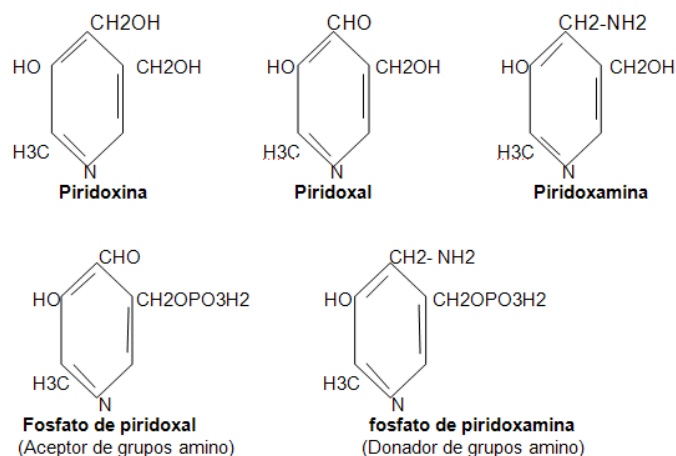


### FOSFATO DE PIRIDOXAL

Su fuente de origen es la vitamina B6 o piridoxamina cuya forma activa es el fosfato de piridoxal. La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina son moléculas interconvertibles. Involucrada en reacciones enzimáticas del metabolismo de los aminoácidos la vitamina B6, se halla bajo tres formas: piridoxina, piridoxal y piridoxamina como su muestra en el gráfico.

El fosfato de piridoxal es la forma mayoritaria en el plasma sanguíneo donde circula unido a la albúmina y dentro del eritrocito se une a la hemoglobina. Funcionalmente participa en:

- Racemización de aminoácidos
- Descarboxilación de aminoácidos con formación de aminas biógenas
- Desaldolización de la serina que da lugar a la formación de glicina
- Participa en fenómenos de transaminación asociado a las transaminasas
- Biosíntesis del ácido nicotínico a partir del triptófano
- Biosíntesis de cisteína a partir de la metionina
- Biosíntesis de grupo HEM de las porfirinas



*Piridoxina y sus formas activas*

### S-ADENOSIL METIÓNINA (SAM)

Compuesta por ATP y metionina, se produce y se consume en el hígado. Es la principal coenzima implicada en la transferencia de grupos metilo.

Además se halla involucrada en la biosíntesis de poliaminas como la espermina, espermidina a partir de la putrescina.

SAM es necesaria para el crecimiento y la reparación celular e incluso participa en la biosíntesis de diversos neurotransmisores como la dopamina y la serotonina.

### NUCLEOSIDOS TRIFOSFATADOS

Es un grupo al que se les conocen funciones coenzimáticas. En ella se reconocen al ATP, GTP, UTP y CTP.

Fundamentalmente el ATP donador universal, actúa transportando energía desde los procesos exergónicos a los endergónicos. En su hidrólisis del último de sus enlaces Esterfosfato, desprende más de de 7,3 Kcal por mol de ATP.

### UTILIDAD CLINICA

En las células, las enzimas se ubican en el sitio de operación de la reacción química que catalizan, por ejemplo la glutamato deshidrogenasa (GD) se localiza en los organelos celulares formando parte de las llamadas **enzimas uniloculares**.

Otras enzimas se hallan tanto en los organelos como en el citoplasma como la STGP, por lo que se les ha nominado como **enzimas biloculares** y finalmente un tercer grupo enzimático, solo es posible encontrarlos en el citoplasma como la STGO por lo que reciben el nombre de **enzimas citosólicas**.

En su mayor parte, excepto algunas enzimas propias del plasma sanguíneo, las enzimas se hallan en los tejidos en los cuales ejercen su actividad biológica. Su presencia en el plasma, es solo un reflejo de la actividad tisular. A estas enzimas que circulan en el plasma sanguíneo se los ha clasificado en dos grandes grupos: **Enzimas plasmáticas funcionales** si su sustrato se hallan en el plasma sanguíneo y en los elementos formes como la ceruloplasmina, plasmina, pseudocolinesterasa, lipoprotein lipasa etc. Estas enzimas son sintetizadas en el hepatocito y son muy activas en el plasma, por lo que su interés es especial en su cuantías inferiores a lo normal, porque una disminución nos indica alteración en la síntesis

A este grupo pertenecen las llamadas **enzimas de secreción**, que no son otra cosa que biocatalizadores que siendo producidos en glándulas y/ o tejidos especializados, ejercen su actividad en otro sitio anatómico, como ocurre con la amilasa del páncreas exócrino que funciona en el intestino en su acción degradativa del almidón, la tripsina, la lipasa.

Con la designación de **enzimas plasmáticas no funcionales**, nos referimos a aquellas enzimas, que a pesar de no tener un sustrato en el plasma, se hallan en la circulación general como reflejo del tejido donde actúan. Por ejemplo LDH del tejido cardiaco y cerebral, fosfatasa ácida de la próstata etc.

Cuando una enzima penetra a la circulación, su cinética puede variar en función de los cambios hemodinámicas, dilución o hemoconcentración, adecuación o no de sustratos disponibles, variaciones posturales del individuo, congestión venosa, presencia de inhibidores, todos lo cuales cambian la cinética de Menten en un orden variable, generalmente hasta un 15% de afinidad por el sustrato y de su actividad fisiológica.

La vía usual de eliminación de las enzimas es la ruta renal., en un proceso que depende tanto del grado de filtración renal como del peso molecular de la enzima. Generalmente, se acepta que las enzimas se eliminan directamente, si poseen un peso molecular inferior a los 60.000 daltons, pero también es indispensable reconocer, que una buena parte

de enzima se reabsorbe en los tubos contorneados como aminoácidos, por lo que la fracción eliminada es muy pequeña, pero de importancia en la clínica, tal es el caso de la eliminación de amilasa y lipasa en los procesos inflamatorios agudos del páncreas, en los que sirve para seguir la evolución de esta patología.

La eliminación renal se cumple para enzimas de bajo peso molecular como amilasa, lipasa fosfatasas También existe una inactivación sérica por activador o inhibidores como por ejemplo para la tripsina y quimotripsina.

Las enzimas que se utilizan en el diagnóstico clínico son enzima intracelulares cuya concentración en el plasma es muy baja a punto que la relación concentración plasmática/ concentración e tejidos es < 1: 10000. La cantidad de actividad enzimática cuantificable en el laboratorio, depende de su liberación, de la estabilidad de la enzima y de la velocidad de eliminación. Esto juega un papel importante la vida media de las enzimas:

Enzima	Vida media
STGP	47 +- 10 h
SPGO	17 +- 5 h
Glutamato deshidrogenasa (GLDH)	18+- 1 h
LDH	113 +- 6 horas
CK	15 horas
Fosfatasa alcalina	3-7días
GGT	3-4 d
Colinesterasa	10 d
Amilasa, lipasa	3 – 6 h

A pesar de que no existen métodos para medir las cuantías intracelulares de enzimas, se presume que las concentraciones séricas son generalmente paralelas a la concentración intracelular. Si una enzima se halla en concentración elevada solo en un órgano dado, un aumento en su concentración sérica, puede ayudar a determinar el órgano o la función afectada por los que se les conoce como **enzimas órgano específicas** como la fosfatasa ácida prostática.

Las **enzimas ubicuas** son aquellas que intervienen en el metabolismo general como por ejemplo LDH, y las transaminasas

Cuando aumentan las enzimas **órgano inespecíficas**, sus valores séricos se comparan con otras enzimas para obtener información acerca del sitio probable de origen del incremento. Por ejemplo en una lesión hepática se produce un incremento de STGO presente en varios tejidos, pero muchas otras células dañadas pueden causar la misma

elevación de otras enzimas. Si este incremento de STGO se compara con otra enzima específica como STGP tenemos una información más fidedigna del proceso hepático.

Las lesiones tisulares de gran magnitud pueden liberar ingentes cantidades de enzimas a la circulación como CPK en los traumatismo musculares, o bien a pesar de ser una lesión pequeña puede también ofrecer una alza significativa de enzima en el suero como se aprecia la TGP en los casos de hepatitis focal.

En el plasma podemos tener valores bajos de actividad enzimática, que generalmente ocurren en presencia de anomalías congénitas como la glucoronil transferasa, disminución en la producción enzimática en la hipoplasia renal, bajas por acción de inhibidores, como la inhibición de la plasmina de la coagulación por la alfa macroglobulina.

Lo más usual en la clínica, es observar los incrementos enzimáticos, sea por efectos fisiológicos como la fosfatasa alcalina de origen óseo en el período de crecimiento o de la anhidrasa carbónica en el ejercicio muscular, como por efectos de una patología el incremento de fosfatasa ácida en los casos de cáncer prostático, la STGP en la hepatitis viral.

Esta variación de importancia clínica, implica que el aumento ocurre por necrosis de los tejidos, aumento del catabolismo célula, aumento de la concentración intracelular u obstrucción en la salida como la amilasa.

Puesto que las enzimas son compuestos de alto peso molecular la causa más común de aumento de sus niveles en el plasma es la muerte de las células que los contienen. Cuando las células mueren, las fosfolipasas crean agujeros en la membrana celular lo que provoca la salida de las proteínas y entre ellas las enzimas. Sin embargo existen factores fisiológicos que provocan el aumento, como el aumento de las isoenzimas óseas de la fosfatasa alcalina en el crecimiento.

Muchos medicamentos también modifican los niveles enzimáticos, tal es el caso de las enzimas microsomaes de GGT por el etanol y agentes antiepilépticos.

Hay que tomar en cuenta para la utilización de enzimas, tres parámetros:

- a. Magnitud del daño tisular: citoplasmáticos LDH. ALT. CPK. AP
- b. Organelas: AST, GGT, 5 nucleotidasa
- c. Localización del daño celular: muy pocas enzimas son específicas de un solo tejido. Hay gran presencia de presencia de isoenzimas
- d. Alteraciones inespecíficas de enzimas séricas: Factores dependientes de edad y sexo:

Es necesario indicar que los métodos de laboratorios no miden las cuantías de las enzimas en el plasma, sino su velocidad de su actividad catalítica. Suelen expresarse en:

1. **Unidad internacional (UI):** es la cantidad de enzima que cataliza la transformación de un micromol de sustrato por minuto, bajo condiciones estándares definidas de temperatura, pH, y concentración de sustrato.
2. **Katal (kat):** se define como la cantidad de enzima que cataliza la transformación de un mol de sustrato por segundo.  $1 \text{ Kat} = 6 \times 10^7 \text{ mol}$ .

Se emplean en forma infrecuente la unidad Anson y la unidad de Folin- Ciocalteu.

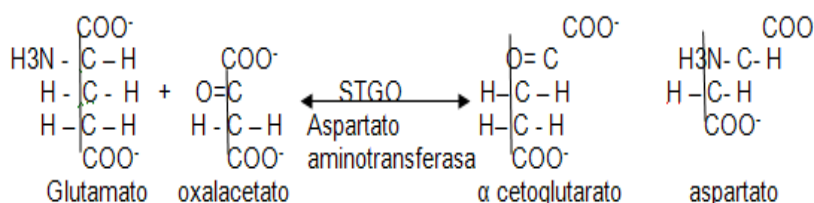
Por otra parte la **actividad específica**, se refiere al número de unidades de enzima por mg. de proteína; se utiliza en las preparaciones enzimáticas.

**La actividad molecular o número de recambio** es el número de moléculas de sustratos, transformadas por minuto, por una molécula de enzima.

**TRANSAMINASA GLUTAMO OXALACETICA O ASPARTATO AMINO TRANSFERASA - STGO**

Es una enzima intracelular con menores valores en la mujer, pero que se igualan con los del hombre con el aumento de edad. Se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y su concentración es elevada en el citoplasma de los tejidos que tienen un metabolismo alto como corazón, hígado, riñón, músculo esquelético, eritrocitos, cerebro, páncreas. Es por consiguiente una enzima órgano inespecífica y su valoración clínica es útil cuando se lo compara con otras enzimas.

Poco se sabe sobre su síntesis, regulación y excreción, aunque una vía de eliminación escasa es la ruta biliar. La isoenzima hepática, es un dímero formado por dos subunidades con un peso total de 93 KDa y a cada monómero se une una molécula de pirofosfato de piridoxal como cofactor. Se han descrito dos isoenzimas, una de origen mitocondrial formado por dos subunidades y otra de origen citoplasmático.



Al igual que STGP su función consiste en remover y transferir grupos amino (NH<sub>2</sub>) de los aminoácidos con el objeto de sintetizar nuevos aminoácidos no esenciales. Específicamente transfiere el grupo amino del ácido aspártico al ácido alfa ceto glutámico, para formar como productos finales el ácido oxalacético y el ácido glutámico.

Se encuentra con mayor frecuencia, pero no de manera exclusiva en hígado, por lo que en pocos casos se incrementa sin efecto hepático. Se requieren lesiones hepáticas más graves o extensas para causar valores anormales y por ello se dice que STGP es una enzima para hígado menos sensible, pero mucho más específica que STGO.

Cuando las células que contienen STGO se rompen o se altera su actividad, por deficiencia de oxígeno o de glucosa, la membrana plasmática se vuelve permeable y la enzima escapa al plasma sanguíneo. Cuanto más alto sea su concentración intracelular, más pronto y más intensamente se eleva en el plasma como ocurre en el daño cardíaco. Se eleva por administración de antihipertensivos, anticoagulantes orales, digitálicos, eritromicina, aspirina y anticonceptivos orales.

Se localiza en hígado, músculo estriado, riñón, corazón. Predomina en el citoplasma celular, pero también se lo halla en las mitocondrias diferenciándose entre sí por sus propiedades cinéticas y físicas.

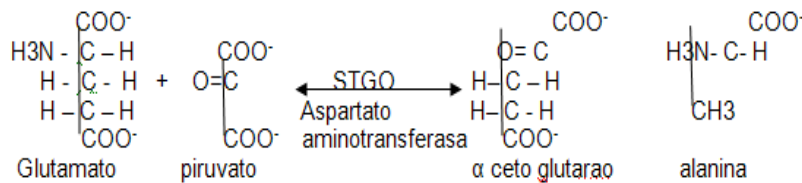
**TRANSAMINASA GLUTAMO PIRUVICA O ALANINA AMINOTRANSFERASA**

Cataliza la transferencia de grupos amino de la alanina al ácido alfa cetoglutarico, formando como productos ácido pirúvico y ácido glutámico.

Presenta una variación diaria en sus valores séricos entre un 10 a un 30%, siendo los valores un 45% mas altos en la tarde que a primera hora de la mañana. (STGO 5-10%). Tiene una vida media de 47 +\_ 10 horas.

Se eleva por administración de paracetamol, alopurinol, ampicilina, azatrioprina, carbamazepina, cefalosporinas, clorpropamida, clofibrato, cloxacilina, codeína, indometacina, isoniazida, metotrexato, ácido nalidixico, nitrofurantoina.

toina, anticonceptivos orales, fenotiacina, fenitoina, propranolol, tetraciclina.



### FOSFATASA ALCALINA O FOSFOMONOESTERASA - SPA

Encontrada en casi todos los tejidos corporales, es sintetizado por el hueso (40-75%), hígado, placenta, intestino, bazo, leucocitos y riñón. Sin embargo los niveles séricos en su mayor parte, resultan del aporte de las isoenzimas hepática y ósea. Codificada por un único gen que se encuentra en el cromosoma 1, es también una enzima inespecífica.

Otros dos genes situados en el cromosoma 2, codifican la isoenzima de células germinales, o semejante a la placentaria. En las células se halla unidas a las membranas celulares, donde parece estar implicada en la ruptura de compuestos que contiene fosfatos y puede facilitar el movimiento de sustancias por la membrana plasmática.

Funcionalmente a pH alcalino cataliza la hidrólisis de diferentes ésteres de fosfato, siendo considerada como una enzima de secreción. En el suero, el mayor componente está dado por la isoenzima hepática, por lo que es de valor en el diagnóstico de trastornos hepáticos y del árbol biliar intra y extrahepático.

En los hepatocitos, la enzima se encuentra unida a la superficie canalicular de las células y en el hueso unido a los osteoclastos, para producir la ruptura del pirofosfato, un inhibidor de la mineralización ósea. En el epitelio intestinal, se produce y libera al intestino en gran cantidad luego de una ingesta grasa. Sin embargo, aparentemente gran parte de la isoenzima se une a los antígenos ABO de los hematíes, de modo que solo llegan al plasma pequeñas cantidades, salvo en el caso de individuos que poseen

tanto el gen secretor como una gran cantidad de sustancia H (grupos O o B).

Su vida media es también diferente; minutos en el intestino, un día en el hueso y 7 días en la forma placentaria. La variación diaria de APL total oscila entre 5 a 10%, mientras que la isoenzima ósea presenta una variación del 20%.

Los niveles plasmáticos varían entre 5 al 10% día a día en dosificaciones seriadas, siendo 15% más alta en hombre negros y 10% en afro americanos. Si una persona tiene un índice corporal aumentado la enzima es un 25% más elevada, mientras que el ejercicio no desempeña papel alguno en las cuantías.

En el embarazo aumenta hasta 2 o 3 veces en el tercer trimestre, pero la ingesta de anticonceptivos provoca una disminución cercana al 20%.

Por otra parte durante la adolescencia, al igual que en III trimestre de gestación, sus valores se elevan como efecto de actividad osteoblástica.

Al igual que otras moléculas sus cuantías se ven aumentadas por acción del ácido nalidixico, alopurinol, amitriptilina, carbamazepina, colchicina, dextro-proxifeno, fenobarbital, eritromicina, Gentamicina, oxacilina, sulfas, tetraciclina entre otros fármacos.

### GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA - GGT

Es una enzima microsomal de 7 a 10 días de vida media, que cataliza el transporte del grupo gamma glutamil de un péptido a otro o a un aminoácido a través de las membranas celulares.

La enzima está generalmente unida a la membrana plasmática de células que muestran una gran capacidad de absorción o secreción, como los hepatocitos (en el lado canalicular), los túbulos renales proximales, las células epiteliales intestinales, glándula mamaria y las de la próstata, pero el mayor aporte a las cuantías séricas lo aporta el hígado.

Pequeñas cantidades son elaboradas por intestino, bazo, pulmón y sistema nervioso central.

Sus cuantías disminuyen en un 25 % durante los primeros meses de embarazo. Disminuye después de las comidas y aumenta a medida que pasa el tiempo luego de una ingesta alimentaria.

También se eleva en los afroamericanos, mientras que el ejercicio no tiene efecto significativo en sus niveles plasmáticos.

También se ha detectado que aumenta en un 10% en fumadores de un paquete diario y el doble con varios paquetes de cigarrillos.

Se caracteriza por ser una enzima sensible al alcohol, puesto que produce elevaciones

rápidas en 18 horas sin evidencia de daño hepático por la ingesta de alcohol. Esto es importante porque se trata de una enzima que aumenta en la mayoría de enfermedades del hígado, por lo que su especificidad es escasa aún cuando su sensibilidad es grande en las hepatopatías.

Su mayor utilidad es descartar el origen óseo de la fosfatasa alcalina, cuando se dosifica ambas enzimas.

No solo el alcohol eleva sus cuantías, también lo hacen el fenobarbital, fenitoina y disminuye por acción de anticonceptivos orales y clofibrato.

**NUCLEOTIDASA**

Su rol fisiológico lo hace canalizando la hidrólisis de la posición 5 de pentosa de un nucleótido. Ampliamente distribuida su mayor porcentaje plasmático es de origen hepatobiliar.

Dado que las enzimas STGO, STGP, GGT, nucleotidasa se los utilizan en patología hepática nos referiremos brevemente a la estructura hepática y sus funciones enzimáticas:

Estructura hepática	Función	Enzimas
Citoplasma	Metabolismo intracelular	STGO, STGP, LDH
Mitocondrias	Suministro de energía	STGO, LDH, GLDH
R. E. rugoso	Síntesis de proteínas enzimáticas y no enzimáticas	Colinesterasa, ceruloplasmina
Lisosomas	Hidrólisis intracelular y excreción	Hidrolasas
Canalículos biliares	Excreción de bilis	Fosfatasa alcalina, GGT, 5 nucleotidasa

MARCADOR HEPATICO	PRUEBA DIAGNÓSTICA
De necrosis celular	TGP, TGO, LDH
De colestasis	F. alcalina, GGT, 5 nucleotidasa

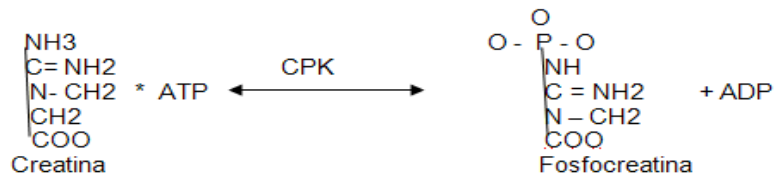
**CREATIN KINASA - CPK**

Implicada en el almacenamiento de energía durante el reposo muscular, es una enzima con grupos sulfhidrilo en su sitio catalítico, que también participa utilizando como cofactor al magnesio, en la elaboración de ATP a partir de

la fosfocreatina durante el trabajo muscular. Se localiza en músculo cardíaco, músculo esquelético y cerebro, riñón y tracto gastrointestinal y mucho menos en otros tejidos. Se elimina por los linfáticos al plasma, por lo que su elevación en casos de injuria

cardíaca se retrasa, lo que ocurre entre 3 a 8 horas, con un pico máximo de 12 a 24 horas y

retorna al nivel normal dentro de 3 a 4 días.



Se lo encuentra como un dímero con actividad catalítica de peso molecular 86.000r D, en la cual las subunidades se denominan **M** (de músculo) y **B** (de cerebro). La combinación de estas subunidades, conforman tres isoenzimas que se forman luego de la liberación al plasma de CPK, por desdoblamiento por la carboxipeptidasa, para dar lugar principalmente a las isoformas MM y MB:

- **CK1 (BB):** presente en cerebro (97-98%), próstata (95-100%), placenta (100%), pulmón (20-50%), músculo intestinal (90-95%).
- **CK2 (MB):** se lo halla en músculo cardíaco anormal (10-15%), músculo esquelético y respiratorio 3-7%, músculo cardíaco normal y cerebro (2-3%) y otros como intestino delgado, diafragma, útero y próstata. Si bien entre 15 a 20% de la CPK del tejido cardíaco es CK-MB (el 80-85% restante es de tipo MM), el miocardio es el principal origen de la isoforma MB, por lo que su presencia es altamente sugestiva de injuria cardíaca.

Existen dos variantes de ensayos para CK-MB disponibles: **CK-MB masa** y **CK-MB de actividad**. La primera que corresponde a la fracción detectada por métodos inmunológicos y que se utiliza en caso de infarto, y la segunda que describe todo el componente muscular cardíaco.

Otros autores han descrito una CK-MB 1 presente en el plasma y la CK-MB 2 isoforma del tejido cardíaco. Hay que anotar que dado la transformación CKMB2 en CKMB1 por acción de una carboxipeptidasa, es conveniente realizar varias dosificaciones en el plasma

para ver si hay movimiento enzimático de esta naturaleza.

- **CK3 (MM):** se lo halla en músculo esquelético (99-100%), músculo esquelético respiratorio y cardíaco normal (93-97%), músculo cardíaco anormal (85-90%), pulmón (30-60%), otros.

En patología cardíaca es importante diferenciar entre origen cardíaco y no cardíaco, recurriéndose al índice CK-MB / CPK que es inferior a 3-5% en presencia de daño muscular no cardíaco.

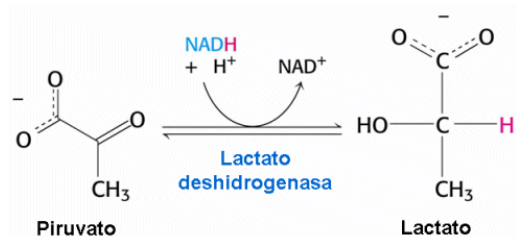
En la mitocondria existe otra isoenzima de CK de 64 KDa que puede formar oligómeros denominados macro-CK2, pero que no se liberan al plasma.

La creatinina quinasa es una enzima que se altera por inyecciones y traumatismos intramusculares, cirugías recientes y ejercicio intenso o prolongado. Existen fármacos que alteran sus cuantías: anfotericina B, ampicilina, anestésicos, anticoagulantes, aspirina, clofibrato, dexametasona, furosemida, morfina, alcohol., anfetamina, anfotericina B, clorpromacina, digital, lidocaina, alfa metildopa.

