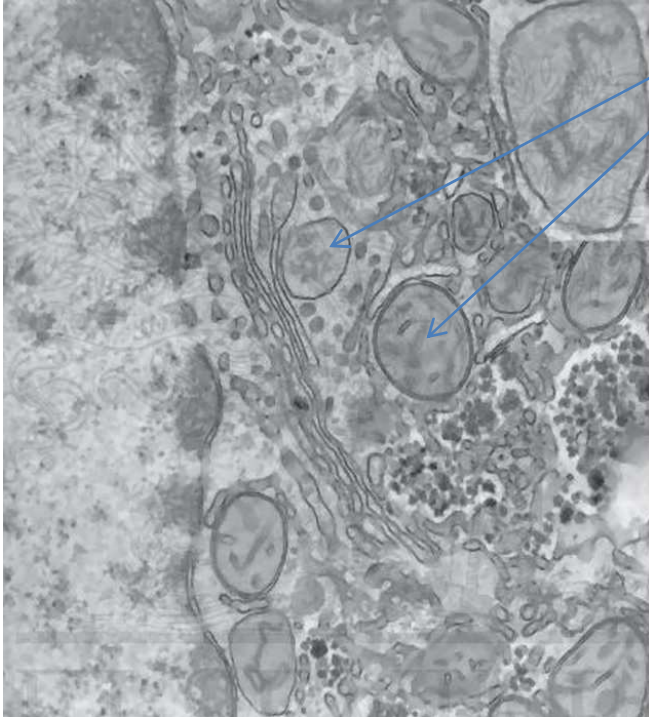
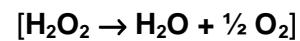


# CUERPOS CETÓNICOS

## ÁCIDOS GRASOS Y PEROXISOMAS



Los peroxisomas son sáculos *subcelulares* con un contenido elevado de catalasa, una enzima que cataliza la *dismutación* del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



La oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (> 8 átomos de carbono) se inicia en los peroxisomas progresando hasta *octanoil-CoA*; a partir de esta longitud de cadena la oxidación ( $\beta$  oxidación) continúa en la matriz mitocondrial.

La fase oxidativa que transcurre en los peroxisomas difiere de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial: en los peroxisomas una deshidrogenasa que contiene FAD<sup>1</sup> como grupo prostético transfiere los electrones al O<sub>2</sub> para formar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [En la  $\beta$ -oxidación mitocondrial los electrones se transfieren al FAD que se reduce hasta FADH]. El peróxido de hidrógeno formado se disocia hasta agua y oxígeno, reacción catalizada por la enzima catalasa.

Una extraña enfermedad hereditaria autosómica recesiva, denominada *síndrome de Zellweger*, mortal a una edad muy temprana<sup>2</sup>, alrededor del primer año de vida, se debe a la imposibilidad de que los enzimas difundan al interior de los peroxisomas. Se produce una acumulación de ácidos grasos de

---

<sup>1</sup> FAD, *Flavin Adenin Dinucleótido* (forma oxidada). FADH, *Flavin Adenin Dinucleótido* (forma reducida). La diferencia entre FAD y FADH es un equivalente de reducción.

<sup>2</sup> En los pacientes homocigóticos (los dos alelos portan la mutación del gen PEX1).

cadena muy larga, situación que daña órganos vitales como el hígado, riñón y músculo. La incidencia del *síndrome de Zellweger* es de 1 por cada 50.000 nacimientos aproximadamente.

El *síndrome de Zellweger* está relacionado con el gen PEX1 (7q21.2), esto es, se halla en el brazo largo (q) del cromosoma 7, en posición 21.2. La denominación oficial del gen es «Peroxisomal Biogenesis Factor 1».

Los niños afectados por el *síndrome de Zellweger* sufren de hipotonía, pérdida de visión y audición, y convulsiones. Estos síntomas son trasunto de la *leucodistrofia* causada por *desmielinización*.

Otras afectaciones del *síndrome de Zellweger* son *condroplasia punctata* (oquedades entre los huesos y en las fontanelas del cráneo).

Existen variantes de esta genopatía menos agresivas con una mayor, aunque limitada, supervivencia.