#### DESHIDROGENASA LACTICA - LDH

Se trata de una enzima que contiene zinc y que participa de la vía metabólica de glucólisis. De alta concentración intracelular, pero de bajas cuantías en el suero sanguíneo, es también una enzima órgano inespecífica, que se libera por ruptura o aumento de la permeabilidad celular.





Se trata de un tetrámero formado por dos subunidades activas, **H** (corazón) y **B** (músculo) con peso molecular de 134 KDA y de cuya combinación se originan cinco isoenzimas:

- **LDH 1:** HHHH se halla en miocardio (45%), hematíes (40%), corteza renal (35%), pulmón (10%)
- **LDH 2:** HHHB presente en miocardio (40%), hematíes (35%), corteza renal (30%), pulmón (15%), hígado (5%)
- **LDH 3:** HHBB localizado en pulmón (40%), corteza renal (25%), hematíes (15%), miocardio-músculo esquelético e hígado (10%)
- **LDH 4:** HBBB presente en pulmón y músculo esquelético (30%), corteza renal (20%), hígado (15%), hematíes (10%), miocardio (5%)
- **LDH 5:** BBBB tiene una mayor concentración en hígado (70%), músculo esquelético (60%), pulmón (5%)

Otra forma de isoenzima de LDH con cuatro subunidades H, se lo ha encontrado en los espermatozoides y líquido seminal, pero no se lo encuentra en el suero sanguíneo. En el plasma sanguíneo los valores bajos normales, representan cuantías que proceden de la degradación de los hematíes y plaquetas, con contribuciones variables de otros órganos. Su principal vía de excreción en la ruta biliar.

En los casos de infarto cardíaco, se eleva hacia las 12-24 horas alcanzando un pico en 42-76 horas y vuelve a la normalidad en 7-10 días.

Se altera por acción de anestésicos, aspirina, cafeína. Clofibrato, procainamida, narcóticos,

fenobarbital, anfotericina B, captopril, cimetidina, piperacina, metotrexate, propoxifeno, ácido valproico entre otros.

### Otros marcadores cardíacos

Aunque algunas de ellas, no son enzimas cabe mencionar otros marcadores químicos de reciente utilidad en la injuria cardíaca:

- **Troponinas** comprenden un grupo de tres proteínas globulares de tres genes diferentes (C, I y T) que interactúan con la tropomiosina muscular, para formar el complejo actina-miosina, integrante del aparato contráctil del músculo estriado.

Las formas T e I son detectadas en el mediante sistemas inmunoenzimáticos y quimioluminiscencia y permite distinguir pacientes con infarto cardíaco, de aquellos que presentan dolor precordial de origen no cardíaco. Es decir permiten el diagnóstico diferencial y el pronóstico de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.

- **La troponina T** es una proteína de 37.000 daltons ausente en el plasma de sujetos normales. Se localiza en los filamentos cardíacos, la mayoría ubicada en el aparato contráctil. Sin embargo, entre un 2.5% y un 8% se los encuentra en el citosol, siendo un buen marcador de isquemia sin que exista necrosis.

De liberación lenta y sostenida, su detección precoz en un daño cardíaco se lo detecta en 4-6 horas en relación con el inicio de los síntomas y permanece elevada hasta por 14 días. Actualmente se utiliza una troponina ultrasensible con menores rangos de detección que troponina T.

- **La troponina I** es una proteína que pesa 21.000 D y, al igual que T está localizada en las miofibrillas cardíacas en las que inhibe la interacción actina-miosina. Es un marcador muy sensible para la detección temprana de lesión miocárdica. A pesar de que el 6% se halla en el citosol, luego de un evento coronario agudo, se eleva a las 4-6 horas con un pico a las 12-18 horas y continúa elevada durante 6 días.

- La **troponina C** de poca actividad para diagnóstico cardíaco, es una proteína fijadora de calcio en el proceso de contracción-relajación muscular
- a. **Mioglobina:** es una proteína de 17.500 D, que transporta oxígeno en el citoplasma del músculo estriado y es liberado durante la necrosis miocítica. Utilizada para el diagnóstico temprano de daño miocárdico puede ser medida a la una hora del inicio de los síntomas con una especificidad del 76 al 96%, alcanzando un pico entre 6-12 horas del inicio de una crisis isquémica. Se la utiliza en pacientes con menos de 6 horas del inicio del dolor precordial, sin embargo de lo cual se le considera un marcador poco específico para músculo cardíaco, pues también se eleva en caso de daño en el músculo esquelético.

La mioglobina facilita la detección de un reinfarto, porque sus niveles ascienden rápidamente más que la CK total en suero. Por otra parte nos proporciona información sobre una posible extensión de la necrosis cardíaca si sus cifras no vuelven a lo normal en 24 a 36 h postinfarto. De igual manera se debe efectuar un segundo ensayo de laboratorio en 1 o 2 horas para un diagnóstico más certero.

- b. **Mieloperoxidasa** es una enzima oxidante ligada en forma inicial al depósito de lípidos en las arterias. Se almacena en neutrófilos, monocitos y algunos macrófagos tisulares, siendo liberada desde estas células en los focos inflamatorios por lo que participan en reacciones activas en cascada de proteasas que afectan directamente la actividad de la placa ateromatosa y su trombogenicidad por oxidar las lipoproteínas de alta densidad y reducir su capacidad de captación de colesterol.

También la mieloperoxidasa ha sido relacionada con una inhibición de la función del endotelio microvascular que tiene lugar en la isquemia del miocardio. En el curso de su acción fisiológica, se liberan a los tejidos especies reactivas de radicales libres.

Se utiliza para predecir infarto agudo de miocardio en los siguientes 30 días a 6 meses de un síndrome coronario agudo.. Es poco usada por su alta tecnología y por su especificidad diagnóstica limitada, puesto que se eleva también cuando existe una activación de neutrófilos y macrófagos en enfermedades infecciosas e inflamatorias.

- c. **PCR reactiva** es una proteína de fase aguda como parte de la respuesta inmune local, relacionada con receptores de la superficie celular que facilitan la fagocitosis. Producida primariamente por el hígado en respuesta a citoquinas inflamatorias (interleuquinas), es un marcador de pronóstico independiente, que se eleva más en caso de anginas inestables que estables. Concentraciones de PCR mayores a 3.6 mg/l se relacionan con una mayor tasa de eventos coronarios.

La proteína C reactiva predice, independientemente de otros marcadores, la evolución corto y largo plazo en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Se menciona que esta elevación obedece a la inflamación asociada a ruptura de placa ateromatosa oclusiva, en presencia de inflamación sistémica debida a un evento coronario agudo. Hay que tomar en cuenta que existen factores que modifican la PCR como edad, inflamación en otros sistemas biológicos, masa corporal, cigarrillo etc.

También existe al laboratorio un PCR ultrasensible que ayuda en el pronóstico de la lesión miocárdica crónica y aguda. En emergencia tiene un valor limitado por su aparición tardía y por su baja sensibilidad y especificidad.

- d. **Péptidos natriuréticos:** utilizados como marcadores de pronóstico y de riesgo de muerte por necrosis cardíaca, constituye un grupo de proteínas de cuatro miembros: Péptido natriurético atrial A (ANP) que provoca natriuresis y vasodilatación.

Péptido natriurético cerebral B1 (BNP) casi exclusivo del tejido ventricular con efecto de natriuresis, vasodilatación, inhibición del sistema renina- angiotensina- aldosterona e inhibición del sistema nervioso simpático.

Se sintetiza como preprohormona de 134 a.a. que se activa por estiramiento de la pared ventricular en la fase de remodelamiento posterior a un infarto de miocardio, formando un propéptido de 108 que por acción de una proteasa se descompone en su forma activa de 32 a.a y una fracción amino terminal de 76 aminoácidos que son liberados al plasma.

Se utiliza para identificar a pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y como un valor pronóstico para un infarto nuevo o recurrente o insuficiencia cardíaca.

Su concentración tras el fallo cardíaco, aumenta durante las primeras 24 horas. Se le considera como un marcador de riesgo en diagnóstico, manejo clínico y pronóstico de morbilidad y mortalidad cardíaca. Este péptido puede ayudar en la detección de fallos en la función de ventrículo izquierdo y aumento de presión en los capilares pulmonares.

Péptido natriurético tipo C (CNP) presente en el tejido nervioso y endotelio vascular y el tipo D (DNP) señalado en especies inferiores.

**e. Proteína fijadora de ácidos grasos:** Se trata de una proteína de 126-137 aminoácidos con 15 Kda de peso molecular, que fija ácidos grasos de cadena larga. Presenta 9 isoformas que se sintetizan en los tejidos con metabolismo activo para los ácidos grasos como corazón, hígado e intestino.

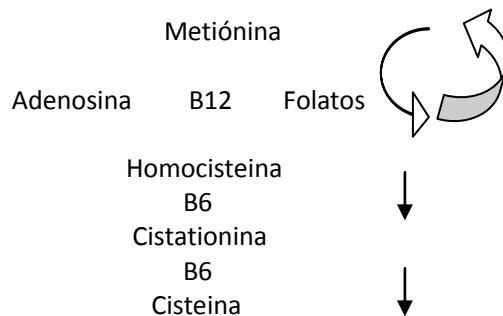
Es un marcador de necrosis que se utiliza en las primeras 12 horas en un infarto cardíaco. Sin embargo de ayudar a detectar un daño cardíaco, tiene una discreta especificidad diagnóstica dado que su isoforma H se sintetiza en corazón y también en el músculo esquelético células tubulares renales, cerebro,

mama y placenta. Se ha mencionado que es útil en la detección de reinfartos ya que su concentración desciende dentro de las 10 horas posteriores a un infarto primario.

**HOMOCISTEINA**

En los últimos años se ha hallado una relación muy estrecha entre los niveles de homocisteína e injuria cardíaca. Se trata de un aminoácido intermediario entre dos rutas metabólicas. Una que forma metionina con participación de folatos y vitamina B12 y otra que da origen a cisteína en una vía en la que interviene la vitamina B6. Existe un balance entre estas dos vías metabólicas lo que depende del aporte de grupos metilo de la dieta.

Se trata de un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebro vascular o vascular periférico. Una elevación de este aminoácido implica un mayor riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio, que el resto de una población determinada, independientemente de se halle implicado en los llamados errores congénitos del metabolismo que se estudia en metabolismos.



**FOSFATASA ACIDA - ACP**

Corresponde a un grupo de enzimas relacionadas entre sí, cuya función es la hidrólisis de esteres de fosfato a pH ácido. Se hallan en todos los tejidos y sus isoformas son codificadas por un gen diferente, pero tienen una mayor concentración en próstata, testículos, eritrocitos, plaquetas, leucocitos, hígado, bazo.

De todos ellos los únicos órganos con actividad significativa enzimática de fosfatasa ácida son los testículos, riñones y bazo.

A la electroforesis se han encontrado cinco bandas de esta enzima: la banda 1 que corresponde a la fracción prostática. Las bandas 2 y 4 corresponden a la forma de la enzima presente en los granulocitos, la banda 3 que es la forma más abundante en el plasma proviene de plaquetas, eritrocitos y monocitos, y la banda 5 de la isoenzima presente en los osteoclastos y probablemente en las células de Küpffer.

En condiciones normales las cuantías de fosfatasa ácida, provienen fundamentalmente de plaquetas y eritrocitos. Una condición especial, es su presencia en el semen, pues parece que la enzima es necesaria para catalizar los procesos de fosforilación y desfosforilación de intermediarios en el metabolismo de los espermatozoides.

#### **ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO - PSA**

La enzima fosfatasa ácida ha perdido mucho de su valor como marcador de cáncer de próstata, puesto que actualmente para patología prostática se utiliza el antígeno prostático específico o **PSA**, una glicoproteína de cadena única de 237 a. a y 284.34 daltons de peso molecular, codificada por el brazo largo de cromosoma 19 e incluida dentro del grupo de la familia de las calicreinas, que trabaja como una proteasa de serina. Se sintetiza en los acinos prostáticos y ductos, como un propéptido de 261 a. a, que por acción de proteasas inespecíficas se transforma en la forma activa de 231 aminoácidos y se elimina por exocitosis al plasma seminal. Wong y colaboradores han descubierto que este antígeno se halla también en tejidos dependientes de andrógenos, como glándulas periuretrales, perianales y sudoríparas apócrinas. También se describe que mujer puede producir PSA en el endometrio y ovario.

Normalmente en el plasma seminal se encuentra las proteínas **semenolegínas I –II y fibronectina**, producidas por las vesículas seminales que inducen la formación de

coágulos pequeños en el momento de la eyaculación y cuya función es la de atrapar espermatozoides. El antígeno prostático tiene como función la de licuar el semen eyaculado, mediante la lisis de proteínas formadoras de gel, para que los espermatozoides se movilen libremente. Además se cree que interviene en la disolución de moco cervical, para permitir la entrada de espermatozoides.

Por métodos de electroquimioluminiscencia se lo detecta en rangos de 0 a 4 ng, siendo actualmente la prueba más sensible para detectar precozmente un cáncer de próstata ya que se eleva en el 65% de casos. Niveles mayores de 4-10 ug/l nos dan la posibilidad de un cáncer de la próstata de un 25%, que sube al 67% con valores mayores a 10 ng.

El antígeno prostático presenta dos formas: **PSA libre** que representa el 30% del total sin actividad enzimática y el PSA asociado a complejos bien sea con la alfa 1 quimiotripsina o con la alfa 2 macroglobulina. El PSA total incluye las dos isoformas, libre y asociado a complejos.

PSA presenta variaciones no circadianas por la actividad física, eyaculación masaje prostático vigoroso. Cuando se eyacula se provoca una elevación de PSA en el 87% de casos, por lo que es prudente evitar relaciones sexuales 72 horas antes de la prueba. También se ha observado elevación de PSA, en casos de retención aguda de orina.

El PSA libre se utiliza para establecer una razón en caso de elevación de PSA total y sospecha de neoplasia prostática:  $\text{PSA libre} / \text{PSA total} \times 100$ , que si es menor a 25%, es mayor la probabilidad de un cáncer prostático. Por consiguiente la sola dosificación de PSA total es inadecuada. Siempre debe acompañarse de PSA libre en la misma muestra sanguínea.

También está disponible al laboratorio la prueba de PSA ultrasensible que permite detectar niveles muy bajos como 0,01 ng/ml

**AMILASA**

Tanto la amilasa como la lipasa son hidrolasas, que forman parte de jugo pancreático, el cual tiene una concentración de 1 a 10% de proteínas. La mayor parte de estas proteínas, son enzimas digestivas o cofactores, que incluyen 20 isoenzimas de 12 diferentes enzimas, que se producen en glándulas salivales, páncreas, trompas uterinas, ovarios, intestino, pulmón próstata e hígado.

Las enzimas pancreáticas se elaboran en los ribosomas, se liberan y pasan a los espacios cisternales para luego almacenarse en las vacuolas apicales de los acinos glandulares exocrinas en forma de zimógenos, que posteriormente se liberan por exocitosis.

La amilasa es una enzima de 51.000 D, cuya síntesis es condicionada por el cromosoma 1; tiene una vida media de 48 horas y se excreta por la orina, siendo reabsorbida en un 75% en el tubo contorneado proximal. Por esta razón es posible cuantificar la amilasa en orina, recogiendo la muestra de dos horas. En los casos de pancreatitis crónica la amilasa sérica se halla disminuida

Se han descrito dos isoenzimas llamadas **amilasa P** o pancreática de 54-628 KDa y **amilasa S** o extrapancreática, que tiene la misma composición de aminoácidos dispuestas en cadena única. Ambas isoformas contienen grupos sulfhídricos y son metaloenzimas por contener al menos un átomo de calcio por molécula, el cual es indispensable para su actividad catalítica. La forma salival forma complejos de elevado peso molecular con inmunoglobulinas A y G.

Requiere de un pH de 6.5 -7 para su trabajo óptimo y tanto la forma pancreática como la salival son codificadas por el cromosoma uno. Sin embargo cerca del 65% de la concentración sérica, es amilasa de origen glandular salival y lo restante de origen pancreático. Tiene una vida media de 48 horas.

Se halla en la saliva, jugo pancreático, hígado, riñón, intestino, tejido adiposo, leche, semen. En la naturaleza se han descrito: la forma **alfa** presente en los animales, la amilasa tipo **beta**

en animales inferiores y plantas y la **gamma amilasa** existente en los hongos.

Las amilasas que revierten al tubo digestivo, tienen como función la hidrólisis a pH de 6.8, de las uniones glucocídicas alfa 1-4 de los polisacáridos de la alimentación.

Su utilidad clínica relevante es en la pancreatitis aguda en los que constituye la prueba de diagnóstico y evolución de la enfermedad, al elevarse sus cuantías a las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, permanece elevado 1-3 días y retorna a cifras de normalidad hacia el 3-5 día.

Es una enzima que sustenta la pancreatitis por tener un incremento de sus valores séricos por encima de tres veces el límite superior de lo normal teniendo en cuenta que su elevación no se relaciona con la severidad de la pancreatitis. Incrementos leves se observan en casos de úlcera perforada, isquemia mesentérica e insuficiencia renal. Sus valores en orina en esta patología se hallan elevados hasta por 7 días

**LIPASA**

Se trata de una enzima citosólica de tipo glicoproteico, cuya función es la de provocar hidrólisis atacando los enlaces éster primarios 1 y 3 de los triglicéridos y en forma lenta los enlaces 2, para producir como productos finales los ácidos grasos libres y monoglicéridos. Pertenece a una superfamilia de enzimas que incluyen a las esterasas y tioesterasas. Su centro activo está formado por Ser 152, Asp 176, Hist 263

La lipasa es más específica del páncreas, aunque también se origina en estómago intestino, leucocitos, riñón, tejido adiposo y bazo. Se ha descrito también una lipasa gástrica, que trabaja a pH 6 que hidroliza el 20% de los lípidos en los adultos y hasta un 50% en los niños. De igual modo se indica la existencia de una lipasa lingual secretada por las glándulas serosas de la región posterior de la lengua que hidroliza triglicéridos a diglicéridos

Su actividad requiere de ácidos biliares y colipasa. La colipasa es una molécula de 10.000 daltons de peso molecular que evita la desnaturalización de la enzima por los cambios de tensión superficial en el intestino.

A diferencia de la amilasa que se filtra por los glomérulos por su bajo peso molecular, la lipasa al presentar un alto peso no se filtra, reabsorbiéndose en los túbulos proximales y no aparece en la orina. También es utilizada para el diagnóstico y evolución de la pancreatitis aguda y muestra una sensibilidad de 94% y una especificidad del 96%, por lo que es más específica que la amilasa en caso de presentación tardía de pancreatitis, puesto que su vida media es superior 5-8 días en relación a la amilasa. Permanece elevada hasta 7 -10 días.

#### **COLINESTERASA**

Se trata de un grupo mal definido de enzimas presentes en todos los tejidos corporales. En el plasma sanguíneo existen cerca de 11 colinesterasas diferentes y dos acetil colinesterasas, que se diferencian entre sí por el sustrato sobre el cual actúan, su pH óptimo y su migración electroforética. Codificado por 3q26-q26-2 esta constituida por 574 a.a. Se sintetiza en el hígado, y participa en el metabolismo de la succinilcolina, procaína y otras drogas. Previene la inactivación de la acetilcolina, disminuyendo la transmisión del impulso nervioso.

Las colinesterasas verdaderas hidrolizan los ésteres orgánicos de los ácidos grasos de cadena corta. La colinesterasa verdadera es capaz de escindir la acetil colina, uno de los neurotransmisores más importantes de la transmisión del impulso nervioso y muestra

una alta actividad en el sistema nervioso central, eritrocitos, pulmón y bazo. La pseudocolinesterasa, butilcolinesterasa o colinesterasa inespecífica o tipo S presente en forma soluble en todos los tejidos, principalmente el hígado, miocardio y páncreas, muestra poca concentración en SNC y SNP. Esta acción sobre la acetil colina se ve inhibida por acción de compuestos órgano-fosforados, organoclorados y carbamatos

Desempeña un papel importante en la ruptura de la succinil colina, un relajante muscular empleado en cirugía. Se las emplea para el diagnóstico de ciertas intoxicaciones y bloqueos de las sinapsis nerviosas.

#### **ALDOLASA**

Pertenece a un grupo de enzimas que intervienen la vía de la glucólisis, por lo que se trata de una enzima órgano inespecífica al hallarse el proceso metabólico en diferentes tejidos. La aldolasa se caracteriza por tener un centro activo de 4 aminoácidos: Lis 223, lis 146, Arg 33 y Tir 363

Se han descrito dos isoenzimas. **Aldolasa A** que desdobra la fructosa 1-6 difosfato en dos triosas: el gliceroaldehído y la hidroxiacetona y la **Aldolasa B** constituida por 364 a.a. que desdobra la fructosa 1 fosfato en gliceroaldehído y triosafosfato.

Se trata de una enzima cuyas isoformas muscular y hepática son importantes para el diagnóstico de enfermedades musculares, anemia megaloblástica y enfermedades hematopoyéticas malignas.



## CAPITULO XI

# NUTRIENTES Y GASTO ENERGETICO

### NUTRIENTES Y ENERGÍA

Los nutrientes son sustancias contenidas en los alimentos que se incorporan al organismo para garantizar el crecimiento, la renovación o la reparación de los tejidos y para asegurar la provisión de energía necesaria para el mantenimiento de la vida.

Una parte sustancial de la Bioquímica se dedica al estudio de los nutrientes: sus características biológicas y químicas; sus mecanismos de digestión, absorción y transporte en el cuerpo humano; su metabolismo: catabolismo, anabolismo, transformación, producción y consumo de energía, almacenamiento, eliminación, etc.

Los nutrientes se distinguen en orgánicos e inorgánicos.

*Son nutrientes inorgánicos:*

- a. el agua (H-O-H) y
- b. los minerales como el hierro (Fe), calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg), yodo (I), zinc (Zn) y otros

*Son nutrientes orgánicos:*

- a. los carbohidratos
- b. los lípidos
- c. las proteínas, y
- d. las vitaminas

Los nutrientes orgánicos, a diferencia de los inorgánicos, están constituidos por moléculas que contienen átomos de carbono unidos a otros átomos de carbono: C-C y a átomos de hidrógeno, oxígeno, nitrógeno: C-H, C=O, CN

Según el tamaño de su molécula y su capacidad de aportar energía para la vida, los nutrientes se diferencian en macronutrientes y micronutrientes.

Son micronutrientes, que no aportan energía:

- a. el agua
- b. los minerales, y
- c. las vitaminas

Son macronutrientes, que aportan energía:

- a. los carbohidratos
- b. los lípidos, y
- c. las proteínas

El estudio del metabolismo intermedio se focaliza en los nutrientes que aportan energía, todos los cuales convergen en una molécula común: la acetil coenzima A, la cual al ser metabolizada genera, en último término, la energía requerida para la vida que se expresa en forma de ATP.

### EL METABOLISMO: UN PROCESO INTEGRADOR Y DINÁMICO

El término metabolismo viene del griego: metabolé = transformación.

El metabolismo intermedio puede definirse como un proceso transformador, de carácter altamente integrador y dinámico en el que intervienen muchos conjuntos de sistemas multienzimáticos. Las enzimas y sus cofactores: coenzimas (vitaminas) y minerales (Zn, Cu, Mg, etc.) dinamizan el proceso.

El metabolismo ocurre a través de sucesivas reacciones; de esta sucesión de reacciones metabólicas intermedias proviene el concepto de metabolismo intermedio para describir precisamente los sucesivos pasos que siguen las reacciones enzimáticas secuenciales, conformando así las vías metabólicas.

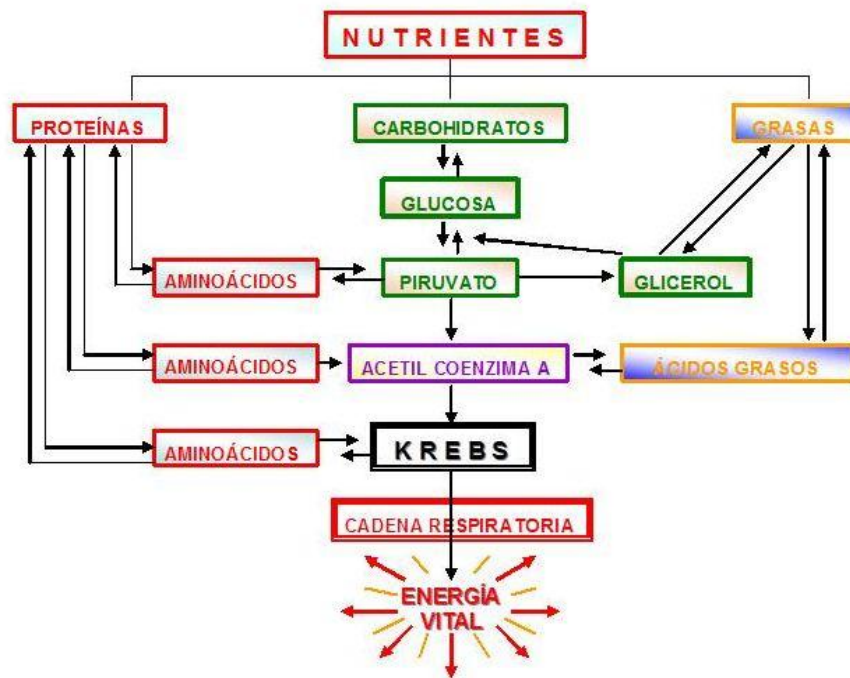
A menudo y de una manera demasiado simple se ha definido también al metabolismo como



la suma de reacciones enzimáticas que se producen en las células.

Durante este proceso vital se obtiene energía química a partir de los macronutrientes: grasas, carbohidratos y proteínas y se convierte a éstos en la materia prima de los

componentes macromoleculares de las células. Las proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, polisacáridos y otros componentes propios de las células se construyen a base de la materia prima suministrada por los nutrientes.



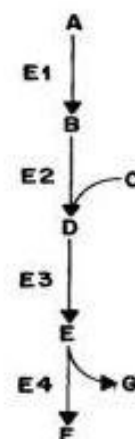
Esquema del metabolismo Intermedio

**Ecuaciones y esquemas del metabolismo intermedio**

Las múltiples reacciones catalizadas por enzimas que están involucradas en las distintas vías metabólicas pueden presentarse bien sea en forma de ecuaciones o también en forma esquemática.

En el texto se utilizarán ambos modos de presentación:

En forma esquemática, como se muestra en el gráfico, donde E1, E2, E3, E4 representan a las enzimas; A es el sustrato de la primera reacción y B su producto. B y C son el sustrato de la siguiente reacción cuyo producto es D. Las letras B, D y E representan a los intermediarios metabólicos llamados también metabolitos. F es el producto final.



Todas las reacciones del metabolismo están íntimamente ligadas puesto que el producto de una reacción enzimática se convierte en el

sustrato de la siguiente reacción enzimática y así sucesivamente. Esta cadena se posibilita porque las reacciones enzimáticas involucradas presuponen la remoción de determinados grupos funcionales de un metabolito y su transferencia hacia otro u otros metabolitos

que actúan como aceptores. La mayoría de reacciones secuenciales del metabolismo intermedio presuponen la transferencia de grupos amino, acetil, fosfato, metil, carboxil y de átomos de hidrógeno.



**CO<sub>2</sub> Y H<sub>2</sub>O son el sustrato de la reacción. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es el producto.**

### Autonomía y dependencia celular

Las células pueden ser divididas en dos grandes grupos dependiendo del modo cómo consiguen carbono: unas son autónomas, así denominadas porque utilizan CO<sub>2</sub> como la única fuente de carbono para construir todas las biomoléculas que contienen este elemento; otras células son dependientes puesto que no pueden utilizar el carbono del CO<sub>2</sub> debiendo, en consecuencia, obtenerlo de otras fuentes, por ejemplo, de la glucosa C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>

Las células de la mayor parte de los animales superiores y de la mayor parte de microorganismos son dependientes y pueden ser divididas a su vez en dos clases: aeróbicas y anaeróbicas.

Las células dependientes aeróbicas viven en el aire y utilizan oxígeno para oxidar a las moléculas orgánicas que le sirven de nutrientes; las dependientes anaeróbicas viven en ausencia de oxígeno y degradan a las moléculas por vías que no requieren de oxígeno; en estas células el oxígeno puede actuar aún como veneno.

Hay células que pueden vivir aeróbica y anaeróbicamente; se les llama facultativas. La mayor parte de las células dependientes son facultativas y, si el oxígeno está disponible, prefieren utilizarlo.

### Catabolismo

Esta parte del metabolismo intermedio se refiere a la fase degradativa. Las moléculas nutrientes, tales como los carbohidratos, los lípidos y las proteínas son degradados, usualmente por reacciones de oxidación, en productos más simples tales como el ácido pirúvico y el ácido láctico; el glicerol y los ácidos grasos; los aminoácidos, etc.

*El catabolismo se acompaña de liberación de energía.*

### Anabolismo

El anabolismo es la fase de síntesis del metabolismo intermedio; también se llama biosíntesis. Durante el anabolismo, las pequeñas moléculas precursoras: aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y glicerol son unidas para formar moléculas más grandes: proteínas, carbohidratos y lípidos.

Puesto que la biosíntesis presupone aumento del tamaño y complejidad de las estructuras moleculares, esta fase requiere utilizar energía, al contrario de lo que sucede en el catabolismo.

El catabolismo es un proceso convergente

La degradación metabólica de las grandes moléculas que constituyen los nutrientes (lípidos, polisacáridos, proteínas) procede "paso a paso" a través de un número muy preciso de reacciones enzimáticas.

## CATABOLISMO Y ANABOLISMO

Al principio del catabolismo, las grandes moléculas nutrientes son degradadas en sus componentes mayores. Así, los lípidos son degradados hacia ácidos grasos y glicerol; los polisacáridos hacia hexosas (glucosa) y pentosas y las proteínas son hidrolizadas en sus 20 aminoácidos constitutivos.

Luego, los diversos productos formados en la etapa anterior son convertidos en moléculas más simples.

Las hexosas, pentosas y el glicerol son transformados en un azúcar fosforilado de tres carbonos: el gliceraldehido-3 fosfato y posteriormente en un elemento de dos carbonos: el grupo acetil que uniéndose a la Coenzima A forma el compuesto denominado Acetil Co-A.

De igual modo, los ácidos grasos y los aminoácidos son degradados para formar Acetil Co-A.

En consecuencia, Acetil Co-A es el producto al que convergen los nutrientes catabolizados.

El grupo Acetil de la Acetil Co-A alimenta el ciclo de los ácidos tricarbóxicos o ciclo de Krebs, vía en la cual los C del grupo acetil son oxidados finalmente hasta CO<sub>2</sub>, el producto terminal del metabolismo; los H<sup>+</sup> provenientes del ciclo de Krebs se unen al oxígeno para formar agua en la cadena respiratoria (cadena de transporte electrónico), donde, paralelamente, se produce el acoplamiento de ADP y P, para formar ATP, la molécula donante de energía.

#### **EL ANABOLISMO ES UN PROCESO DIVERGENTE**

Mientras el catabolismo es convergente, el anabolismo es divergente.

Efectivamente, la síntesis de proteínas comienza con la formación de ceto-ácidos y otros precursores de los aminoácidos a nivel del ciclo de Krebs; luego los ceto-ácidos son aminados para formar los aminoácidos y finalmente éstos son "ensamblados" en las

cadena peptídica de muchas proteínas diferentes.

De la misma manera, varios grupos acetil son ensamblados para constituir ácidos grasos y éstos a su vez son unidos al glicerol para conformar diversos lípidos.

#### **LAS VÍAS CATABÓLICAS Y ANABÓLICAS SIENDO CORRESPONDIENTES, NO SON IDÉNTICAS**

La vía catabólica y su correspondiente pero opuesta vía anabólica entre un precursor determinado y un producto dado, usualmente no son idénticas en cuanto a los metabolitos intermedios o a las enzimas que participan.

Por ejemplo, hay una secuencia de reacciones específicas que catalizan los distintos pasos de la degradación de la glucosa hacia piruvato. Parecería lógico suponer que para la síntesis de glucosa a partir del piruvato se utilice la misma vía, pero en sentido inverso; sin embargo, tal cosa no sucede.

Del mismo modo, las vías correspondientes pero opuestas, anabólicas y catabólicas, entre proteínas y aminoácidos o entre lípidos y ácidos grasos no son idénticas.

Aunque pueda parecer dispendioso tener dos vías diferentes, una catabólica y otra anabólica, tales vías paralelas son una necesidad absoluta puesto que hay importantes razones para ello.

Se dice que la degradación de una molécula orgánica compleja, desde el punto de vista energético, es un proceso "cuesta abajo", mientras que la síntesis de la misma molécula es, por el contrario, un proceso "cuesta arriba"; la energía que demanda la degradación de una molécula orgánica, es menor que la requerida para sintetizar esa molécula. Es como si se tratara de bajar desde la cima de una colina una carga pesada y luego volver a colocarla en su sitio inicial. En el primer caso, la vía para el descenso podrá ser más o menos directa demandando menos

energía; en el segundo caso, el ascenso podrá hacerse pero utilizando mucha mayor energía.

Lo propio ocurre con el metabolismo: las vías catabólicas son vías más directas que las vías anabólicas; estas últimas requieren por lo general de un aporte mayor de energía que las primeras.

*Las vías catabólicas y anabólicas paralelas operan simultáneamente pero en forma independiente.*

Las vías metabólicas correspondientes, anabólicas y catabólicas, pueden diferir de una segunda manera: según su sitio de localización intracelular.

Por ejemplo, la oxidación de los ácidos grasos, en las células hepáticas para llegar a Acetil Co-A se realiza a expensas de un conjunto de enzimas localizadas en la mitocondria, mientras que la biosíntesis de los mismos ácidos grasos (la vía paralela correspondiente pero opuesta), está a cargo de otro grupo de enzimas localizadas en el citoplasma extramitocondrial.

*La diversa ubicación intracelular de las vías metabólicas paralelas, catabólicas y anabólicas, permiten que las reacciones en ambos sentidos ocurran independientes, pero en forma simultánea.*

Las células de los animales superiores son células eucarióticas compartimentalizadas. Efectivamente, los distintos organelos intracelulares: las mitocondrias, el retículo endoplasmático, los cuerpos de Golgi, etc., están rodeados de estructuras membranosas que confieren a la célula una división interna bastante compleja.

Las enzimas que catalizan las diferentes vías metabólicas están localizadas precisamente en tales compartimentos. Este hecho se ha comprobado mediante centrifugación diferencial; las fracciones obtenidas contienen las enzimas capaces de catalizar una secuencia metabólica determinada.

La compartimentalización de los sistemas enzimáticos no es rigurosa puesto que permite la coordinación e integración de algunas actividades metabólicas intracelulares; por ejemplo, la síntesis de glucosa a partir de piruvato presupone la coordinación de una serie de enzimas localizadas, unas en las mitocondrias y otras en la fase soluble del citoplasma.

La compartimentalización posibilita la realización simultánea, dentro de la misma célula, de reacciones químicamente incompatibles que no podrían llevarse a cabo a no ser por la mentada compartimentalización. Así la misma célula, al mismo tiempo, puede estar oxidando a una larga cadena de ácidos grasos hasta convertirlos en varios grupos acetil (2 C), y, reduciendo grupos acetil para sintetizar largas cadenas de ácidos grasos.

Estos dos procesos, opuestos e incompatibles, ocurren, como quedó dicho, en distintos sitios de la célula: la oxidación en la mitocondria y la reducción en el citoplasma extramitocondrial.

## REGULACIÓN DEL METABOLISMO INTERMEDIO

El metabolismo celular está constantemente bajo estricta regulación, debiendo destacarse dos principios y tres mecanismos que dirigen el proceso de regulación del metabolismo intermedio.

### Principio Nº 1

El catabolismo opera a una velocidad no relacionada con la cantidad de nutrientes disponible sino más bien en relación con las necesidades de energía que segundo a segundo, en forma de ATP, son requeridas por el anabolismo. Las células “quemar los combustibles” (catabolizan los nutrientes) a la velocidad justamente requerida para responder a las exigencias de energía en un momento dado.

### Principio Nº 2

La biosíntesis de los componentes celulares obedece a las necesidades inmediatas del organismo. Por ejemplo, la síntesis de

aminoácidos se realiza a la velocidad justamente necesaria para asegurar la síntesis de nuevas proteínas.

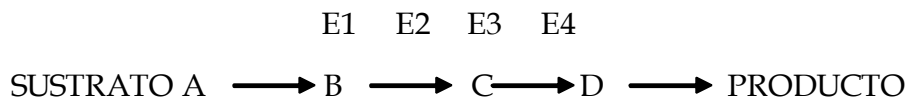
*Las enzimas alostéricas regulan el metabolismo intermedio.*

**Primer Mecanismo**

El primer mecanismo de regulación del metabolismo intermedio y el más inmediato se ejerce a través de la acción de enzimas regulatorias o alostéricas que son enzimas específicas que se ubican al comienzo o muy

cerca del comienzo de la cadena secuencial multienzimática.

Las enzimas regulatorias son inhibidas generalmente por el producto final de la secuencia, el cual ejerce una acción retrógrada que se representa por una línea punteada en el siguiente esquema, en el cual puede apreciarse como el producto final, una vez generado, inhibe a la enzima E1, que en esta secuencia es la enzima regulatoria.



En las vías anabólicas, el producto final de la biosíntesis es el que actúa como el inhibidor alostérico, en tanto que en las vías catabólicas, es el ATP el que frecuentemente funciona como inhibidor regulando la oxidación de los nutrientes.

**Segundo Mecanismo**

El segundo mecanismo mediante el cual se ejerce la regulación metabólica es a través del control sobre la concentración celular de las enzimas. La concentración de una enzima determinada, en un momento dado, es el resultado del balance entre la velocidad de su síntesis y la velocidad de su desintegración. La velocidad de la síntesis enzimática es controlada por mecanismos muy sensibles. Hay que recordar que existen enzimas que están siempre presentes, en cantidades más o menos constantes en las células: son las denominadas enzimas constitutivas, en tanto que hay otras enzimas que son sintetizadas solamente en respuesta a la presencia de sustratos específicos; se trata de las enzimas inducidas o adaptativas. En consecuencia, solo cuando es necesario, esto es, cuando el sustrato (s) está presente, los genes que dirigen la síntesis de la enzima específica entran en acción y de esta manera ejercen una regulación metabólica bastante estricta.

*La concentración enzimática es regulada genéticamente.*

**Tercer Mecanismo**

Las hormonas y los neurotransmisores están articulados a un fino mecanismo de regulación del metabolismo, intermediado por un sistema sofisticado de comunicación celular al que se le conoce como “la transducción de señales mediante receptores celulares” que es capaz de responder a señales que provienen desde el interior de la célula o que se originan en el exterior. El primer caso se ilustra con la síntesis de glucógeno: cuando hay glucosa disponible, las células emiten señales para activar a las enzimas que captan glucosa y la guardan como reserva energética en forma de glucógeno que no es otra cosa que una gran cadena de glucosas.

*Las hormonas y los receptores regulan el metabolismo intermedio.*

La capacidad de responder a señales extracelulares es esencial en la supervivencia y desarrollo de las células humanas; las células establecen comunicación entre sí mediante receptores de las señales, los mismos que pueden ser receptores

intracelulares o receptores de superficie. Los intracelulares están situados en el citoplasma o en el núcleo de las células; captan señales provenientes de hormonas y de otras sustancias; por ejemplo, la tiroxina y las hormonas esteroides tienen receptores intracelulares los cuales al ser activados estimulan complejos mecanismos de respuesta que se expresan en transcripción génica y en síntesis de proteínas y enzimas.

Los receptores de superficie, al contrario que los anteriores no regulan la expresión génica de forma directa, sino que uniéndose a su ligando específico provocan cambios conformacionales que disparan signos transmembrana.

Los tres tipos de receptores de superficie más conocidos son:

1. Los neurotransmisores ligados a canales iónicos
2. Los receptores catalíticos, y
3. Los receptores que involucran a segundos mensajeros como el AMPc, GMPc, Calmodulina, fosfatidil-inositol-Ca, óxido nítrico.

**NECESIDADES DE ENERGÍA**

**MEDIDA DE LA ENERGÍA CONTENIDA EN LOS ALIMENTOS**

La energía contenida en los alimentos se puede medir y expresar en dos formas: como energía calórica o como energía mecánica. La primera se expresa en kilocalorías y la segunda en kilojoules.

Una kilocaloría es el equivalente a la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de un litro en un grado centígrado. Se abrevia Kcal. Actualmente se usa como sinónimo de kilocaloría el término Caloría (con C mayúscula) que se abrevia C.

El kilojoule es la Unidad Internacional de Energía. Equivale a la cantidad de energía necesaria para desplazar a un kilogramo, la distancia de un metro, con la fuerza de un newton. Se abrevia kj.

*Una kilocaloría equivale a 4.2 kilojoules.*

Los macronutrientes al ser fraccionados completamente liberan las cantidades de energía que se indican en la siguiente tabla.

*Energía que producen los nutrientes*

Micronutriente	Kcal	Kjoules
1 gr Carbohidrato	4	17
1 gr de Triclicéridos	9	37
1 gr de Proteína	4	17

En consecuencia, la cantidad de energía contenida en un alimento depende de cuánta grasa, cuánta proteína y cuánto carbohidrato formen parte de ese alimento. Prácticamente todos los alimentos contienen una mezcla de los tres macronutrientes, aunque generalmente a los alimentos se los clasifica según el nutriente que predomina. Así, comúnmente se dice que la carne es proteína; tal cosa es una verdad a medias, puesto que una libra de carne puede contener tanta grasa como proteína.

Se dice asimismo que el pan es un carbohidrato, lo cual es cierto puesto que la mayor parte del pan es harina, pero el pan tiene también algo de grasa y de proteína. Muy pocos alimentos son "puros". El azúcar es carbohidrato puro. El aceite es pura grasa. Por otra parte, los alimentos no son solamente una mezcla de proteínas, grasas y carbohidratos. En su composición entran también otros nutrientes: agua, casi en todos los alimentos; minerales y vitaminas, de diversos tipos y en distintas cuantías, dependiendo del alimento de que se trate. Algunos alimentos contienen fibras.

El alcohol no es un alimento, pero sí es fuente de energía. Cada gramo de alcohol provee de 7 kilocalorías al organismo (29 kilojoules).

**TABLA DE COMPOSICIÓN DE LOS ALIMENTOS**

Cómo saber cuánta proteína, cuánta grasa, cuánto carbohidrato hay en un alimento? Qué minerales y cuáles vitaminas lo constituyen y en que cuantías? Contiene fibras?

La respuesta a estas preguntas se encuentra en un instrumento valioso conocido como Tabla de Composición de Alimentos. A continuación consta la información acerca de algunos alimentos comunes según aparece en la Tabla de Composición de Alimentos Ecuatorianos.

Los macronutrientes contenidos en los alimentos proveen de la energía que requiere el cuerpo humano para mantener sus procesos metabólicos, garantizar la homeostasis y asegurar la persistencia de las actividades que definen al organismo vivo. Sin energía no hay vida.

Las necesidades de energía de las personas no son las mismas; dependen de diversos factores.

La edad es un factor: las necesidades de un niño de 7 años son distintas que las de un anciano de 70.

Otro es el tamaño del cuerpo: sujetos de estatura y peso elevados tienen necesidades de energía diferentes a los individuos de talla corta y poco peso.

El sexo influye, no solamente por el menor tamaño corporal de las mujeres, sino porque

hay variaciones dependientes del ciclo menstrual.

Otro factor, muy importante, es la actividad física: dos personas de la misma edad y del mismo tamaño, la una sedentaria dedicada a la lectura y a la televisión y la otra muy activa dedicada al fútbol y al atletismo, tienen necesidades energéticas diferentes; dicho en otros términos, una y otra persona tienen un **gasto energético** distinto, según a su actividad. Esta distinción se aplica también cuando se asocia al tipo de trabajo: el gasto es diferente cuando se trata de una secretaria que permanece sentada durante ocho horas frente a un computador, que cuando se trata de una obrera dedicada de sol a sol a la siembra, cuidado y cultivo de rosas en una empresa floricultora.

En los niños y en las mujeres embarazadas o que están en período de lactancia, las necesidades de energía incluyen las asociadas con la formación de los nuevos tejidos del niño o la secreción de leche, siempre a un ritmo compatible con una buena salud.

Por lo dicho, las necesidades diarias de energía de una persona dependen de cuánta energía gasta diariamente, de cuál es su gasto energético cotidiano.

COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS ECUATORIANOS. CONTENIDO NUTRITIVO EN 100 GRAMOS DE PORCIÓN APROVECHABLE (ALIMENTOS SELECCIONADOS)

Grupo	Alimentos	Energía (Kcal)	Proteínas (X)	Grasas (g)
Azúcares	Caña	386	0.0	0.2
	Panela	348	0.6	0.2
Verduras y Hortalizas	Acelga	26	2.4	0.6
	Berro	30	4.4	0.6
	Coliflor	26	2.5	0.2
	Remolacha	41	1.3	0.1
	Tomate	27	1.0	0.6
Cereales	Arroz Flor	364	6.6	0.6
	Avena	384	12.1	7.7
	Maíz seco	335	7.9	4.5
	Quinoa	353	14.2	4.1
Frutas	Aguacate	173	1.4	17.5
	Limón sutil	28	1.8	0.1
	Naranja	36	0.9	0.1
	Plátano seda	96	1.2	0.3
Grasas	Aceite vegetal	883	0.0	99.9
	Manteca vegetal	882	0.0	99.8
	Manteca cerdo	901	0.0	99.9
	Mantequilla	757	0.0	85.9
Leguminosas Oleaginosas	Arveja tierna	116	7.5	0.4
	Chocho	71.3	17.3	7.4
	Maní	552	29.6	46.3
	Soya	353	27.9	23.0
Tubérculos	Mel loco	50	1.1	0.2
	Papa chola	89	2.4	0.0
	Yuca	144	0.8	0.2
Pan y	Pan de agua	289	9.8	0.2
	Integral	256	9.3	0.4
	Fideo	344	13.4	0.4
Harinas	De cebada	368	9.0	2.7
	De haba	357	24.6	2.0
	De trigo	353	10.5	1.3

*Las necesidades energéticas de una persona se definen como la **dosis de energía alimentaria ingerida que compensa el gasto de energía**, cuando el tamaño y composición del organismo de esa persona son compatibles con un estado de buena salud y le permite mantener la actividad física económicamente necesaria y socialmente deseable.*

### EL GASTO ENERGÉTICO

El gasto energético es la suma de cuatro componentes, a saber:

- El Índice Metabólico de Reposo (IMR)
- El Efecto Térmico del Ejercicio (ETE)
- El Efecto Térmico de los Alimentos (ETA), y

- La Termogénesis Adaptativa o Facultativa

### EL ÍNDICE METABÓLICO DE REPOSO Ó IMR

Es el componente más importante del gasto energético diario de una persona. Representa



entre el 60 y el 75% del gasto energético total. Mide la energía gastada en:

1. El mantenimiento de las funciones orgánicas habituales: respirar, comer, caminar, dormir, etc.;
2. La energía que se gasta en la homeostasis, es decir en el mantenimiento del equilibrio del medio interno; y,
3. La que se gasta en la activación del sistema nervioso simpático.

La medición se realiza por calorimetría directa o indirecta. Una y otra consisten esencialmente en medir cuánto oxígeno consume la persona y cuánto anhídrido carbónico produce en un período dado, v.g. en 24 horas. Con los dos datos, más la información acerca del sexo, edad y peso de la persona se realiza el cálculo del IMR.

La calorimetría directa demanda que el consumo de O<sub>2</sub> y la producción de CO<sub>2</sub> se midan con el individuo situado dentro de una cámara hermética y lo suficientemente amplia de manera tal que pueda moverse y realizar sus actividades diarias cómodamente. Es algo parecido a lo que en versiones modernas se hace con los astronautas en las cápsulas de entrenamiento para los viajes espaciales. La calorimetría directa es compleja y costosa y sus resultados no difieren sustancialmente de los obtenidos por la calorimetría indirecta, más simple y menos costosa, que es la que se emplea actualmente.

La medición del IMR por calorimetría indirecta debe realizarse en condiciones especiales:

- Con la persona en posición sentada o acostada
- Después de unas seis horas de la última comida
- Después de unas seis horas de haber realizado una actividad física significativa
- En un ambiente confortable (sin ruidos, a temperatura agradable).

La persona recibe oxígeno por una mascarilla nasal y expulsa el anhídrido carbónico por un tubo colocado en la boca. Las cantidades de O<sub>2</sub> consumido y de CO<sub>2</sub> producido, en un tiempo predeterminado, v.g. de 60 minutos, se registran en dispositivos apropiados.

La medición del IMR reemplaza en la actualidad a la medida del Metabolismo Basal que estuvo en boga por muchos años.

Pueden hallarse diferencias en el IMR de obesos y flacos, aun siendo de la misma edad y el mismo sexo. Las diferencias pueden corregirse cuando los cálculos se hacen relacionándolos con la **masa corporal magra (MCM)** de esas personas.

La MCM es un valor resultante de restar del valor de la masa corporal total, el valor de la masa grasa del cuerpo.

#### **EFFECTO TÉRMICO DEL EJERCICIO O ETE**

Representa entre el 15 y el 30% del gasto energético total. Es la medida del gasto que demanda la actividad física exigible u ocupacional o económicamente remunerada, es decir aquella impuesta por el trabajo, a la que se añade la energía que demanda la actividad física espontánea o voluntaria o discrecional: v.g. trotar una hora diaria; realizar ejercicios al máximo de la capacidad aeróbica durante 20 minutos, etc.

La actividad física se categoriza según su naturaleza en ligera, moderada y pesada.

El cálculo del ETE para cada categoría de actividad física se realiza en función del valor del IMR. El valor del IMR por hora se multiplica por un factor, según el sexo y el tipo de actividad de que se trate.

El cálculo presupone conocer el tiempo utilizado en la actividad de que se trate.

Trabajo o actividades ligeras	IMR por hora x 1.7 (hombre o mujer)
Trabajo o actividades moderadas	IMR por hora x 2.7 (hombre) 2.2 /mujer)
Trabajo o actividades pesadas	IMR por hora x 3,8 (hombre) 2.8 (mujer)

Por ejemplo, si una mujer, oficinista, de 35 años y 55 Kg de peso, tiene un Índice Metabólico de Reposo de 54 calorías por hora y realiza su trabajo, calificado como ligero, durante 4 horas diarias, entonces el gasto energético por su trabajo será:

$$54 \text{ C (IMR/hora)} \times 1,7 = 91,8 \times 4 \text{ horas} = 376 \text{ calorías}$$

#### EFFECTO TÉRMICO DE LOS ALIMENTOS ó ETA

Este concepto reemplaza modernamente a otro que fue ampliamente utilizado en el pasado y que se definía por la expresión: “acción dinámica específica de los alimentos”.

El ETA refleja el gasto energético que tiene lugar después de la ingestión de una comida: la digestión, absorción, transporte, metabolismo, depósito y/o eliminación de los alimentos y sus productos demandan un gasto de energía que representa aproximadamente el 5% a 10% del gasto energético total diario.

#### TERMOGÉNESIS ADAPTATIVA O FACULTATIVA ó TA

Es la fracción del gasto energético que corresponde a las demandas exigidas por las adaptaciones que necesariamente hace el organismo frente a diversas situaciones ambientales: la temperatura, el estrés y otros factores. La exposición al frío, por ejemplo, aumenta el gasto energético. La termogénesis adaptativa representa un 5% a 10% del gasto total diario.

El Índice Metabólico de Reposo y el Efecto Térmico del Ejercicio suman entre el 80 y el 90% del gasto energético total. La diferencia corresponde al Efecto Térmico de los Alimentos y la Termogénesis Facultativa.

#### NECESIDADES ENERGÉTICAS EN OTRAS CONDICIONES

1. Los lactantes requieren unas 110 kilocalorías por kilogramo de peso diariamente.
2. Al año de edad el niño gasta unas 1200 kilocalorías diarias. Esta cifra aumenta con la edad hasta alcanzar el máximo gasto de energía en los varones a los 17 – 18 años (3100 C) y en las mujeres a los 14 – 15 años (2500 C), para el peso promedio a esas edades.
3. Las necesidades de energía disminuyen con la edad. Un 5% en la década de los 40 y otro tanto en la de los 50 años. Entre 60 y 69 años las necesidades disminuyen otro 10% y al llegar a los 70 años se puede rebajar del cálculo otro 10% adicional.
4. En el embarazo las necesidades energéticas diarias aumentan en 150 C durante el primer trimestre y en 350 C en el segundo y tercer trimestre.
5. Durante la lactancia se estima que la madre necesita unas 750 C adicionales diariamente. Hay que tener en cuenta que si la mujer acumuló grasa durante la gestación, esa reserva puede ser utilizada como fuente energética durante el amamantamiento, haciendo que las necesidades adicionales sean menores.

**EL CÁLCULO DEL GASTO Y DE LAS NECESIDADES DE ENERGÍA**

Para fines prácticos sugerimos que los cuatro componentes del gasto energético se cuantifiquen así:

IMR =	68 % del gasto total
E T E =	22 %
ETA y TA =	10%

Obsérvese que sabiendo los dos valores de IMR y ETE se tiene la estimación del 90% del gasto total.

Ahora bien: ¿Cómo saber cuál es el IMR de una persona? Cuál el ETE?

Por ventura ya no es indispensable someter rutinariamente a las personas a la calorimetría, directa o indirecta. Si se trata de personas sanas, de peso y talla dentro de rangos normales para su edad y sexo, se recurre a fórmulas que fueron elaboradas a partir del análisis del gasto energético de individuos de diferentes nacionalidades, estudiados por científicos de otras tantas partes del mundo.

$$\text{IMR (kcal/día)} = (\text{Peso en Kg} \times \text{Factor 1}) + \text{Factor 2}^*$$

(\* ) El factor ETE consta en la tabla que calcula el IMR)

$$\text{ETE en Kcal / día} = \text{IMR / hora} \times \text{Factor ETE}^* \times \# \text{ horas de actividad}$$

(\* ) El factor ETE consta en que calcula el Gasto energético promedio

Supongamos que después de realizados los cálculos se obtienen los siguientes valores en una mujer de 20 años, de 1.70 m de altura y 60 Kg de peso:

$$\text{IMR} = 1378 \text{ Kcal / día}$$

$$\text{ETE} = 757 \text{ Kcal/día}$$

$$\text{Subtotal} = 2135 \text{ Kcal /día}$$

Los 2135 Kcal representan el 90% del gasto. A este valor hay que sumar 213 Kcal más, que corresponden, aproximadamente, al 10% del ETA Y TA, dando un total de 2348 Kcal / día. Aplicando el redondeo, tendremos que esta mujer gasta diariamente 2.350 Kcal.

¿Cuánto y qué debería comer esta mujer para compensar su gasto energético, estimado en 2.350 Kcal diarias?

Debería comer proteínas, hidratos de carbono y grasas en las siguientes cuantías:

235 Kcal provenientes de proteínas

1.527 Kcal de hidratos de carbono, y

470 Kcal de grasas

Total: 2.350

Y estas cifras, de dónde salen?

De otros acuerdos científicos que dicen que para mantenerse con buena salud, las

necesidades de energía de una persona adulta deben satisfacerse según el siguiente criterio:

Un 10% de las Kcal deben provenir de las proteínas

Un 65% de los carbohidratos y

Un 25% de las grasas

Total: 100%

Finalmente cuántos gramos, kilogramos, libras u onzas se debe ingerir para cubrir 235 Kcal de proteínas, 1527 Kcal de carbohidratos y 470 cal de grasas?

Cada gramo de proteína aporta: 4 Kcal

Cada gramo de carbohidrato: 4 Kcal y

Cada gramo de grasa: 9 Kcal

En consecuencia, la mujer requiere ingerir en un día unos:

58 gramos de proteínas (1.9 onzas) tomarse en cuenta en los cálculos,  
 380 gramos de carbohidratos (13 onzas) considerando que cada gramo aporta 7 Kcal.  
 53 gramos de grasa (1.7 onzas)

A pesar de que el alcohol no es un nutriente, si es del caso, la ingestión de alcohol debe

FACTORES PARA CALCULAR EL ÍNDICE METABÓLICO DE REPOSO A PARTIR DEL PESO CORPORAL

Rangos de Edad	Kcal / día	
	Factor 1	Factor 2
Hombres		
3 - 10	22.7	495
10 - 18	17.5	651
18 - 30	15.3	679
30 - 60	11.6	879
> 60	13.5	487
Mujeres		
3 - 10	22.5	499
10 - 18	12.2	746
18 - 30	14.7	496
30 - 60	8.7	829
> 60	10.5	596

PROMEDIO Y MÁRGENES DE PESO PARA LA TALLA APROPIADOS EN LOS ADULTOS

Talla sin calzado (m)	H O M B R E S			M U J E R E S		
	Promedio apropiado	Margen peso apropiado	Obesos	Promedio apropiado	Margen peso apropiado	Obesas
1.45				46.0	42-53	64
1.48				46.5	42-54	65
1.50				47.0	43-55	66
1.52				48.5	44-57	68
1.54				49.5	44-58	70
1.56				50.4	45-58	70
1.58	55.8	51-64	77	51.3	46-59	71
1.60	57.6	52-65	78	52.6	48-61	73
1.62	58.6	53-66	79	54.0	49-62	74
1.64	59.6	54-67	80	55.4	50-64	77
1.66	60.6	55-69	83	56.8	51-65	78
1.68	61.7	56-71	85	58.1	52-66	79
1.70	63.5	58-73	88	60.0	53-67	80
1.72	65.0	59-74	89	61.3	55-69	83
1.74	66.5	60-75	90	62.6	56-70	84
1.76	68.0	62-77	92	64.0	58-72	86
1.78	69.4	64-79	95	65.3	59-74	89
1.80	71.0	65-80	96			
1.82	72.6	66-82	98			
1.84	74.2	67-84	101			
1.86	75.8	69-86	103			
1.88	77.6	71-88	106			
1.90	79.3	73-90	108			
1.92	81.0	75-93	112			

Fuente: Necesidades nutricionales y calidad de la dieta, INTA/ Universidad de Chile, Santiago, 1984

**ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO PROMEDIO EN CATEGORÍAS DE ACTIVIDAD OCUPACIONAL (FACTOR ETE), EXPRESADO COMO MÚLTIPLOS DE IMR. INDIVIDUOS 18-30 AÑOS, AMBOS SEXOS**

Actividad ocupacional	Gasto promedio / IMR por hora	
	Hombre	Mujer
Trabajo ligero		
75 % del tiempo sentado o de pie		
25% del tiempo de pie y moviéndose	1.7	1.7
Trabajo moderado		
25 % del tiempo sentado o de pie		
75% del tiempo de pie y moviéndose	2.7	2.2
Trabajo pesado		
40 % del tiempo sentado o de pie		
60% del tiempo en actividad ocupacional pesada	3.8	2.8

Fuente: Adaptado de FAO/OMS/UNU. Necesidades de Energía y de Proteínas. Serie Inf. Téc. 724. OMS, Ginebra.



## CAPITULO XII

# BIOQUIMICA DE LOS TEJIDOS

## TEJIDO NERVIOSO

### COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA

El tejido nervioso está formado de proteínas y aminoácidos, glúcidos y lípidos. Las proteínas representan un 40% del peso seco del cerebro. Forman parte de proteolípidos que están en las vainas de mielina y que a diferencia de las lipoproteínas son insolubles en agua.

La concentración de aminoácidos libres es mucho más elevada en el tejido nervioso que en la mayoría de los demás tejidos. El ácido glutámico es el más abundante, seguido del ácido aspártico, la glutamina y el ácido gamma amino butírico.

En cuanto a los glúcidos lo más sobresaliente es el bajo contenido en glucógeno del tejido cerebral (0.1 %).

Los lípidos representan la mitad del peso del tejido nervioso. Están presentes sobre todo en la sustancia blanca y en la mielina y en consecuencia en menor proporción en la sustancia gris. Las grasas neutras están completamente ausentes. Los lípidos más abundantes son las cefalinas y lecitinas, los esfingolípidos y el colesterol que en el cerebro normal del adulto se encuentra en forma libre.

### METABOLISMO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El cerebro consume una elevada proporción de oxígeno; a pesar de que representa solamente el 2% del peso total del cuerpo, consume aproximadamente el 20% de todo el oxígeno que utiliza una persona en estado de reposo. Así se explica la extrema sensibilidad del cerebro a la falta de oxígeno (hipoxia), la cual aunque sea de muy breve duración puede provocar daños graves y aún irreversibles en el cerebro.

Del mismo modo que hemos estudiado los metabolismos en las otras células y tejidos del organismo, en el caso del sistema nervioso lo haremos en el siguiente orden:

- Metabolismo de los carbohidratos.
- Metabolismo de los lípidos.
- Metabolismo de los aminoácidos y proteínas.

### METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

En condiciones normales, con suficiente aporte de oxígeno, las necesidades energéticas del cerebro son cubiertas casi exclusivamente por la oxidación de la glucosa (vía de Embden Meyerhoff). Como en el cerebro el glucógeno es muy escaso, la dependencia del suministro de glucosa por vía sanguínea es casi absoluta. Una hipoglucemia severa (como la provocada por una dosis excesiva de insulina), puede conducir al coma y eventualmente a la muerte.

La glucosa no necesita de insulina para ingresar a las neuronas, como sí la requieren las células musculares. La glucosa entra libremente a las células cerebrales y es oxidada en la vía glucolítica, ciclo de Krebs y vía de transporte electrónico (cadena respiratoria / fosforilación oxidativa), prácticamente en su totalidad. Una pequeña proporción es degradada en la vía de las pentosas a nivel cerebral.

*En el ayuno prolongado la oxidación de glucosa disminuye y en tales condiciones los cuerpos cetónicos son la principal fuente energética para el cerebro.*

### METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los ácidos grasos se sintetizan por las mismas vías que en los demás órganos.

El colesterol se sintetiza en cuantías elevadas en los jóvenes y a medida que pasan los años



disminuyen, de manera que el cerebro del adulto mayor forma muy poco colesterol. Estos conceptos corresponden a estudios experimentales en animales.

La síntesis de los cerebrósidos es temprana y coincide con el período de mielinización.

La mayoría de los lípidos a excepción de la lecitina y de algunos fosfátidos son catabolizados muy lentamente por el tejido nervioso.

**METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS**

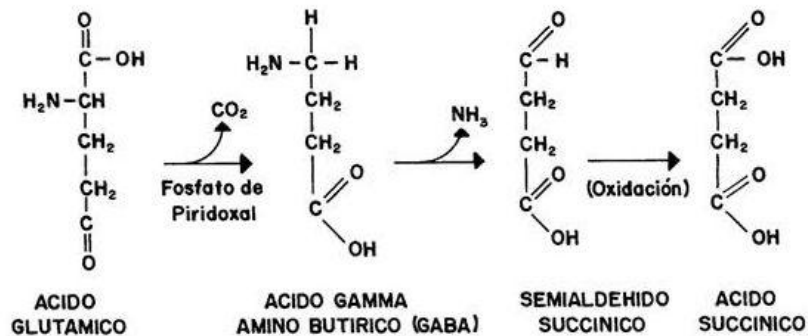
El cerebro tiene la capacidad de incorporar selectiva y rápidamente algunos aminoácidos

hacia el interior de las neuronas: histidina, glicina y glutamina. Otros, al contrario lo hacen muy lentamente: lisina, leucina y prolina.

El ácido glutámico es un caso especial: es precursor del neurotransmisor GABA.

La formación del ácido gamma amino butírico (GABA) se ilustra en el siguiente gráfico.

Este neurotransmisor una vez que cumple su función es oxidado hacia ácido succínico o puede ser utilizado para la resíntesis de ácido glutámico.



Además, el ácido glutámico es utilizado para eliminar amoniaco del cerebro. El tejido nervioso no es capaz de producir urea, por lo que el amoniaco se elimina uniéndose al ácido glutámico en forma de glutamina. Esta última pasa a la sangre y llega al riñón donde es hidrolizada.

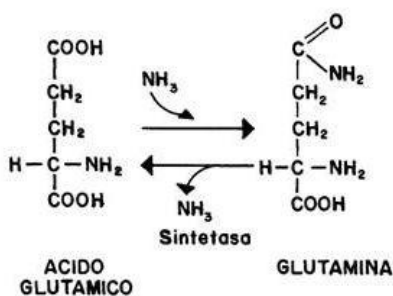
Por otra parte, la transaminación del ácido glutámico con el oxalacético produce ácido alfa ceto glutárico, que es metabolito del ciclo de Krebs, cuyo catabolismo produce ATP. Interviene, por tanto, en el metabolismo energético cerebral.

**ARN Y METABOLISMO CEREBRAL**

Las neuronas contienen más ARN que cualquier otra célula del organismo. Esto esta relacionado con la elevada actividad de síntesis de proteína de las neuronas.

**MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA ACTIVIDAD NEURONAL**

Es propiedad esencial de las neuronas su capacidad de generar impulsos nerviosos, conducirlos a lo largo de sus axones y transmitirlos a otras células: nerviosas, musculares, glandulares, etc.



Para que estos procesos se cumplan debe existir en la neurona en reposo, un potencial de membrana determinado por una concentración diferencial de iones de sodio y de potasio: los iones de potasio en el interior de la célula tienen una concentración de 20 a 50 veces mayor que en el exterior, mientras que los de sodio exhiben una situación inversa: más sodio en el exterior que dentro de la célula. El mantenimiento de estas concentraciones diferenciales de los iones, y por tanto, del potencial de membrana se logra gracias a la presencia de una adenosín-trifosfatasa (ATPasa) dependiente de sodio y potasio; se calcula que la actividad de la ATPasa consume un 70% de todo el ATP sintetizado en las neuronas.

*El impulso nervioso se genera cuando la entrada de iones de sodio al interior de la célula, por sus canales específicos, se incrementa. La rápida entrada de estos iones invierte el potencial de membrana y con esto se desencadena un potencial de acción que se desplaza a todo el largo del axón. Este se llama impulso nervioso.*

### MENSAJEROS BIOQUIMICOS

El impulso nervioso que se origina en una neurona se transmite a otra célula, sea nerviosa, muscular o glandular. Sin embargo no existe continuidad física entre la neurona que emite el impulso y la célula que lo recibe; más bien, entre una y otra existe un espacio de unos 20 nm llamado **hendidura sináptica**.

En la mayoría de situaciones el impulso nervioso no es capaz de cruzar eléctricamente la hendidura sino que lo hace por medios bioquímicos, utilizando sustancias que se conocen como **neurotransmisores**.

La transmisión neurobioquímica se realiza de esta manera:

- El axón de la neurona emisora del impulso termina en una serie de prolongaciones llamados **botones sinápticos**, limitados por la membrana de la propia célula, que aquí se llama **membrana pre-sináptica** para diferenciarla de la membrana de la célula adyacente, receptora del impulso, que es la **membrana post-sináptica**.

- Los neurotransmisores se encuentran normalmente almacenados en **vesículas de los botones sinápticos**. La llegada del potencial de acción a los botones sinápticos provoca la liberación, por exocitosis, de un cierto número de moléculas del neurotransmisor las cuales atraviesan la hendidura sináptica y se unen, en la superficie de la membrana post-sináptica, a receptores específicos. Esta unión genera una respuesta en la célula correspondiente. La respuesta puede ser excitatoria o inhibitoria. Respuestas excitatorias son los impulsos que provocan contracción muscular, por ejemplo. La respuesta inhibitoria se produce cuando la unión del neurotransmisor con su receptor hiperpolariza a la membrana post-sináptica lo que vuelve a la célula menos excitable.
- Una vez producida la respuesta, para que otro impulso nervioso pueda ser recibido en la membrana post-sináptica es necesario que el neurotransmisor sea removido. Esto acontece por inactivación del neurotransmisor por enzimas específicas o por reabsorción del mismo hacia los botones sinápticos.
- Hay un número cada vez más extenso de sustancias identificadas o consideradas como neurotransmisores. Revisaremos a continuación algunas de las más conocidas.

### NOREPINEFRINA O NORADRENALINA.

Participa de la neurotransmisión en las fibras simpáticas postganglionares principalmente. Esta sustancia se sintetiza a partir del aminoácido tirosina y se almacena en las vesículas de los botones sinápticos junto a una proteína y ATP.

Existen dos tipos de receptores postsinápticos para norepinefrina: alfa y beta.

La unión de la norepinefrina con los receptores beta estimula la adenilciclase de la membrana, la cual su vez activa al AMPc intracelular.

La enzima **fosfodiesterasa** hidroliza al AMPc. Por ello, cuando se inhibe a la enzima con teofilina o cafeína, se prolonga el estado activo del AMPc y por ende la respuesta a la noradrenalina. Aquí podría estribar la explicación del por qué el té y el café son estimulantes que mantienen el estado de vigilia.

La eliminación de la noradrenalina después de un estímulo tiene lugar por absorción de la misma a nivel de la membrana pre-sináptica. Parte de la noradrenalina reabsorbida es almacenada en las vesículas y otra parte es inactivada por la enzima **monoamino-oxidasa (MAO)**.

*El temblor de las manos, la rigidez de los músculos y la disquinesia que se observa en la Enfermedad de Parkinson, están relacionados con la degeneración parcial de las estructuras dopaminérgicas de la sustancia nigra.*

Algunos síntomas de la esquizofrenia podrían ser explicados a la luz de las alteraciones de los sistemas dopaminérgicos ubicados en las regiones mesolímbica y mesocortical del encéfalo. En autopsias de pacientes esquizofrénicos se encontró incrementos de los receptores para dopamina en el núcleo caudado.

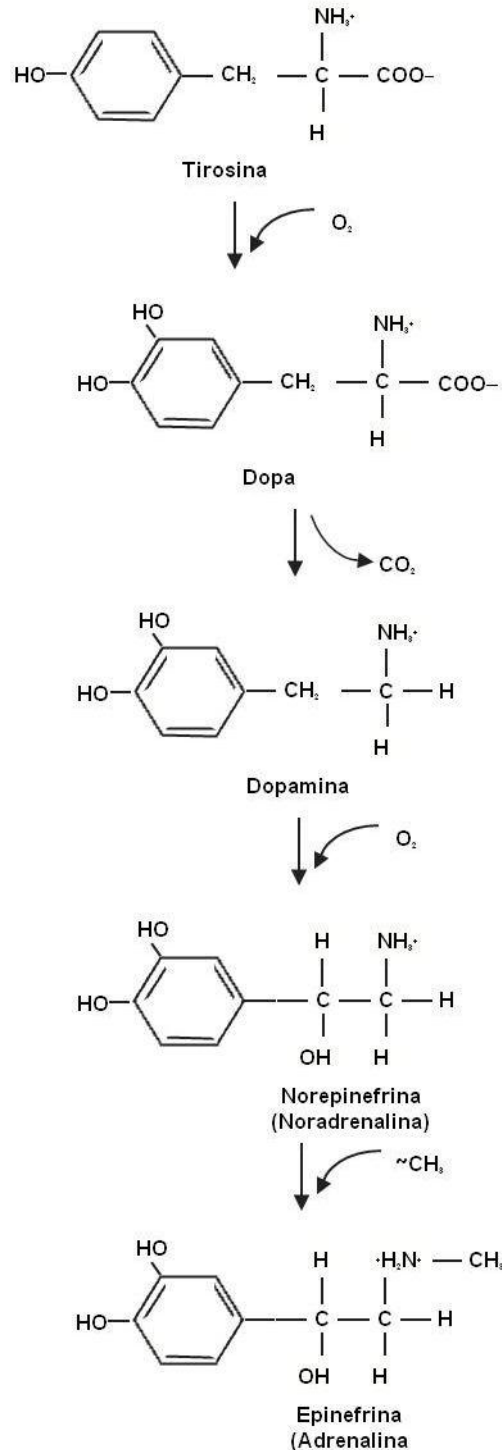
*La cocaína estimula la liberación de dopamina desde las vesículas sinápticas. A su vez, las anfetaminas inhiben la reutilización de la dopamina.*

**DOPAMINA**

Participa como neurotransmisor en vías que tienen que ver con el control central de los movimientos; con el comportamiento y conducta social y probablemente con la percepción, memoria y pensamiento.

Químicamente es la 3,4 dihidroxi feniletilamina. Se deriva del aminoácido tirosina y es el precursor de la norepinefrina. En la transformación de DOPA en dopamina participa como cofactor el fosfato de piridoxal derivado de la Vitamina B 6.

Se reconocen seis receptores para dopamina. Su mecanismo de acción está intermediado por diversas sustancias como las proteínas G. Una vez que ejerce su efecto, la dopamina puede ser reutilizada y/o, al igual que la noradrenalina, puede ser inhibida por la MAO.



Síntesis de Catecolaminas

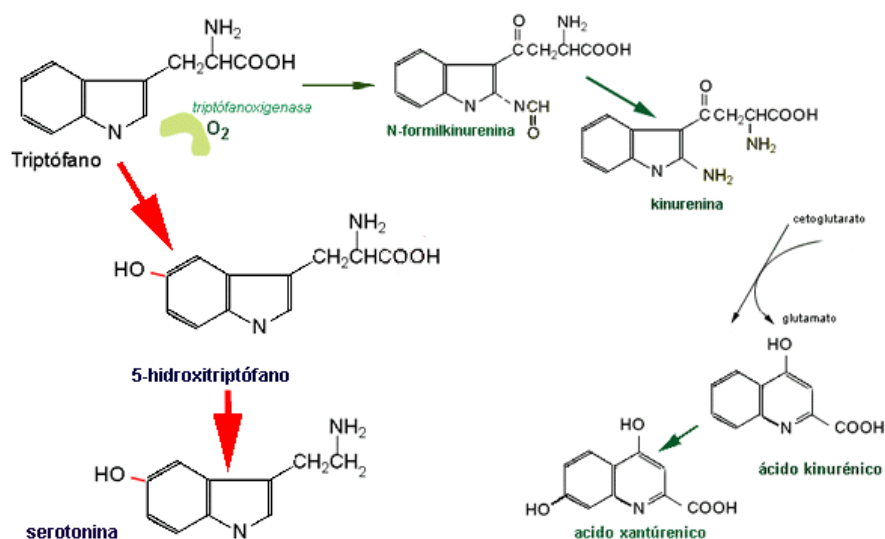
**SEROTONINA**

Es un neurotransmisor central que funciona en vías relacionadas con la percepción sensorial y el sueño. Químicamente es la 5-hidroxitriptamina que se deriva del aminoácido triptófano.

Se reconocen seis receptores para la serotonina. En el hipocampo, la interacción

del receptor con la serotonina impide la apertura de los canales iónicos de potasio, produciendo hiperpolarización de la membrana y consecuentemente un efecto inhibitorio.

En otras áreas el efecto es excitatorio. Como la noradrenalina y la dopamina, es igualmente inactivada por la MAO.



*Metabolismo del Triptófano hacia Serotonina y ácido Xanturénico*

**ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO.**

Más conocido como **GABA**, se sintetiza a partir del ácido glutámico. Quizá es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central que ejerce su efecto por que aumenta la permeabilidad de la membrana post-sináptica a los iones de cloro, lo que trae como consecuencia la hiperpolarización de esa membrana.

Se han descrito diversos receptores para GABA: A, B, inotrópicos, metabotópicos, etc. La remoción del GABA de las sinapsis se realiza por un sistema de transporte dependiente de iones sodio.

La administración de sustancias que bloquean el ácido gamma amino butírico provoca convulsiones.

**GLICINA, ACIDO ASPARTICO Y ACIDO GLUTÁMICO.**

Son aminoácidos que funcionan también como neurotransmisores. La glicina es probablemente el principal neurotransmisor inhibitorio a nivel de la médula y tallo cerebral. El efecto inhibitorio se produce por un mecanismo iónico similar al del GABA.

*La estricnina antagoniza con la glicina a nivel del receptor provocando convulsiones e incluso la muerte.*

**PEPTIDOS NEUROTRANSMISORES.**

Existe una gran cantidad de moléculas identificadas como neuropéptidos.

Es un campo de experimentación actual y también de especulación. El análisis de las hipótesis y teorías en discusión excede el objetivo de este texto. De manera que en lo

que sigue tan solamente mencionaremos a los más importantes:

#### Hormonas hipotalámicas

TRH, GRH, Somatostatina, CRH, GHRH

#### Hormonas neurohipofisarias

Vasopresina, oxitocina, neurofisinas

#### Hormonas adenohipofisarias

Adrenocorticotrofina,  $\beta$ -endorfina,  $\beta$ -MSH, prolactina, LH, GH, tirotrófina.

#### Gastro-neuropéptidos

Péptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina (CCK), Gastrina, Motilina, Polipéptido pancreático (PP), Secretina, Substancia P, Substancia K, Bombesina, Neurotensina, Péptido liberador de gastrina (GRP), TRH, Somatostatina, Glucagón, Insulina, Metionina-encefalina, Leucina-encefalina.

#### Hormonas circulantes

Péptido natriurético atrial, angiotensina, calcitonina, glucagón.

#### Péptidos opiáceos

Dinorfina, Beta endorfina, Met-encefalina, Leu-encefalina.

#### Otros péptidos

Angiotensina II, Bradicinina, Carnosina, neuropéptido Y, Factor de crecimiento epidermal (EGF), Factor natriurético atrial (ANF), Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), Neuromedina K, Galanina

### TEJIDO MUSCULAR

Es el tejido más abundante del cuerpo y por esta razón tiene un papel significativo en el metabolismo general del organismo. Representa cerca del 40 % del peso total y, en reposo, consume alrededor del 50 % del oxígeno utilizado, cuantía que puede llegar al 75 % durante el ejercicio físico intenso.

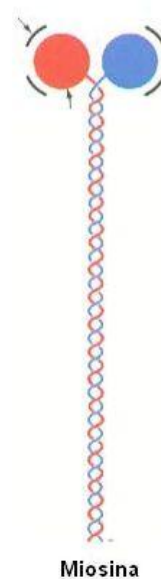
#### COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA

**Proteínas:** en el citoplasma de las células musculares se encuentran muchas proteínas y entre ellas las que participan directamente en la contracción muscular: miosina, tropomiosina, troponina y actina. Además, todas las

enzimas de la glucólisis, la fosfocreatín quinasa de la creatina y otras.

#### MIOSINA

Es una molécula alargada en forma de bastón, con una cabeza formada por dos globos. El vástago del bastón está formado de dos cadenas de polipéptidos -cadenas pesadas-retorcidas entre sí como un cable. La doble cabeza globular está formada de cuatro cadenas livianas.

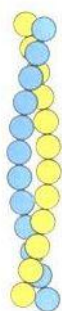


La asociación de unas 400 moléculas de miosina forma un filamento llamado **filamento grueso**, para diferenciarlo de otro que se conoce como **filamento fino**. Las cabezas globulares de las miosinas se orientan hacia fuera del centro del filamento para formar unos puentes que unen a los filamentos.

#### ACTINA, TROPOMIOSINA Y TROPONINA.

Estas proteínas forman los filamentos finos. Dos cadenas de actina F enrolladas entre sí forman la estructura básica del filamento fino. En las ranuras que dejan las dos cadenas de actina F se introduce la tropomiosina que es una proteína alargada.

La troponina es una proteína esférica que se une a los filamentos en dos sitios: uno específico para la actina y otro para la miosina.



Actina

**Carbohidratos:** en el citoplasma de las células musculares se encuentra glucosa, los distintos metabolitos de la glucólisis y del ciclo de Krebs.

El músculo en reposo contiene glucógeno en cuantías que van del 0.5 al 1.8 %. Durante el ejercicio el glucógeno libera glucosas y consecuentemente su proporción disminuye pudiendo aproximarse a cero cuando la actividad muscular es intensa y prolongada.

El ácido láctico, que es el producto de la glucólisis anaerobia, varía su presencia en los músculos conforme a la actividad. En reposo muscular está en proporción de 0.02%, cuantía que puede incrementarse diez veces durante el ejercicio; estos incrementos se constatan sobre todo en individuos no entrenados.

**Lípidos:** predominan los fosfoglicéridos (lecitina, cefalina) y en menor proporción se encuentran los glucolípidos y el colesterol.

**Iones:** el principal ión del citoplasma de las células musculares es el potasio.

### EL MÚSCULO ESTRIADO

Para la mejor comprensión de los procesos bioquímicos involucrados en la contracción muscular es indispensable hacer un breve recuento de la estructura del tejido, sin pretender incursionar en los detalles propios de los textos de Histología.

Las fibras musculares estriadas son células muy alargadas, multinucleadas, rodeadas de una membrana plasmática que se llama **sarcolema**.

Las unidades contráctiles contenidas en el sarcolema se conocen como **miofibrillas** que se encuentran organizadas en haces de filamentos gruesos y finos, paralelos al eje de la contracción.

Cada filamento grueso está rodeado por seis filamentos finos que pueden deslizarse uno sobre otros.

Transversalmente las miofibrillas muestran bandas claras (**bandas I**) y bandas oscuras (**bandas A**) que se alternan.

Cada banda oscura A presenta en el centro una región más clara: la **zona H**.

Cada banda clara I presenta una línea más oscura: la **línea Z**.

Las porciones comprendidas entre dos líneas Z son las unidades contráctiles propiamente dichas de la miofibrilla, las que se denominan **sarcómeras**.

El sarcolema emite unas invaginaciones que penetran a nivel de las líneas Z formando un sistema de tubulos transversos conocido como el **Sistema T**.

El Sistema T tiene contacto con las **cisternas** del retículo endoplasmático que rodean a las sarcómeras.

### LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

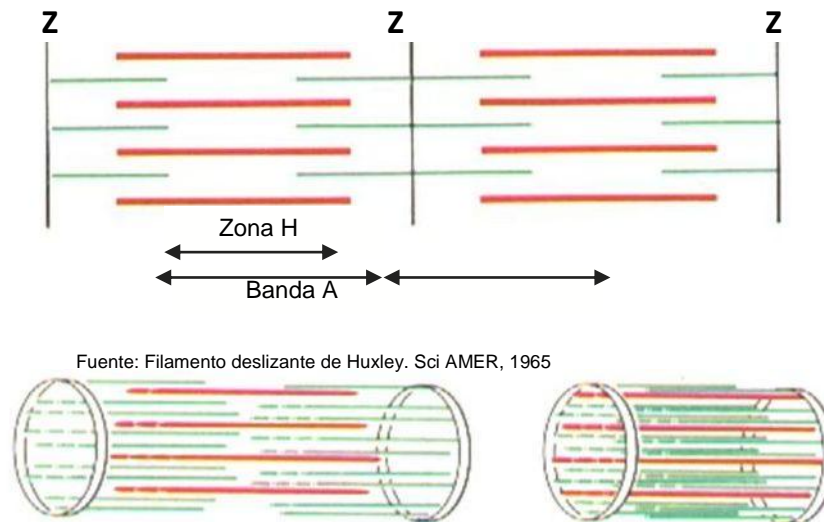
Cuando un músculo se contrae su longitud se acorta notoriamente. El acortamiento no es un fenómeno mecánico que se produciría porque los filamentos disminuyen su longitud. Se trata de un proceso físico-químico por el cual dos filamentos finos y un filamento grueso se deslizan unos sobre otro.

La contracción es el resultado de tal deslizamiento, hecho que se produce porque la miosina del filamento grueso interactúa con la actina de los filamentos finos. En el proceso intervienen tanto el ATP cuya hidrólisis genera la energía libre necesaria para la contracción, como el ión calcio. La participación de este último está mediada por las proteínas de los filamentos finos: la tropomiosina y la troponina, que regulan la intervención del calcio de esta manera: la excitación nerviosa

dispara la liberación del calcio en el citoplasma de la célula muscular. El calcio liberado se une a la troponina, y provoca cambios en la estructura de la misma y sucesivamente en la estructura de las moléculas de la tropomiosina y de la actina. Estos cambios disponen a la actina para interactuar con la miosina dando como

resultado la contracción muscular y la hidrólisis del ATP que persiste hasta que el ión calcio es eliminado.

Una proteína reguladora del calcio, la **calmodulina**, interviene modulando la unión del calcio a la troponina.



### TEJIDO CONECTIVO

El tejido conectivo es uno de los tejidos básicos del organismo. Sirve de conexión y sostén a los otros tejidos. Está constituido tanto por células como por sustancias intercelulares. Estas a su vez están formadas por fibras insolubles y proteoglicanos.

glucoproteínas denominadas proteoglicanos las cuales tienen un contenido en glúcidos muy elevado (95% o más). Los proteoglicanos son polianiones de alto peso molecular formados por diversos tipos de heteropolisacáridos, los cuales se encuentran enlazados covalentemente a una cadena polipeptídica.

### PROTEOGLICANOS

Forman el “material amorfo” del tejido conectivo que debe su nombre a que no presenta ninguna estructura cuando se observa con el microscopio de luz. Constituye la matriz soluble del tejido conectivo en la cual se encuentran suspendidas las células y las fibras.

### Heteropolisacáridos

Se conocen 6 clases principales de heteropolisacáridos componentes de los proteoglicanos, denominados genéricamente mucopolisacáridos. Todos son derivados de glucosamina o galactosamina. Los que se encuentran con mayor abundancia son:

El material amorfo es un coloide cuya consistencia varía, de acuerdo al tejido, desde sales de diferentes viscosidades hasta geles muy resistentes. Está constituido por

**a. Ácido hialurónico:** Es un polímero de unidades de disacáridos formadas por ácido glucorónico y N-acetil glucosamina con un peso molecular de  $10^5$  a  $10^7$  D. Se diferencia de los otros heteropolisacáridos presentes en los proteoglicanos por su mayor peso

molecular y por presentar menos cargas negativas. Se ha encontrado en la piel, cartílagos, cordón umbilical, humor vítreo, líquido sinovial y válvulas cardíacas.

**b. Sulfato de condroitina:** Su unidad de polimerización está formada por ácido glucurónico y sulfato de galactosamina. Están presentes en cartílagos, huesos, piel, tendones y otros tejidos.

**c. Dermatan sulfato:** Sus unidades de disacárido están constituidas por ácido idurónico y sulfato de galactosamina. Forma parte de cartílagos, tendones, discos vertebrales y cordón umbilical.

#### **Papel biológico de los proteoglicanos**

Los proteoglicanos de cadenas más largas, especialmente los de ácido hialurónico se pliegan sobre sí mismos y se embeben en agua; ocupan de esta manera enormes volúmenes en comparación con su peso molecular. Esto, unido a la tendencia a la agregación que muestran estas sustancias hace que formen verdaderas mallas o tamices moleculares que no pueden ser atravesadas por compuestos de elevado peso molecular. Algunos autores han comparado esta distribución de los proteoglicanos con el follaje de un árbol frondoso el cual ocupa un gran espacio a pesar de que el volumen total de sus ramas es mucho menor. Los animales pequeños pueden volar fácilmente a través del follaje mientras que el mismo resulta impenetrable para las aves de gran tamaño. Esta característica de los proteoglicanos hacen del material amorfo del tejido conectivo un excelente medio de difusión para sustancias de bajo peso molecular que se mueven desde la sangre hacia las células y viceversa, a la vez que impide el paso de macromoléculas.

Los proteoglicanos de ácido hialurónico son los que muestran mayor capacidad de retención de agua; los tejidos en los que ellos predominan, por ejemplo la piel joven, se mantienen blandos y elásticos. Cuando prevalecen los proteoglicanos de sulfato de condroitina, como es el caso del cartílago,

éstos forman un gel que contribuye a la cohesión del tejido.

#### **Metabolismo de los proteoglicanos**

En los tejidos tiene lugar una continua degradación y resíntesis de los proteoglicanos.

La biosíntesis de estas sustancias ocurre en el aparato de Golgi de las células secretoras, por la adición uno a uno de restos de monosacáridos a la cadena polipeptídica del proteoglicano; simultáneamente se van incorporando los grupos sulfato. Una vez completada la molécula es segregada a través de la membrana plasmática. Algunas hormonas tales como la somatotropina, insulina, corticosteroides y testosterona aparentemente influyen sobre el proceso de biosíntesis de los proteoglicanos.

La degradación de estas sustancias tiene lugar por la acción de proteasas, sulfatasas y glicosidasas lisosomales. Los productos son ulteriormente excretados por la orina. La deficiencia congénita de alguna de estas enzimas lisosomales conduce a procesos patológicos conocidos genéricamente como mucopolisacaridosis. Estos trastornos se caracterizan por una acumulación anormal de proteoglicanos en los tejidos.

#### **FIBRAS**

En el tejido conectivo se encuentran 3 tipos distintos de fibras: colágenas, reticulares y elásticas. Todas son insolubles.

#### **Fibras colágenas**

Aportan al tejido resistencia a las tensiones. Están formadas por la proteína fibrosa colágeno, la más abundante en los animales superiores pues constituye del 25 al 33% del total de proteínas del cuerpo. El colágeno es notable por su composición aminoacídica en la que predominan la glicina (33%), la prolina e hidroxiprolina (21%) y la alanina (11%); está presente además otro aminoácido no usual, la hidroxilisina (1%). El colágeno puede considerarse como una glicoproteína pues contiene residuos de hexosas. Por ebullición prolongada en agua el colágeno se solubiliza con formación de gelatina.



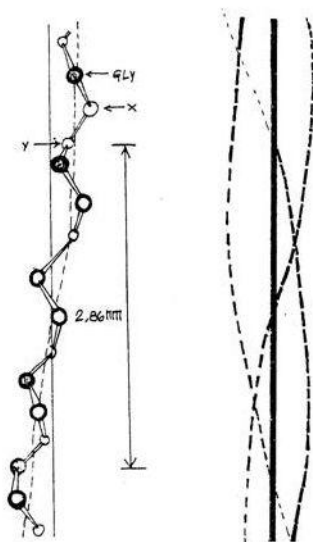
### Estructura de las fibras colágenas

Las fibras colágenas están formadas por estructuras más delgadas denominadas fibrillas. Estas a su vez, se conforman de unidades más pequeñas conocidas como tropocolágeno.

### TROPOCOLÁGENO

Es la proteína fibrosa más larga de las actualmente conocidas. Tiene la forma de una varilla y está constituida por 3 cadenas polipeptídicas enrolladas entre sí en una hélice triple de giro derecho semejante a una trenza. Cada cadena está enrollada individualmente en una hélice de giro izquierdo y está formada por unos mil residuos de aminoácidos. Las vueltas en dirección opuesta aumentan la resistencia a las tensiones longitudinales. Esta estructura se mantiene gracias al establecimiento de puentes de hidrógeno entre los grupos  $-C=O$  y  $H-N-$  de las uniones peptídicas de cadena adyacente y al alto contenido en glicina, prolina e hidroxiprolina.

### TROPOCOLÁGENO



### Biosíntesis del tropocolágeno.- Formación de las fibrillas y fibras colágenas

La molécula de tropocolágeno es sintetizada en los polisomas celulares en forma de un precursor denominado procolágeno.

La síntesis ocurre por hidroxilación de los residuos de prolina y lisina. Se realiza durante el ensamblaje de la estructura triple por acción de hidroxilasas específicas. Este proceso requiere la presencia de ácido alfa-ceto-glutárico, oxígeno, ion ferroso y el ácido ascórbico como agente reductor. La deficiencia nutricional de esta vitamina produce alteraciones del tejido conectivo.

Una vez formada la hélice triple, cesa la hidroxilación y las moléculas de procolágeno pasan al aparato de Golgi donde son glicosilados algunos grupos  $O-H$  de hidroxilisina, después de lo cual son segregadas.

Las fibrillas de colágeno se constituyen por la asociación término-terminal y lateral de múltiples moléculas de tropocolágeno. Una vez ensambladas las fibrillas, tiene lugar la formación de enlaces covalentes cruzados entre residuos de lisina e hidroxilisina. Estos enlaces contribuyen a la estabilización e insolubilidad de la estructura fibrilar. Las fibrillas por su parte se asocian en disposiciones variables de acuerdo con el tejido que forman las fibras de mayor tamaño.

### Fibras reticulares

Son filamentos delgados, muy ramificados, presentes en todas las membranas basales. Están constituidas por colágeno.

### Fibras elásticas

Las fibras elásticas pueden estirarse reversiblemente hasta varias veces su longitud inicial. Predominan en las estructuras elásticas, tales como la pared de los grandes vasos sanguíneos. Están constituidas por la proteína elastina que es mucho más insoluble que el colágeno. La elastina es también muy rica en glicina y prolina pero, en contraste con el colágeno, tiene muy poca hidroxiprolina y nada de hidroxilisina. En su composición abundan además, aminoácidos apolares tales como alanina, valina, leucina e isoleucina.

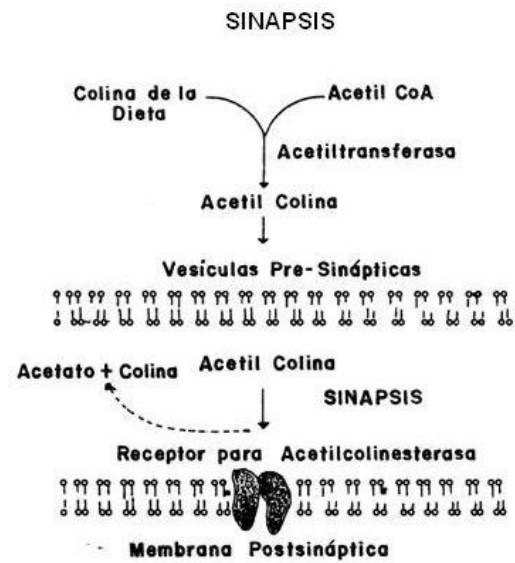
A diferencia del colágeno, las fibras elásticas no están compuestas por fibrillas sino que se forman por la asociación, mediante enlaces

covalentes cruzados, de muchas moléculas proteicas casi esféricas.

**LA TRANSMISIÓN POR LA SINAPSIS**

Dijimos antes que las neuronas se comunican por medio de sinapsis. Cuando un mensaje es enviado a través de un axón, los botones terminales segregan un neurotransmisor que ejerce un efecto excitatorio o inhibitorio sobre la neurona con la que establece dicha comunicación. Finalmente, estas sinapsis provocan una respuesta que se manifiesta en el caso de la placa motora (inervación muscular) como una contracción muscular.

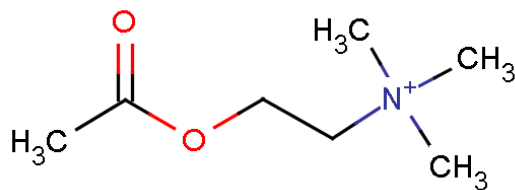
La transmisión en la sinapsis de las fibras musculares es mediada por la acetilcolina (Ach). La acetilcolina se forma por la unión de la colina, proveniente de la alimentación, con el grupo acetil de una Acetil Coenzima A. La enzima que participa es la **colina-acetiltransferasa**.



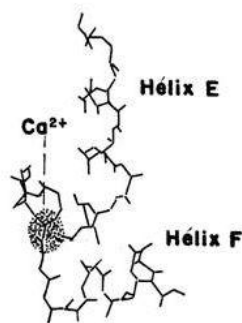
La unión de la acetilcolina con el receptor despolariza la membrana postsináptica provocando una gran corriente de iones sodio hacia el interior y una pequeña corriente de iones potasio hacia el exterior.

Una vez ejercida su acción la acetilcolina es eliminada de la hendidura sináptica por hidrólisis catalizada por la enzima **acetilcolinesterasa**, con formación de colina y ácido acético que son reabsorvidos por la membrana pre-sináptica. La enzima se encuentra localizada en la superficie externa de esta membrana.

Existen muchas sustancias que inhiben a la acetil colinesterasa; el bloqueo provoca acumulación de acetilcolina. Ejemplos de estos inhibidores son algunos insecticidas organofosforados (v.g. malatión) y algunos gases paralizantes.



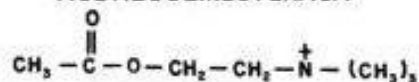
**CALMODULINA**



Fuente: Devlin, T., 1997

La acetilcolina se almacena en las vesículas de los botones sinápticos junto a una proteína y ATP y es liberada por interacción con el calcio. En la membrana postsináptica se han identificado dos tipos de receptores proteicos para acetilcolina: los nicotínicos y los muscarínicos. Los primeros pueden ser bloqueados por el curare y los segundos por la atropina.

**ACETILCOLINESTERASA**



**TEJIDO ADIPOSO**

Es un tejido altamente especializado formado por agregados de células llamadas adipocitos, que tienen como característica la presencia de una gran gota de grasa en su citoplasma. El

tejido adiposo es metabólicamente activo y está ricamente innervado e irrigado.

En un individuo adulto de constitución media, el tejido adiposo representa alrededor de 15% del peso total del cuerpo. Esta cifra varía considerablemente de acuerdo con el estado nutricional: puede alcanzar hasta un 50% del peso corporal en la obesidad y hasta menos del 1% en graves estados de desnutrición.

Aunque se encuentran células adiposas en muchos tejidos del organismo, las mismas tienden a concentrarse en determinadas localizaciones: panículo adiposo subcutáneo, intermuscular y cavidad abdominal.

### **FUNCIONES**

La función principal del tejido adiposo es la de sintetizar y almacenar grasas neutras, así como la de movilizar estas reservas para satisfacer las necesidades energéticas del organismo.

Las grasas parecen ser la forma más efectiva de almacenar energía en los organismos vivos. La oxidación de un gramo de estas sustancias libera más energía (9 Kcal), que la producida por la oxidación de un gramo de glúcidos (4 Kcal). Por otra parte, la insolubilidad en agua de las grasas permite almacenarlas de forma compacta, prácticamente sin agua, algo que no es posible cuando se reservan glúcidos hidrófilos como el glucógeno.

La grasa de reserva cumple otras funciones como son la de aislamiento térmico y amortiguador físico contra traumas.

### **COMPOSICIÓN QUÍMICA**

El tejido adiposo es uno de los de menor contenido hídrico del organismo. Contiene un 30% de agua aproximadamente; de un 4 a 7% de proteínas; los lípidos constituyen más del 60%. De éstos, el 99% está formado por grasas neutras.

### **FORMACIÓN DE DEPÓSITOS DE GRASA**

Los adipocitos forman grasas neutras a partir de fuentes lipídicas y no lipídicas. Veamos separadamente cada caso:

1. A partir de fuentes lipídicas: Los lípidos llegan al tejido adiposo por vía sanguínea en forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los quilomicrones se producen en las células intestinales y constituyen la principal forma de transporte de las grasas neutras ingeridas con los alimentos. Las VLDL son formadas por el hígado y constituyen la principal forma de transporte de los triglicéridos sintetizados por este órgano. Estas lipoproteínas contienen alrededor de un 50% de grasas neutras.

Al llegar al tejido adiposo, los triglicéridos constituyentes de los quilomicrones y de las VLDL son hidrolizados por la enzima proteín-lipasa del endotelio capilar. Los productos de hidrólisis, glicerol y ácidos grasos, difunden a través de las células endoteliales, atraviesan la membrana de los adipocitos, y, dentro de las células, se reesterifican y almacenan hasta su posterior utilización.

La actividad de la proteín-lipasa es estimulada por la heparina.

2. Formación de grasas a partir de fuentes no lipídicas: Las células adiposas cuentan con todas las enzimas necesarias para sintetizar grasas neutras a partir de glúcidos. En realidad, la glucosa es uno de los más importantes precursores de la síntesis de grasas en el tejido adiposo. Todos los elementos necesarios para la síntesis de triglicéridos pueden obtenerse a través del metabolismo de esta sustancia. Así, el glicerol de la glucosa durante la glicolisis (a partir del glicer-aldehído 3-fosfato).

El gliceraldehído 3-fosfato, se esterifica con derivados de CoA de los ácidos grasos, para originar las grasas neutras.

Los ácidos grasos pueden también sintetizarse a partir de glucosa a través de una vía más larga que comprende: glicolisis, descarboxilación del ácido pirúvico con formación de acetilCoA y biosíntesis citoplasmática de ácidos grasos.

El NADPH+H que es necesario para esta síntesis puede obtenerse mediante el catabolismo de la glucosa en la vía de las pentosas. Por último, es posible obtener toda la energía necesaria para este proceso durante la oxidación de la glucosa hasta  $\text{CO}_2$  y agua.

Por esta razón, en un individuo normal, toda la glucosa ingerida que sobrepase las capacidades del organismo para utilizarla o almacenarla en forma de glucógeno, es transformada y almacenada en forma de grasas neutras en el tejido adiposo.

Teóricamente es posible la formación de triglicéridos a partir de aminoácidos. Los aminoácidos glucogénicos pueden aportar tanto el glicerol como la acetilCoA.

Los aminoácidos cetogénicos originan sólo acetilCoA, y, a partir de ella, ácidos grasos.

#### **REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN Y MOVILIZACIÓN DE DEPÓSITOS DE GRASA**

La formación de grasas en el tejido adiposo es regulada no solo por los mecanismos de control alostérico de la síntesis de ácidos grasos sino por la concentración de insulina circulante. Esta hormona estimula la entrada de glucosa en las células adiposas y su posterior transformación en grasas neutras. Por tanto, niveles altos de insulina en sangre, como los que se observan después de una comida rica en glúcidos conducen a un aumento de los depósitos de grasa. Por otra parte, la insulina inhibe la degradación de los triglicéridos en el tejido adiposo.

Los adipocitos son capaces no sólo de sintetizar y almacenar grasas neutras, sino de movilizar estas reservas hacia otros tejidos siempre que sea necesario. Este proceso tiene lugar gracias a la presencia de una lipasa intracelular que hidroliza los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos. Estos a su vez, atraviesan la membrana plasmática y difunden hacia la sangre que los lleva hacia otros tejidos donde serán utilizados. Los ácidos grasos libres se transportan por sangre enlazados a la albúmina. Durante el ayuno prolongado los niveles de ácidos grasos libres

en sangre pueden aumentar considerablemente lo que indica un predominio de la actividad lipolítica en el tejido adiposo.

La regulación de la lipólisis se efectúa principalmente a nivel de la lipasa intracelular. La actividad de esta enzima es estimulada por el aumento de las concentraciones de AMPc. Las hormonas adrenalina, noradrenalina, somatotropina y glucagón aumentan los niveles de AMPc en los adipocitos y por tanto la lipólisis. Durante estados que aumentan la secreción de estas hormonas, tales como el ayuno, estrés emocional, actividad muscular prolongada u otros, hay un aumento de la actividad lipolítica evidenciado por concentraciones elevadas de ácidos grasos libres y glicerol en sangre.

Las hormonas tirotrópica, ACTH y lipotropinas hipofisiarias son también estimulante de la lipólisis. La insulina, por disminución de la concentración de AMPc intracelular, ejerce un efecto inhibitorio sobre la lipólisis.

#### **TEJIDO DENTARIO**

La cavidad bucal constituye la principal puerta de entrada de los nutrientes que han de ser incorporados al organismo. Allí se realizan los primeros pasos de la digestión, garantizados por una doble acción química y mecánica sobre los alimentos, la primera, por la saliva y la segunda, por las piezas dentales.

La saliva es producida por un gran número de pequeñas glándulas que vierten su secreción en la cavidad bucal. La mayor parte de la secreción proviene de tres pares de glándulas: las parótidas, las sublinguales y las submaxilares. La mezcla que se obtiene de la secreción salivar contiene de un 99.3% a 99.7% de agua, con una densidad que varía de 1002 a 1008; la cantidad promedio diaria producida por un adulto normal es de 1500 ml. No parece existir control hormonal sobre la secreción salivar. El ritmo de la secreción es variado durante el día y casi desaparece durante el sueño.

La secreción salivar desempeña un papel de primer orden en la regulación del medio externo de las estructuras orales. Es de

importancia también en los procesos de masticación, deglución, digestión química y, ocasionalmente en la regulación de los líquidos y electrolitos del organismo. La saliva es también importante para la sensación gustativa y en algunos casos sirve como vía de excreción.

**CONSTITUYENTES BIOQUIMICOS DE LA SALIVA**

Las células de las glándulas salivares son ricas en adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP) y creatinfosfato, presentando una gran actividad de la adenosintrifosfatasa magnesio-dependiente y sodio potasio-dependiente. Almacenan glúcidos en forma de glucógeno y son capaces de producir ácido láctico a partir de glucosa. Presentan una gran actividad de la enzima citocromo-oxidasa (cadena respiratoria); se ha evidenciado también la existencia del ciclo de Krebs. El consumo de oxígeno, así como el riego sanguíneo, aumentan en forma importante durante la secreción de saliva.

*Iones inorgánicos en la saliva*

Potasio	80 mg por 100 ml
Cloruros	50 mg por 100 ml
Sodio	30 mg por 100 ml
Fosfatos	17 mg por 100 ml
Tiocianatos	13 mg por 100 ml
Calcio	5,8 mg por 100 ml
Magnesio	1 mg por 100 ml
CO2 Bicarbonato	10 – 20 ml %

*Iones orgánicos en la saliva*

Proteínas	300 mg por 100 ml
Urea	20 mg por 100 ml
Colesterol	8 mg por 100 ml
Acido Urico	3,1 mg por 100 ml
Citratos	1,1 mg por 100 ml

La composición, pH y el volumen de la saliva son variables. Los constituyentes sólidos comprenden proteínas, mucina, urea, ácido úrico y sales inorgánicas. Los aminoácidos y la glucosa aparecen en muy pequeñas cantidades y las concentraciones de colesterol

y fosfátidos son bajas comparadas con la sangre. También constituye parte de la secreción salivar una enzima que degrada los almidones (amilasa salival) con la que comienza la digestión química de los mismos. Las glándulas salivares humanas tienen un sistema inmunológico local que comprende la IgA, con pequeñas cantidades de IgG e IgM. Los microorganismos que proliferan en la boca estimulan específicamente la síntesis de anticuerpos salivares IgA.

Cerca del 80% de los humanos segregan las sustancias de los grupos sanguíneos ABO en la saliva y ello tiene aplicación en medicina legal.

El pH de la saliva es ligeramente ácido variando en un estrecho rango de 6.4 a 7.

**ACCIÓN AMORTIGUADORA DE LA SALIVA**

En virtud de formar parte de su composición sales de ácidos débiles, así como proteínas y aminoácidos, la saliva funciona como una sustancia amortiguadora en la cavidad bucal que impide que su pH experimente variaciones bruscas en el sentido de la acidez o la alcalinidad y se mantengan dentro de límites normales.

Los sistemas ácido carbónico/bicarbonato, ácido fosfórico/fosfatos y ácido cítrico/citrato, presentes en la saliva, constituyen sistemas amortiguadores cuya acción, unida a la de los distintos constituyentes proteínicos de la saliva (que por un carácter anfotérico pueden actuar como ácidos o bases según el medio) contribuye a que el pH salival no experimente grandes variaciones por efecto del metabolismo de la flora bacteriana oral, lo cual tiene significación en la sanidad de la cavidad bucal.

**Otras acciones**

La saliva contiene pequeñas cantidades de la enzima desramificante: 1-6 glicosidasa; de maltasa, ribonucleasa y lisozima. Esta última ejerce una ligera acción bacteriolítica en la boca. También se ha reportado la presencia en las glándulas parótidas y submandibulares de una desoidaza, enzima que separa el yodo de las combinaciones orgánicas y contribuye así a regular su concentración en sangre.

La saliva sirve como vía de eliminación de ciertas sustancias como la urea, que se encuentra en proporciones que oscilan entre el 75% y el 90% de la tasa sanguínea; los sulfocianuros se eliminan selectivamente (en mayor proporción en los fumadores); algunos medicamentos (yoduros, sales mercuriales y sustancias tóxicas) se eliminan por esta vía.

### COMPOSICIÓN DE LA DENTINA, CEMENTO Y ESMALTE DENTAL

El diente humano está formado por cuatro tejidos diferentes: uno central llamado pulpa y tres periféricos: la dentina, el cemento y el esmalte. Estos tres últimos constituyen los tejidos calcificados del diente.

#### *El esmalte*

El esmalte es el tejido más duro del organismo con un peso específico de 2.93 muy cercano al de la apatita con la cual está relacionada estructuralmente.

El análisis químico del esmalte arroja un predominio de sustancias inorgánicas y una proporción muy baja de agua.

#### *Composición inorgánica del esmalte*

Calcio	35,8 %
Fósforo	17,1 %
CO <sub>2</sub> (carbonato)	2,8 %
Sodio	0,7 %
Magnesio	0,4 %
Potasio	0,3 %
Cloro	0,2 %
Hierro	0,2 %
Fluor	0,1 %

La proteína de la matriz del esmalte en formación es rica en prolina. La mayor parte de ella se pierde durante el proceso de mineralización. La composición aminoacídica de la poca proteína que queda en el esmalte formado (aproximadamente 0.3% del peso del esmalte) difiere de la matriz proteica del esmalte inmaduro.

En cuanto a las sustancias inorgánicas los análisis químicos arrojan un predominio absoluto del calcio y del fósforo.

La sustancia inorgánica de la dentina presenta caracteres similares a la del esmalte, por ejemplo, predominio del calcio y del fósforo y agrupación de éstos en forma de cristales de apatita. Sin embargo, hay una mayor proporción de magnesio y de flúor.

También se han hallado en la dentina trazas de hierro, plomo y zinc, con la particularidad que los dos últimos se hallan más concentrados en ella que en cualquier otro tejido del organismo.

#### *El cemento*

El cemento es de color blanco, pero cuando se expone a la luz y al aire se oscurece hasta alcanzar un color castaño oscuro. Es el de menor dureza de los tejidos dentarios calcificados con un peso específico de 2.02 a 2.04. Como tejido calcificado conjuntivo tiene una composición química muy parecida a la dentina y más aún al hueso.

En este tejido existe una buena proporción de sustancia blanda: células y prolongaciones celulares y una sustancia fundamental constituida por sales inorgánicas precipitadas sobre una matriz orgánica. La proporción de agua y elementos orgánicos es apreciable. La sustancia orgánica fundamental es la colágena. Los análisis cristalográficos utilizando rayos X revelaron que estos elementos se encuentran formando cristales de hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , con pequeñas proporciones de fluorapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$  y de cloroapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ .

#### *La dentina*

La dentina es el tejido más abundante de la pieza dentaria. Su dureza es superior a la del cemento pero inferior a la del esmalte y presenta un peso específico de 2.10.

La dentina posee una proporción de sustancia orgánica y de agua superior a la del esmalte y se ha observado que aumenta su proporción de sales minerales con la edad; se ha calculado en un 65% en el niño de 2 años y del 73% en un hombre de 30.

Porcentajes relativos de varios constituyentes del tejido Dentario.

TEJIDO	SUSTANCIA ORGANICA	SUSTANCIA INORGANICA	AGUA
ESMALTE	2 – 4 %	95 %	1 – 3 %
DENTINA	20 %	69 %	11 %
CEMENTO	30 %	50 %	20 %

### METABOLISMO DEL DIENTE

Entre los distintos factores que influyen en el metabolismo del diente existen indicios de la participación de tres vitaminas y dos hormonas.

Las vitaminas involucradas en el metabolismo del diente son la A, C y D.

El déficit dietético de vitamina A provoca la sustitución del epitelio normal de las encías por un epitelio estratificado queratinizado.

El déficit de vitamina C provoca atrofia del tejido óseo alveolar, así como trastornos gingivales.

El déficit de vitamina D, íntimamente ligada al metabolismo del calcio provoca en algunos niños raquíticos, no en todos, la formación de un esmalte hipoplásico.

Entre las hormonas se encuentran la tiroxina y la paratohormona.

El crecimiento dental humano requiere de una provisión adecuada de tiroxina.

El hipotiroidismo provoca en los niños un retardo marcado en el desarrollo dental, aunque no se han detectado trastornos estructurales. El tamaño y la forma de la raíz pueden alterarse y el maxilar inferior ofrece un pobre desarrollo que provoca barbillas y desarticulación de las arcadas (maloclusión). El déficit de la paratohormona puede provocar que los dientes en crecimiento no se calcifiquen apropiadamente. Si esto tiene lugar durante la niñez aparecen el esmalte hipoplásico y trastornos en la calcificación de la dentina.

### TEMAS DE INTERES MEDICO

#### MIGRAÑA Y SEROTONINA

Es un desorden que a veces afecta a varios miembros de una misma familia. La persona que la sufre presenta episodios recurrentes de cefalea de intensidad, frecuencia y duración variables. Los ataques son comúnmente unilaterales y se acompañan de náusea, vómito y anorexia.

En la migraña descrita en los libros de texto clásicos el paciente experimenta inicialmente un "aura", una fase preliminar consistente en disturbios de la visión (escotoma central), parestesias y desórdenes del habla. Estos prolegómenos son seguidos de dolor de cabeza muy intenso, de náusea y vómito.

Hace unos cuarenta años se supo que el **ácido acético 5-hidroxi-indol**, el principal metabolito **de la 5-hidroxi-triptamina o serotonina**, se encontraba en elevadas cuantías en la orina de los pacientes después de los ataques de migraña. Después se comprobó que la serotonina, que es abundante en las plaquetas de los sujetos normales, en los enfermos de migraña estaba notoriamente disminuida, constatándose que había degranulación de las plaquetas y paralelamente alteraciones en el gradiente Na/K a nivel de la membrana plaquetaria. Se observó que durante los ataques se hacía presente en la sangre circulante un "factor liberador de la serotonina plaquetaria".

Con estos hallazgos preliminares las investigaciones bioquímicas siguieron adelante pudiéndose establecer la existencia de receptores para serotonina a nivel del sistema nervioso central y periférico los cuales captan la serotonina liberada de las plaquetas provocando primero constricción de los vasos sanguíneos cerebrales la que es responsable de la fase preliminar; luego la serotonina es catabolizada y consecuentemente depletada lo que origina vasodilatación que es la que provoca la cefalea. Esta explicación de la causa de la migraña se conoce como la "teoría vascular".

Hay otra teoría, la neural, que dice que el origen de la migraña es básicamente cerebral: el estrés y otros factores desencadenan descargas neurotransmisoras del hipotálamo que provocan la liberación de adrenalina desde el locus cereleus. La adrenalina causa degranulación de las plaquetas. Desde este punto, la teoría neural sigue esencialmente las mismas propuestas de la teoría vascular: la serotonina liberada provoca contricción de los

vasos sanguíneos (causa del "aura") y, una vez que la serotonina es catabolizada, viene la vasodilatación (causa de cefalea).

La investigación terapéutica se ha orientado hacia la búsqueda de moléculas capaces de bloquear a los receptores. Los resultados no son todavía concluyentes. Más investigación es necesaria en torno a la bioquímica de la migraña.





**CAPITULO XIII****BIOENERGETICA Y RESPIRACION CELULAR****Introducción**

El conocimiento de la bioenergética conduce a entender la compleja dinámica entre la energética de los procesos biológicos y las reacciones químicas que los generan. En esta dimensión, la energía es considerada como, el factor que conduce, orienta, regula y retroalimenta los eventos bioquímicos del metabolismo, las células extraen la energía de su entorno mediante una red altamente integrada de reacciones bioquímicas denominada metabolismo. Las células humanas contienen cientos de mitocondrias. Estos organelos subcelulares tienen la función de transformar la energía contenida en los alimentos en energía química que luego del metabolismo intermediario es retenida en los denominados compuestos de alta energía, principalmente como Adenosin trifosfato (ATP). La síntesis de esta fundamental molécula tiene lugar en condiciones anaeróbicas a través de una serie de reacciones de oxidación-reducción que tienen como sustratos ácidos orgánicos derivados del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Para la mejor comprensión de cómo se genera y cómo se consume la energía en el catabolismo y el anabolismo, las dos partes del metabolismo, es menester estar familiarizado con algunos principios generales de la energética aplicada a los fenómenos biológicos. Vale decir con los fundamentos de la bioenergética o termodinámica bioquímica.

Este capítulo describe por tanto los mecanismos bioquímicos que permiten por un lado transformar la energía libre de los alimentos en energía química, sus formas de almacenamiento, y sobre todo el rol que cumple ésta en la dinámica metabólica. Así pues, podremos explicar la forma en que la energía libre producida en una determinada reacción favorece o inhibe la siguiente; y así predecir la dirección de una reacción química a partir de las variaciones de la energía libre;

también conoceremos los procesos en virtud de los cuales la oxidación de los metabolitos de carbohidratos, lípidos y proteínas producen energía, y finalmente como la fosforilación oxidativa genera enlaces de alta energía y como estos conducen y regulan las vías metabólicas.

Todo esto es posible porque el organismo humano actúa como un sistema bioenergéticamente abierto, es decir independiente en lo energético pero dependiente en lo metabólico, en donde tanto la energía como la materia puede salir o entrar libremente, tan solo regulado por el metabolismo, todo esto gracias al riguroso cumplimiento de las leyes de termodinámica.

**Leyes de termodinámica**

Las leyes de termodinámica permiten medir la energía total de un sistema abierto como es el organismo, a través de las variaciones de energía de sus diferentes componentes. Si se dispone de un punto adecuado de referencia, se puede comparar cuantitativamente las variaciones de energía y relacionarlas entre sí. Una de las aplicaciones de la termodinámica con mayor utilidad en Bioquímica, es la determinación de la dirección de las reacciones enzimáticas. Estas leyes por tanto demuestran que la energía no se crea ni se destruye, solo se transforma; y que la dinámica energética de los sistemas biológicos tienden siempre al equilibrio.

Josiah Gibbs, reconocido como el padre de la bioenergética, acudió a dos viejos pero sólidos principios de la termodinámica. El uno, bastante conocido que dice que **la energía ni se crea, ni se destruye solo se transforma**. Es la primera ley de la termodinámica o ley de la conservación de energía como forma de materia, según la cual la energía puede convertirse de una forma a otra sin que haya pérdida ni ganancia de la energía total.

Su expresión matemática es:

$$Q = E + W$$

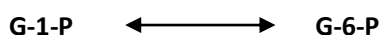
La ecuación, para los fines que interesan en nuestro curso, puede leerse así: la cantidad de calor (Q) que recibe un cuerpo es aprovechado en: aumentar su energía interna (E) y en producir trabajo (W)

La primera ley establece por tanto que la energía total de un sistema biológico es constante, la mayoría de estos sistemas actúan a temperatura, presión y volumen constantes, por consiguiente el trabajo, entendido como el rendimiento celular, representados por las variaciones de volumen y presión no se consideran biológicamente útiles.

Si el sistema es capaz de intercambiar materia (sustancias químicas y energía) con el entorno se dice que es un sistema abierto. Si puede intercambiar energía pero no sustancias, es un sistema cerrado. Y, si no le es factible intercambio alguno de materia, ni sustancias ni energía, se dice que es un sistema aislado. **El organismo vivo es un sistema abierto.**

El otro principio, fundamentado en la segunda ley de la termodinámica, afirma que **todos los procesos bioenergéticos son espontáneos y tienden al estado de equilibrio**. Se expresa en función de una propiedad conocida como **entropía** la que representa el grado de desorden termodinámico que precede a las reacciones químicas de un sistema cuando éste se aproxima al equilibrio verdadero.

Para comprender mejor la vigencia de las leyes de termodinámica en los procesos biológicos tomemos el ejemplo de una reacción química que ocurre todo el tiempo en nuestras células: la transformación de la glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato



El análisis químico demuestra que si esta reacción se inicia con una cantidad de 0.020 M de glucosa-1-fosfato y procede de izquierda a derecha, o, si comienza con 0.020 M de

glucosa-6-fosfato y procede de derecha a izquierda, **el equilibrio** se obtiene, en cualquier caso, con una mezcla de 0.001M de G-1-P y 0.019M de G-6-P, y que el **balance energético** se mantiene.

### ENERGIA LIBRE

El concepto de energía libre de Gibbs establece que, para cualquier proceso bioquímico, el sistema tiene más energía libre en el estado inicial que en el estado final. La energía libre del sistema se expresa matemáticamente así:

$$\Delta G = G_{\text{final}} - G_{\text{inicial}}$$

Si el valor de  $\Delta G$  es cero (0), significa que el sistema se encuentra en la posición de equilibrio, ni absorbe ni cede calor. Se trata de un sistema **isotérmico**.

**El valor de** la energía libre  $\Delta G$  será positivo si el sistema absorbe calor de su entorno; es lo que acontece en los sistemas **endotérmicos**. Cuando el sistema cede calor a su entorno, el valor de  $\Delta G$  será negativo. Esto es propio de los sistemas **exotérmicos**.

Los sistemas biológicos son en esencia isotérmicos, dado que el calor generado se transforma en energía química, la que es utilizada para energizar el proceso molecular de la vida.

### ENERGÍA LIBRE ESTÁNDAR

Cuando las condiciones de temperatura, pH y concentración son constantes (25 grados de temperatura, pH 7 y concentración de 1 mol de todas las sustancias presentes) la energía liberada por un sistema también es constante y se denomina **Energía Libre Estándar**. La variación de la energía libre se denota así: ( $\Delta G^\circ$ ). Con la sola excepción del agua, todas las sustancias tienen un valor de  $\Delta G^\circ$  constante.

La energía libre estándar de un proceso bioquímico es el cambio de la energía libre durante la conversión de los reactantes a productos, siempre y cuando las condiciones físico químicas antes indicadas sean constantes.

Todo proceso biológico debe ser bioenergéticamente factible y esto depende de la energía libre estándar producida en el mismo.

La energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ ) que se produce durante una reacción química puede ser calculada mediante la aplicación de la siguiente ecuación.

$\Delta G^\circ = -RT \times \ln K_{eq}$ , donde;

$\Delta G^\circ$  = energía libre estándar  
 R = coeficiente de energía de la sustancia.  
 T = el valor de la temperatura absoluta (298)  
 ln = logaritmo natural  
 $K_{eq}$  = constante de equilibrio

Conociendo la constante de equilibrio de una reacción podemos establecer la variación de la energía libre estándar, y con ella, deducir tanto el tipo de reacción de que se trata (iso, exo o endergónica) y la dirección de la misma (bidireccional, de izquierda a derecha o de derecha a izquierda).

Si la constante de equilibrio ( $K_{eq}$ ) de una reacción es 1, la variación de energía libre será 0 y la reacción será isoenergónica y bidireccional; que cuando la constante de equilibrio es mayor que 1, el valor de la energía libre será negativo, la reacción exergónica y la dirección de la reacción será de izquierda a derecha; y, si la constante de equilibrio es menor que 1, el valor de la energía libre será positivo, la reacción endergónica y la dirección será de derecha a izquierda.

La constante de equilibrio ( $K_{eq}$ ) se expresa según la siguiente ecuación:

$$K_{eq} = \frac{[\text{Productos}]}{[\text{Reactantes}]} \quad \text{ó} \quad K_{eq} = \frac{[C] \times [D]}{[A] \times [B]}$$

Donde los términos [A] x [B] y [C] x [D], representan las concentraciones molares de reactantes y productos respectivamente.

A partir de la constante de equilibrio de cualquier reacción química es posible calcular su energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ ).  
 En la transformación de glucosa- 1 -fosfato a

glucosa-6-fosfato, que asumimos como ejemplo, el cálculo de la constante de equilibrio ( $K_{eq}$ ) requerida para determinar la energía libre estándar se procede así:

$$K_{eq} = \frac{[C] \times [D]}{[A] \times [B]} = \frac{[G-6-P]}{[G-1-P]}$$

$$K_{eq} = \frac{0.019}{0.001} = 19$$

Obtenido el valor de la constante de equilibrio, se hace el cálculo del valor de la energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ ), según su fórmula:

$$\Delta G^\circ = -R.T \log K_{eq}$$

y entonces,

$$\Delta G^\circ = -1987 \times 298 \ln 19$$

$$\Delta G^\circ = -1743.48 \text{ calorías/mol}$$

Cuando la energía libre estándar  $\Delta G^\circ$  arroja un valor negativo, la reacción es exergónica. En el caso que estamos utilizando como ejemplo: la conversión de glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato, el proceso arroja un valor de energía libre de -1743.48 calorías/mol.

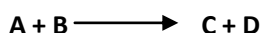
En otras palabras, se puede decir: si un mol de glucosa-1-fosfato es convertida en un mol de glucosa-6-fosfato, a 25 grados centígrados y pH 7.0, la variación de energía libre es del orden de -1743.48 calorías. En consecuencia, se trata de una reacción exergónica que libera 1743,48 cal /mol.

Si la variación de la energía libre estándar fuese positiva, entonces se trataría de una reacción endergónica, esto es, una reacción que no genera energía, sino que más bien la consume.

Ahora bien, en los sistemas biológicos como los que estudia la bioquímica, no se utiliza el calor como fuente de energía. Se utiliza energía química. Por lo tanto, al referirse a las reacciones bioquímicas no se utiliza los términos endotérmico y exotérmico, sino **endergónico y exergónico**, en forma respectiva.

**REACCIONES EXERGÓNICAS Y ENDERGÓNICAS**

Los procesos vitales como, la contracción muscular, los impulsos nerviosos y el transporte activo, obtienen energía por enlace químico o acoplamiento con las reacciones oxidativas.



La conversión del metabolito A al metabolito B produce energía libre. Esto se acopla con otra reacción en la cual se requiere de energía para convertir el metabolito C en metabolito D. Como la energía liberada en la primera parte de la reacción (A + B) se transfiere a la segunda reacción (C + D) en forma de energía química, esta energía liberada no se consume

en su totalidad, quedando un remanente que se elimina en forma de calor.

Los términos químicos normales exotérmico y endotérmico no pueden aplicarse a estas reacciones. En su lugar se emplean las palabras exergónico y endergónico para indicar que un proceso se acompaña con pérdida o ganancia respectivamente de energía libre, independientemente de la forma de energía libre de que se trate. En la práctica un proceso endergónico no puede existir solo, sino que tiene que ser componente de un sistema acoplado endergónico-exergónico donde el cambio neto global es exergónico.

Tendencia Termodinámica – Bioenergética

TENDENCIA TERMODINAMICA - BIOENERGETICA			
Energía Libre ( $\Delta G$ )	Tendencia Termodinámica	Tendencia Bioenergética	Tipo de Reacción
$\Delta G < 0$	Favorable	Factible	Exergónica
$\Delta G = 0$	Equilibrio	Probable	Isoergónica
$\Delta G > 0$	Desfavorable	No Factible	Endergónica

Las reacciones exergónicas constituyen el catabolismo (degradación u oxidación de moléculas combustibles); en tanto que las reacciones de biosíntesis que forman sustancias se denomina anabolismo. El conjunto de procesos anabólicos y catabólicos se denomina metabolismo.

Insistimos: la cuantificación de la energía libre determina la tendencia termodinámica y bioenergética así como el tipo de una reacción.

Si la energía libre es menor que cero, es decir negativa, la reacción es termodinámicamente favorable y bioenergéticamente factible, francamente exergónica.

Si la energía libre es equivalente a cero, el sistema termodinámicamente está en equilibrio y la reacción será isoergónica; aunque bioenergéticamente probable, dependiendo del balance entre reactantes y productos.

Si la energía libre es mayor que cero, es decir positiva, la reacción será termodinámicamente desfavorable y bioenergéticamente no factible, que es el caso de las reacciones endergónicas.

Un valor negativo elevado para la energía libre, se da en las reacciones que producen gran cantidad de energía, debido a que las moléculas pasan de un estado más inestable de energía a otro estado más estable. Esta situación, que es propia de las reacciones exergónicas, se dice que es **favorable termodinámicamente**.

En las reacciones endergónicas, que necesitan de energía para llevarse a cabo, se habla de una situación termodinámicamente desfavorable.

La dinámica bioenergética reconoce tres condiciones:

1. Es independiente de la vía en la que ocurre la transformación,
2. No suministra información acerca de la velocidad de la reacción, y,
3. El proceso es influido por la concentración de reactantes y productos.

### PRINCIPIOS DE BIOENERGÉTICA

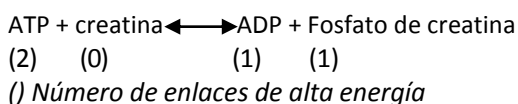
En bioenergética se reconoce dos tipos de sustancias: ricas en energía y pobres en energía.

Esta clasificación básica está dada por el número de enlaces de alta energía que contienen; por su condición de reactante o producto dentro de una reacción; por el balance de los enlaces de alta energía entre reactantes y productos que determinan el sentido de la reacción química.

La combinación de estas variables fundamenta a los denominados Principios de bioenergética.

#### Principio 1:

Cuando el número de enlaces ricos en energía son equivalentes entre los reactantes y los productos, la reacción será isoergónica y puede proceder en cualquier sentido. Este principio se ilustra mediante la reacción catalizada por la creatin-fosfoquinasa.

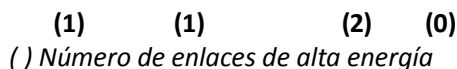


La transferencia del grupo fosfato desde el fosfato de creatina al ADP es una reacción termodinámicamente favorable, en tanto que la fosforilación de la creatina por el ATP, es desfavorable y solo ocurre cuando la concentración intracelular de ATP es elevada.

La reacción puede proceder en cualquier sentido, dependiendo de la dinámica que se establezca entre reactantes y productos; así, cuando la concentración de ADP aumenta (por depresión de ATP), la fosfocreatina reacciona con el ADP para regenerar ATP. Cuando se regenera el ATP, entonces la creatina es fosforilada para generar fosfato de creatina. Este sistema permite la reserva de

fosfatos en el músculo.

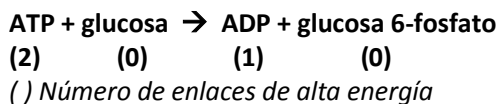
La única excepción a este principio está dada por la reacción de piruvatocinasa mostrada en la siguiente reacción:



Aunque la riqueza en energía relativa de los reactantes y los productos es la misma, la reacción procede a la derecha. Esta excepción es consecuencia de un potencial de transferencia de grupos extraordinariamente elevados del fosfoenolpiruvato.

#### Principio 2:

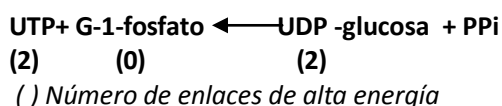
Cuando el número de enlaces de alta energía es mayor en los reactantes que en los productos, la reacción es exergónica y la conversión de reactantes a productos es termodinámicamente favorable y bioenergéticamente factible. La reacción catalizada por la hexocinasa es un ejemplo:



El ATP contiene dos enlaces de alta energía y el ADP solo 1. La glucosa 6-fosfato es un éster y por naturaleza es escasa en energía. La reacción hacia los productos es favorecida en este y todos los casos análogos que forman ésteres.

#### Principio 3:

Cuando el número de enlaces de alta energía es mayor en los productos que en los reactantes, la reacción es endergónica y la conversión de productos a reactantes es favorecida bioenergéticamente.

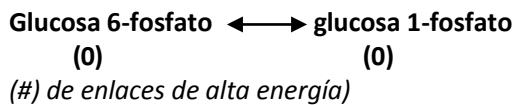


El UTP al igual que el ATP, contiene dos enlaces de alta energía; la glucosa 1-fosfato contiene un enlace de baja energía; la UDP-

glucosa contiene 2 enlaces de alta energía y, el pirofosfato (PPi) contiene un enlace de alta energía. La reacción como esta descrita es endergónica y, según este principio, favorece la formación de reactantes a partir de los productos. Sin embargo, en situaciones fisiológicas, la pirofosfatasa cataliza la hidrólisis del PPi, para orientar la reacción hacia la derecha, convirtiéndola en exergónica. De ahí que el rol de la pirofosfatasa es importante cuando se requiere de mayor producción de UDP-glucosa.

**Principio 4:**

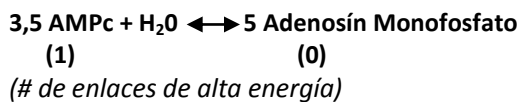
Cuando el número de enlaces son pobres en energía, tanto en los reactantes como en los productos, la reacción es funcionalmente isoergónica y puede proceder en cualquier dirección. La ínter conversión de glucosa 6-fosfato (compuesto de baja energía) y glucosa 1-fosfato (compuesto de baja energía) catalizada por la fosfoglucomutasa ilustra este principio:



La reacción de la fosfoglucomutasa es perfectamente reversible. La dirección de la reacción depende de la concentración de los reactantes y los productos; esta reacción es bioenergéticamente isoergónica.

**Principio 5:**

La hidrólisis, de compuestos ricos o escasos en energía es un proceso bioquímico francamente exergónico, que es favorable termodinámicamente.



Como se ilustra en la ecuación anterior: el 3,5 AMP cíclico contiene una unión rica de energía. La enzima fosfodiesterasa cataliza la hidrólisis del 3,5 AMP cíclico a 5 adenosín monofosfato. Nótese que la 5 adenosín monofosfato contiene una unión escasa en energía.

**Principio 6:**

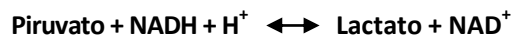
Las reacciones de descarboxilación son exergónicas y unidireccionales.



Esta reacción unidireccional y exergónica libera una AG° de -30 KJ/mol. Ocasionalmente puede ser bidireccional en los procesos de gluconeogénesis.

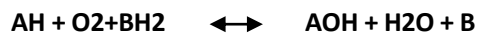
**Principio 7:**

Las reacciones simples de oxido reducción son bi-direccionales y funcionalmente isoergónicas, no incluyen las reacciones del oxígeno molecular en la etapa final de la cadena respiratoria. Así:



**Principio 8:**

Las reacciones de las sustancias orgánicas con el oxígeno molecular son exergónicas y unidireccionales.



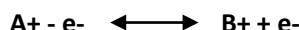
**REACCIONES DE OXIDO REDUCCIÓN**

Se define como oxidación, todo proceso bioquímico que transcurre con pérdida de electrones, y reducción, cuando hay ganancia de estos; cuando un sustrato se oxida, otro sustrato se reduce al mismo tiempo.

Las reacciones de oxidorreducción representan la fuente más importante de energía química y constituyen la vía a través de la cual carbohidratos y lípidos provenientes de la dieta aportan la energía química necesaria para la vida.

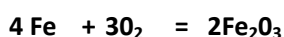
Las reacciones de oxido reducción ocurren simultáneamente y no pueden ocurrir la una sin la otra. Conviene entonces manejar las reacciones de oxido reducción en términos de "medias reacciones".

Generalmente las reacciones de oxido reducción son sistemas endergónicos y exergónicos que funcionan acoplados, transfiriendo energía en forma de electrones desde el componente exergónico hacia el endergónico.



En donde la primera parte de la reacción (media reacción) se produce la oxidación de la sustancia A y la formación de la sustancia B, la cual a su vez se reduce al ganar el electrón perdido por la sustancia A (media reacción).

El término oxidación se originó para identificar las reacciones en que un elemento se unía con el oxígeno.



Luego el concepto se extendió a todas las reacciones en que hay pérdida de e<sup>-</sup>:

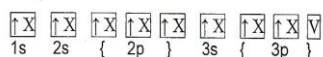


El proceso inverso: la reducción, implica ganancia de electrones:

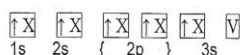


La oxidación y la reducción son reacciones vinculadas, al existir un elemento o compuesto que pierde "e<sup>-</sup>", existirá otro que los gane. No puede ocurrir una sin la otra, ejemplo formación de Cloruro de sodio.

Cl: Z = 11 1s<sup>2</sup> 2s<sup>2</sup> 2p<sup>6</sup> 3s<sup>2</sup> 3p<sup>5</sup>



Na: Z = 11 1s<sup>2</sup> 2s<sup>2</sup> 2p<sup>6</sup> 3s<sup>1</sup>



El cloro al ganar un electrón en 3p se REDUCE  
El sodio al perder un electrón en 3s se OXIDA.

Las reacciones redox se representan a veces

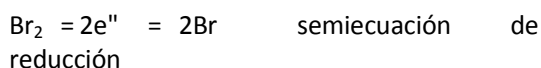


La transferencia de un electrón desde el citocromo c al citocromo b es debido a que éste actúa como agente reductor en tanto que el citocromo c actúa como agente oxidante.

por sus semiecuaciones o medias reacciones de oxidación y reducción.



Puede representarse así:



El elemento o compuesto que se oxida (que pierde e<sup>-</sup>) se denomina "agente oxidante".

No todas las sustancias presentan la misma tendencia a perder o ganar e<sup>-</sup>. Estas diferencias se valoran cualitativamente por los denominados

### POTENCIALES DE OXIDO-REDUCCIÓN

Las convenciones para registrar los potenciales de óxido-reducción estándar incluyen la selección de un sistema redox que se toma como punto cero de la escala de potenciales.

Este sistema es el par H<sub>2</sub>/2H<sup>+</sup> que opera según la siguiente ecuación par reversible:



Se describen cuatro tipos de reacciones de oxidorreducción:

1. **Los electrones pueden ser transferidos directamente del donador al receptor.** El siguiente ejemplo muestra una reacción de oxidorreducción, donde el hierro del citocromo c pierde un electrón en favor del hierro del citocromo b, transformando el hierro ferroso del citocromo b en férrico.

Los citocromos son proteínas que contienen hierro formando un complejo con el grupo hem y participan en las reacciones de transferencia de electrones de la cadena



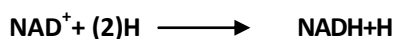
respiratoria.

2. **Los electrones también pueden ser transferidos ligados a proteínas** en un proceso equivalente a la transferencia de átomos de hidrógeno.

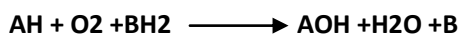


En donde A es una proteína y actúa como agente oxidante o receptor de electrones.

3. **Los electrones pueden ser transferidos como ion hidruro (H: -)**, en el ejemplo siguiente la reducción del NAD<sup>+</sup> ocurre por la adición de un hidruro cargado negativamente.



4. **Puede haber una reacción directa entre un reductor (AH) y el oxígeno molecular**, donde AH es el agente reductor y B representa el portador de electrones que son transferidos al oxígeno molecular, el mismo que se disocia en sus dos átomos, uno de los cuales formará agua y el otro se unirá al reductor AH, esto se ilustra en la siguiente ecuación:



#### MOLÉCULAS DONANTES DE ENERGÍA

La energía libre o útil que proporciona la energía química para los procesos metabólicos, proviene en su mayor parte del donador universal de energía, el ATP. Los seres quimiotrofos como el hombre, obtienen esta energía por oxidación de los alimentos; mientras que los seres fototrofos lo hacen captando energía lumínica en el proceso llamado fotosíntesis.

La energía química es recuperada y conservada en forma de ATP que se constituye a partir del ADP y fosfato inorgánico (Pi). El ATP formado de esta manera difunde hacia los sitios de la célula en los cuales se requiere energía.

El ATP funciona realmente como un transportador de energía química. La energía "atrapada" en la molécula de ATP es liberada

mediante la transferencia de sus enlaces de alta energía (-P) hacia otras moléculas que actúan como aceptores, estas últimas resultan energizadas y entonces adquieren la capacidad de ensamblarse unas con otras para formar moléculas más grandes durante los procesos de biosíntesis. La molécula de ATP dispone de 2 enlaces de alta energía, el ADP contiene 1 solo enlace de alta energía, el AMP contiene un enlace de baja energía.

La biosíntesis de la mayor parte de macromoléculas depende de la donación de energía del ATP. Sin embargo, no siempre el ATP es la molécula donadora. En efecto, la existencia de otros trifosfatos de nucleótidos que difieren del ATP en su base nitrogenada aporta también con energía a los sistemas biológicos; así, Uridintrifosfato (UTP), Citocintrifosfato (CTP) y Guanosintrifosfato (GTP).

MOLECULAS DONANTES DE ENERGIA	
Compuesto	Energía Libre (Kcal / mol)
Fosfoenol Piruvato	-14,8
Carbamil Fosfato	-12,3
Acetil Fosfato	-10,3
Creatin Fosfato	-10,3
Pirofosfato	-8,6
ATP (hacia UDP)	-7,3
Glucosa 1 Fosfato	-5
Glucosa 6 Fosfato	-3,3
Glicerol 3 Fosfato	-2,2

Los compuestos con los valores más negativos, experimentan una hidrólisis más completa. Esto significa, que los compuestos colocados en la parte superior de la escala tienden a perder grupos fosfato fácilmente, mientras que los inferiores tienden a mantenerlos.

El cuadro de la tabla 2 se observa muestra que la hidrólisis del ATP, divide a los compuestos energéticos en dos grandes grupos: **fosfatos de alta energía** cuando tienen un valor superior al ATP y **fosfatos bajos en energía** con valores de energía libre inferiores al ATP.

ATP o adenosintrifosfato, es un fosfonucleó-

tido sintetizado por Lipmann y Kalckar en 1941 previo aislamiento por parte de Fiske en 1929. Se halla constituido por adenina, ribosa y un trifosfato, cuya molécula integral se torna activa al asociarse con el magnesio o el manganeso. El ATP y sus derivados ADP, AMP, se hallan en el citoplasma de la célula en concentraciones de 2- 15 mol, siendo mayor la cuantía de ATP, especialmente en mitocondrias.

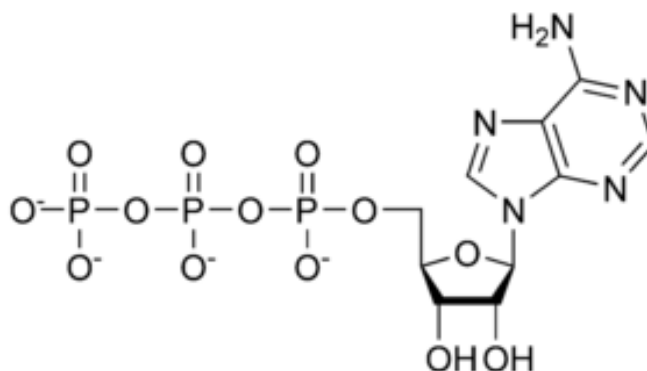
Al igual que el ATP, el ADP (di fosfato de adenosina) está presentes en todas las células, su concentración es relativamente constante y en la mayor parte de las células oscila entre 5-15 mol.

Sin embargo, la proporción relativa de ATP, ADP, AMP, puede variar de modo importante dependiendo del estatus metabólico de la

célula.

En las células intactas el ATP y el ADP existen fundamentalmente en forma de complejos de magnesio: Mg-ATP y Mg-ADP. Estos complejos se forman debido a la gran afinidad del fosfato por cationes divalentes y a las concentraciones altas de Mg existentes en el fluido intracelular.

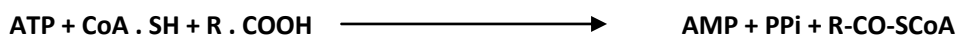
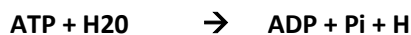
A pH 7.0 tanto el ATP como el ADP son aniones cargados electronegativamente; el ATP posee cuatro protones ionizables en su grupo trifosfórico, en tanto que el ADP posee tres protones. En la célula intacta, existen muy pocas cantidades de ATP y ADP en forma de aniones libres, hallándose en su mayor parte en forma de complejos con el magnesio o manganeso.



Estructura química ATP

La capacidad del ATP de almacenar y proveer energía, se debe a la presencia de 2 enlaces fosfato de alta energía, ubicados entre los núcleos alfa y beta del trifosfato, que actúan como "energía circulante" de la célula.

Por mecanismos de hidrólisis, el ATP puede liberar energía como ortofosfato (Pi) cuando se transforma en ADP o como pirofosfato (PPi) cuando se degrada a AMP.



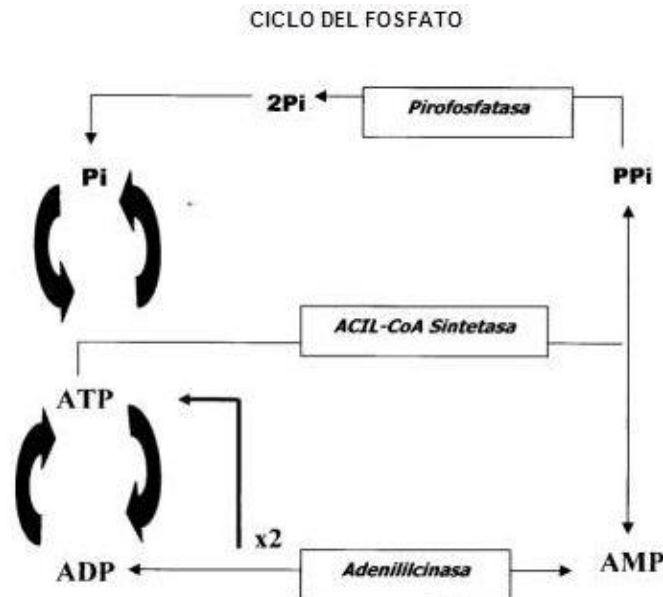
Si bien la energía liberada por la hidrólisis del ATP es de -7.3 kcal/mol, ( $\Delta G^\circ$ ), se ha probado experimentalmente que la misma hidrólisis dentro de la célula puede producir hasta -12 kcal/mol. Esta naturaleza fuertemente exergónica permite modificar reacciones termo-

dinámicamente desfavorables en reacciones bioenergéticamente factibles, para la conformación de proteínas por ejemplo. Esto resulta útil para la síntesis de miosina durante la contracción, como se verá en el capítulo correspondiente.

**CICLO DEL FOSFATO**

Los fosfatos de alta energía desempeñan una función principal en la captura y transferencia de energía desde las reacciones exergónicas (catabolismo) hacia las reacciones endergónicas de biosíntesis (anabolismo).

El ciclo del fosfato describe la interacción bioenergética entre el ATP, ADP, AMP y los fosfatos de alta energía que lo integran, esto es: ortofosfato (Pi) y pirofosfato (PPi).



Este ciclo opera en función de 3 enzimas: adenilcinasa, acil-CoA- sintetasa, y pirofosfatasa inorgánica, las cuales permiten:

Que el fosfato de alta energía del ADP pueda ser utilizado en la formación de ATP y AMP.

Que el AMP, formado como consecuencia de diversas reacciones de activación en las que interviene el ATP, sea transformado nuevamente en ADP.

Que el AMP, que aumenta su concentración cuando el ATP se agota, actúe como una señal metabólica para incrementar la velocidad de las reacciones catabólicas que sintetizan ATP (glucólisis, fosforilación oxidativa).

**CICLO DEL ATP/ ADP**

Este ciclo conecta los procesos que generan fosfatos de alta energía (-P) a las reacciones que lo utilizan, dado que el ATP se consume y se regenera de manera continua, este ciclo debe ser retroalimentado en forma perma-

nente.

Tres son los mecanismos bioquímicos claves en su mantenimiento, que aquí simplemente se los menciona, ya que su estudio pormenorizado se hará en las correspondientes vías metabólicas.

**LA GLUCÓLISIS**, a través de sus metabolitos 1,3 difosfoglicerato y fosfoenolpiruvato: hay la formación neta de 2 ATP por cada molécula de glucosa que se metaboliza en esta vía.

**EL CICLO DE KREBS**, a través de su metabolito succinil CoA. Esta vía metabólica genera un fosfato en forma de GTP.

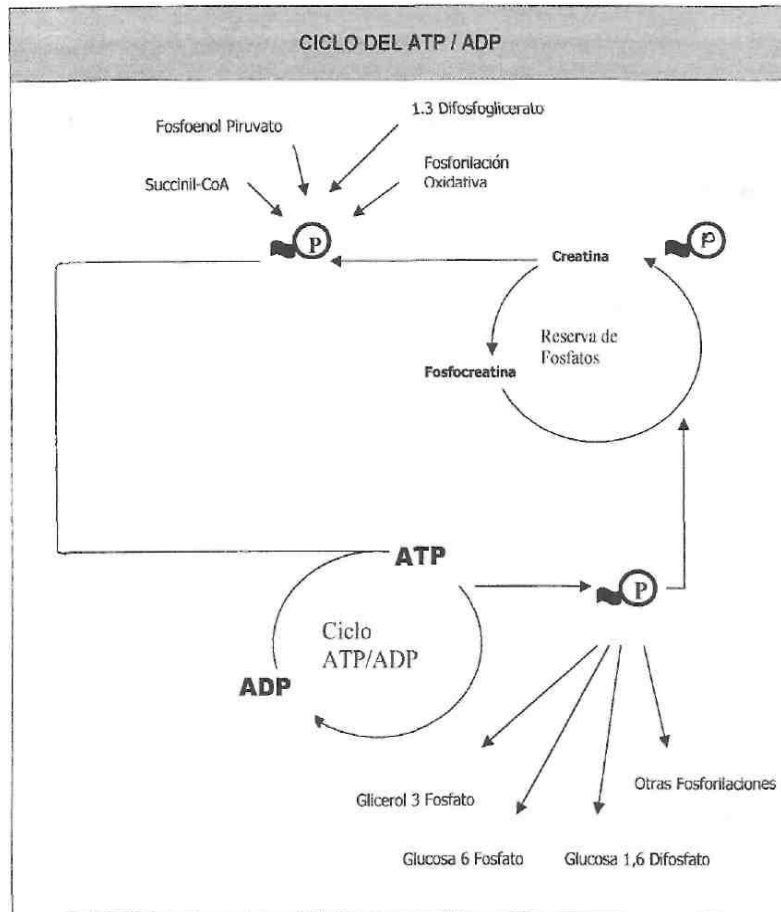
**LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA**, es la mayor fuente cuantitativa de ATP en los organismos aeróbicos gracias a la oxidación que ocurre en la cadena respiratoria dentro de las mitocondrias.

La energía atrapada en forma de ATP es

transferida a procesos endergonicos: biosíntesis, fosforilaciones y otros procesos de activación.

de pequeñas cantidades de fosfocreatina, principalmente a nivel de músculos, a partir de excedentes de la hidrólisis de ATP que fosforilan la creatina y suplen requerimientos energéticos de manera limitada.

Dado que este ciclo es muy activo y debido a que el ATP se consume y regenera de manera continua y a una velocidad muy rápida, la capacidad de reserva se limita a la generación



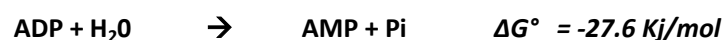
**REACCIONES DEL ATP Y SUS METABOLITOS**

En lo básico, los fosfonucleótidos de alta energía (ATP y ADP) y AMP desarrollan dos clases de reacciones: las de hidrólisis y las de activación o acoplamiento:

y su principal metabolito bioenergético ADP, por hidrólisis generan grandes cantidades de energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ ), que son utilizadas mediante acoplamiento en reacciones endergónicas.

**REACCIONES DE HIDRÓLISIS**

En este tipo de reacciones exergónicas, el ATP



Nótese que de estas tres reacciones, las del ATP y ADP generan energía libre equivalente a cuatro veces la energía liberada por la hidrólisis del AMP; esto se explica por la presencia de dos enlaces de alta energía en el ATP, uno en el ADP, el AMP no contiene enlaces de alta energía.

**REACCIONES DE ACTIVACIÓN O ACOPLAMIENTO**

En este tipo de reacciones, el ATP interviene de manera acoplada a reacciones endergónicas o excepcionalmente isoergónicas, transfiriendo grupos diferentes al orto fosfato y piro fosfato. Así, transfiere grupos fosforilo, adenilo, pirofosforilo y adenosilo:

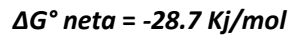
**TRANSFERENCIA DE GRUPOS FOSFORILO PO<sub>3</sub>-** se produce la transferencia del grupo fosforilo terminal del ATP mediante una

reacción exergónica; ejemplo: fosforilación de la glucosa mediante la hexoquinasa



En esta reacción el grupo hidroxilo del carbono 6 de la glucosa, ataca al anhídrido fosfórico terminal del ATP desprendiendo de este último el grupo fosforilo y produciendo la fosforilación de la glucosa; queda como molécula remanente el ADP. Lo que se desprende del ATP no es ortofosfato (P04) sino fosforilo (P03).

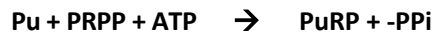
**TRANSFERENCIA DEL GRUPO ADENILO Y SEPARACIÓN DEL GRUPO PIROFOSFATO INORGÁNICO.-** Esta reacción que ocurre en el metabolismo de los ácidos grasos y en otros procesos metabólicos, se produce así:



La transferencia del aciladenilato permite la separación simultánea del pirofosfato (PPI) de la molécula de ATP. Nótese que la AG° de la primera parte de la reacción no permitiría que la reacción sea viable (AG° = +4.7 KJ/mol), Sin embargo, en la segunda parte de la reacción por acción de una pirofosfatasa se desdobra el pirofosfato en dos fosfatos (2Pi) lo cual convierte en una reacción exergónica y por ende viable (AG°= -33.4 kj/mol), haciendo que en el balance energético final, la reacción en su conjunto tenga una AG° = a -28.7 KJ/mol.

**TRANSFERENCIA DEL GRUPO PIROFOSFORILO (-PPL)-** Este tipo de reacción permite la transferencia de grupos pirofosforilo con ahorro sustancial de energía. Esto se observa en la vía de recuperación de nucleótidos de purina, en la que la presencia de ATP una purina libre (Pu) y por acción del fosforibosilpirofosfato (PRPP) forma un 5-

mononucleotido (Pu-RP) y un pirofosfórico (-PPI).



En la reacción el ATP transfiere el grupo pirofosforilo al 5-mononucleotido (PuRP) a través del PRPP.

**4. SÍNTESIS DE S ADENOSILMETIONINA, Y GENERACIÓN DE PPI Y PL-** Esta reacción ejemplifica como el ATP al interactuar con otros sustratos como la metionina y el agua, producen metabolitos activadores de biosíntesis como la S- adenosilmetionina, además de liberar PPI y Pi.

La S- adenosil metionina, es la forma activa del amonoacido metionina, que actúa como donadora de metilos en diversas reacciones biosintéticas.



### COMPUESTOS FOSFÁGENOS

De modo general, se conoce como fosfágenos a todas las sustancias que no son derivadas del ATP pero que presentan alguna capacidad de transducción y que sirven como reservorios de energía acumulada en enlaces de fosfato; entre estos podemos referir a los tioesteres como la coenzima A, S-Adenilmetionina, UDP-glucosa, fosforibosilpirofosfato (PRPP), fosfocreatina y fosfoarginina. Otros como la coenzima NADP, también se incluyen.

### FOSFATO DE NICOTINAMIDA-ADENÍN-DINUCLEÓTIDO (NADP)

El transporte de energía en la forma de átomos de H o electrones mediante específicas coenzimas, es otra forma de transportar energía. La coenzima más importante es en este aspecto es el fosfato de nicotin amida adenin dinucleótido o NADP.

Esta coenzima sirve como transportador de electrones ricos en energía desde las reacciones oxidativas hacia las reacciones de biosíntesis como de ácidos grasos que

requieren de electrones. Es lo mismo que sucede con el ATP que actúa como transportador de grupos fosfato desde el catabolismo hacia el anabolismo

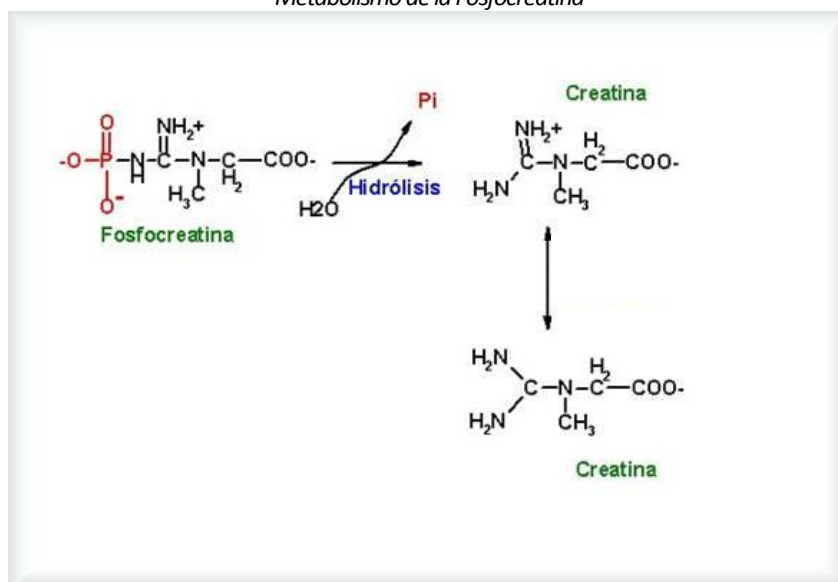
### FOSFOCREATINA

La fosfocreatina o fosfato de creatina juega un importante rol en el almacenamiento de energía química en los músculos y en la transmisión enzimática de grupos fosfato al ADP para formar ATP.

Cuando la célula muscular está en reposo, el ATP que se produce durante el metabolismo se utiliza para la fosforilación de la creatina, en una reacción catalizada por la creatinquinasa, también conocida como creatina fosfotransferasa.

Durante la contracción muscular se utiliza ATP, el cual es generado a expensas de la fosfocreatina; por lo tanto, es función de la fosfocreatina el mantenimiento del ATP a niveles relativamente constantes.

*Metabolismo de la Fosfocreatina*



Acabamos de afirmar que los músculos se contraen porque utilizan ATP. Pues bien, si nos preguntamos ¿cómo es que la energía

contenida en los enlaces químicos del ATP, se transforma en la fuerza que mueve a los músculos?. Recuérdese que un músculo

estriado, por ejemplo el bíceps, se acorta hasta un tercio de su longitud original al contraerse.

Pues bien, el músculo estriado está formado de proteínas dispuestas en filamentos interconectados que se deslizan unos sobre otros; el deslizamiento de los filamentos proteicos que es el que provoca la contracción, es una serie de reacciones bioquímicas que primeramente liberan energía por hidrólisis del ATP y luego la consumen para garantizar el deslizamiento de los filamentos proteicos unos sobre otros.

Los filamentos son de dos tipos: gruesos y finos. Los gruesos están formados esencialmente de miosina y los finos de actina. Cada filamento grueso está rodeado de seis filamentos finos.

Los filamentos gruesos de miosina se unen a los finos de actina mediante puentes cruzados. Estos puentes son los lugares donde se genera la fuerza contráctil.

Ahora bien, la miosina es una enzima del tipo de las ATPasas que es la que cataliza la hidrólisis del ATP, según esta reacción:



La energía liberada de esta reacción es utilizada por la misma miosina para "volver tensa" su unión con la actina a nivel de los puentes cruzados, generando la fuerza que hace trasladar a los filamentos finos y gruesos unos sobre otros y que en definitiva acortan la longitud del músculo y lo contraen.



La fosfocreatina es el reservorio del ATP necesario para que las reacciones señaladas se produzcan. La fosfocreatina cede su grupo fosfórico al ADP para formar el ATP según la siguiente reacción:



El deslizamiento de los filamentos, vale decir, la contracción de los músculos estriados, no ocurre en forma autónoma; son músculos que dependen de la voluntad. Para que se produzca la contracción es necesaria "una

orden", ejemplo, flexionar los antebrazos, caminar, saltar, etc. La orden se cumple porque se emiten impulsos nerviosos desde las neuronas hacia los músculos. Pero aún hay más: el calcio iónico  $Ca^{++}$  regula el proceso, puesto que el sarcoplasma muscular acumula  $Ca^{+*}$  cuando el músculo está en reposo y lo libera cuando llega el impulso nervioso. De manera que las modificaciones en la concentración de  $Ca^{++}$  pueden alterar el proceso bioquímico de la contracción de los músculos.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Academia Nacional de Medicina de México: Actualización en Hemostasia. Gaceta Médica de México, vol 138, Suplemento I. Marzo – Abril, 2002.
2. Adair GS. The hemoglobin system VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. J Biol Chem 63:529, 1925.
3. Arcos C. Jácome P. Apuntes Bioquímicos de la Hemostasia y Coagulación. Ecuador. 2005
4. Basante, L., Racines-Orbe., M., Fuenmayor, G., y Estévez, E. Evaluación de la deficiencia de hierro y anemia ferropriva en población de alto riesgo. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 16: (3-4), 1991.
5. Baynes J: Bioquímica Médica. Ed. Elsevier. Madrid España 2007
6. Benesch R E, Benesch R. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. Biocem. Biophys. Res. Commun. 26:162, 1967.
7. Bohr C, Hasselbalch L, Krogh A. Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung ubt. Skand. Arch. Physiol. 16:402, 1904.
8. Bun H, Forget B. Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1986.
9. Bioquímica Médica. Cátedra de Bioquímica. FCM – UCE, 2da ed. Quito, 2010.
10. Bioquímica Médica 2004. Docentes de la Cátedra de Bioquímica. Ecuador. 2004.
11. Brewster M. Self Assesment of Current Knowledge, in Clinical Biochemistry. New York: Ed. Medical Examination Publishing Co. Ink.- 2003.
12. Cardella H. Bioquímica Médica. Ed. Ciencias Médicas tomo I, La Habana Cuba. 1999.
13. Calle A, Herberg S, Estévez E, et. al. Efectos de los multivitamínicos con hierro, administrados durante el embarazo sobre los niveles de hemoglobina y ferritina de los recién nacidos. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 14: (1-4), 1989.
14. Calle A, Herberg S, Estévez E, et. al. Indicadores bioquímicos y hematológicos del estado de hierro de la madre y el recién nacido. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 11: (1-2), 1986.
15. Carnevale P, Bosseno M, Lallemand M, Feingold J, Lissouba P, Molinier M, Mouchet J. Le paludisme a plasmodium falciparum et le gène de la drépanocytose en république populaire du Congo. Relation entre la parasitémie et le tait drépanocytaire á Djoumouna (région de Brazzaville). Anales de Génétique. 24: (2)., 1981.
16. Christiansen J, Douglas CG, Haldane JS. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J. Physiol. 48:244, 1914.
17. Colby D. Compendio de Bioquímica. Ed. El Manual Moderno, México DF, México, ed. I, 1987. p59
18. Conn E. Stumpf P.K. Bioquímica Fundamental. Mexico. Ed. Limusa, 1992.
19. Cooper G: La célula. Ed. Marban, 2da ed., Madrid – España, 2007.
20. Cook JD, Alvarado J, Gutnisky A, et. al. Nutritional deficiency and anemia in Latin America: A collaborative Study. Blood 38 (5): 591-603, 1971.
21. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, et al. Estimates of iron sufficiency in the US population. Blood 68: (3) : 726-31, 1986.
22. Cotran P, et. al. Al. Patology Structural and functional de Rubbins. Sexta Ed., McGraw-Hill Interamericana, 2003.
23. Cresanta JL, Hyg MS, Croft JB, Webber LS, Nicklass TA. Berenson, G.S. Racial differences in hemoglobin concentration of young adults. Prev Med. 16 (659-69), 1987
24. Dallman P, Barr G, Allen C. and Shinefield, H. Hemoglobin concentration in white, black and oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia ?. Am J Clin Nutr 31 (377-80), 1978.
25. Dallman P. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biological variations of laboratory tests. Am J Clin Nutr 39 (937-941), 1984.
26. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M., The prevalence of anaemia in the World. Rapp. Trimest. Statist. Mond. 38 (302-316), 1985.
27. Dupin H. Apports nutritionnels conseillés pour la population francaise. Technique et Documentation, Lavoisier. París, France, 1981, p49
28. Ekblom B, Goldberg AN, Gullbring B. Response to exercise after blood loss and reinfusion. J. Appl. Physiol. 33: 175-180,



- 1972.
29. Estévez E, Calle A, Terán E. *Bioquímica Médica: El Laboratorio*. Quito: Ed Propumed, 2.002.
  30. Estévez E, Calle A. *Bioquímica clínica: de la teoría a la práctica*. Editorial Facultad de Ciencias Médicas. Quito, 1996
  31. Estévez E, Dávila M. *Bioquímica y Biología Molecular*. Segunda edición. FCM., Quito, 1994.
  32. Estévez E. Estimación de la carencia de hierro y anemia ferropriva en población de alto riesgo. Uso de Indicadores bioquímicos y hematológicos. Tesis de Especialidad. Universidad Central del Ecuador. Quito, 1990.
  33. Estévez E, Hercberg S, Calle A., et al. Modificaciones del status de hierro durante el crecimiento. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 12: 3-4, 1987.
  34. Estévez E, Dávila M. *Bioquímica y biología molecular*. Una revisión comprensiva de trabajos experimentales aplicados a la medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Quito, 1995.
  35. Estrella R, Hercberg S, Estévez E, et al. Los indicadores del transporte de hierro en escolares de Quito. *Rev FCM* 11: (3-4), 1986.
  36. Galán P, Hercberg S, Touitou Y. The activity of tissue enzymes in iron-deficient rat and man: an overview. *Comp Biochem Physiol* 77B: (647-653), 1984.
  37. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011; 2863-2913
  38. Guthrie H.: *Introductory Nutrition*. Ed. Times Mirror/Mosby College Publishing. St. Louis - Missouri, USA, ed. VII, 1989, p339
  39. Halkerston I. *Biochemistry*. Ed. Harwal Publishing Company, New York, ed. I, 1984. p381
  40. Harper P. *Practical Genetic Counselling*. 4ed. Ed. Butterworth Heinemann. London, 1993.
  41. Harris J. The red cell. Production, metabolism, destruction: normal and abnormal. Ed. Commonwealth Fund. Cambridge, 1963.
  42. Hercberg S, Galán P. Biochemical Effects of Iron Deprivation. In: Aggett, P., and Wharton, B. *Iron Nutrition in Childhood*. *Acta Paediatr Scand Suppl* 361: (63-70), 1989.
  43. Herrera E. *Bioquímica, Biología Molecular y Bioquímica Fisiológica*, Interamericana McGraw-Hill, Brow MS, Goldtein JL. Molecular genetics of the LDL receptorgene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-66.
  44. Hinkle P. How cell make ATP. *Sci Ame*, 1988; 238:104
  45. Hurtado A. Aspectos patológicos de la vida en las grandes alturas. *Anales de la Facultad de Medicina*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. XXXIX (II): 957 - 76, 1956
  46. Hurtado A, El hombre en las grandes alturas habitadas. *Anales de la Facultad de Medicina*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. XXXVIII (1): 1 - 8, 1955.
  47. Hurtado A, Merino C, and Delgado E. Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 75, 1945.
  48. Karp G. *Biología Celular y Molecular*. McGraw - Hill Interamericana, México, 1999.
  49. King D. *Página de Bioquímica Médica*. Universidad de Arizona. 2009
  50. Kosiol M. *ABC de la Nutrición*. Universidad San Francisco, Quito, Ecuador, ed. I, 1990. p158
  51. Laguna J. y Piña -Garza E. *Bioquímica*. México. Salvat, 1.991.
  52. Lenhinger A. *Bioquímica: Las bases moleculares de la estructura y función celular*. Ed. Ediciones Omega, S.A, Barcelona, España, ed. II, 1999
  53. Lodich A. *Biología Celular y Molecular*. Ed. Panamericana, Buenos Aires - Argentina, 2004.
  54. Loisot O. *Bichimie: General et Medical. Structurale, Metabolique, Semiologique*. Ed.
  55. Lozano J. *Bioquímica para Ciencias de la Salud*. Ed. Interamericana. Madrid - España, 1998.
  56. Marks J. *The Vitamins. Their role in Medical Practice*. Ed. MTP Press Limited. Boston, USA, 1985, p11
  57. Monge C, y San Martín M. Fisiopatología de la adaptación a la altura. *Anales de la Facultad de Medicina*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. XXXIX (II): 977 - 84, 1956

58. Monge M. El concepto de aclimatación. Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. XXXVIII (1): 1 - 30, 1955.
59. Montgomer Conway, Spector, Chappell. Bioquímica. Harcourt -Brace, sexta edición. 2008
60. Murray Robert K. et al. Bioquímica Ilustrada de Harper, McGraw-Hill Companies, USA27ª Ed. 2010.
61. O'Donnell A. Nutrición Infantil. Ed. Celcius, Buenos Aires, Argentina. Ed. I, 1986, p161
62. Orten N. Bioquímica Humana. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina.1994.
63. OPS. Conocimientos actuales sobre Nutrición. Publicación Científica No. 532, Copublicación: OPS - ILSI. Washington, USA, ed. VI, 1991, p113
64. Rasmussen H. The Cycling of Calcium as an intracellular messenger. Sci. Amer. 1.989.
65. Roskosky R. Bioquímica. México. McGraw-Hill. Interamericana Editores, S.A de C.V, 2003
66. Sambuille R. Introducción a la Biología Molecular. Córdoba, Argentina, 2004.
67. SHUMM D. Principios de Bioquímica. Ed El Manual Moderno. México DF, México, ed. I, 1989. p445
68. Sasaki R, Ikura K, Narita H, Yanagawa S, Chiba H. 2,3-diphosphoglycerate in erythroid cells. TIBS, April 1982.
69. Stryer L. Bioquímica. Ed. Reverte. S. A. 5ta ed. Barcelona. España. 2004.
70. Torres H. Bioquímica General. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, ed. I, 1983. p283
71. Warner R. Essential Biochemistry and Molecular Biology. Ed. Elsevier, New York, ed. II, 1992. p275
72. Yépez R, Estévez E., Galán P, Chauliac M, Dávila M, Calle A, Estrella R, Masse-Raimbault AM, Hercberg S. Anémie en altitude: validité du critère de définition. Cahiers Santé 4: 9-13, 1994.
73. Yépez R, Estrella R., Galán, P., Estévez, E., Dávila, M., Calle, A., Muñoz, P., and Hercberg, S.: Hemoglobin response to an iron supplementation trial in schoolchildren living at high altitude. Nutrition Reports International 38 (3), 1988.
74. Yépez R, y Estévez E. El hierro en la alimentación del hombre. Ed. Facultad de Ciencias Médicas. Quito, 1987.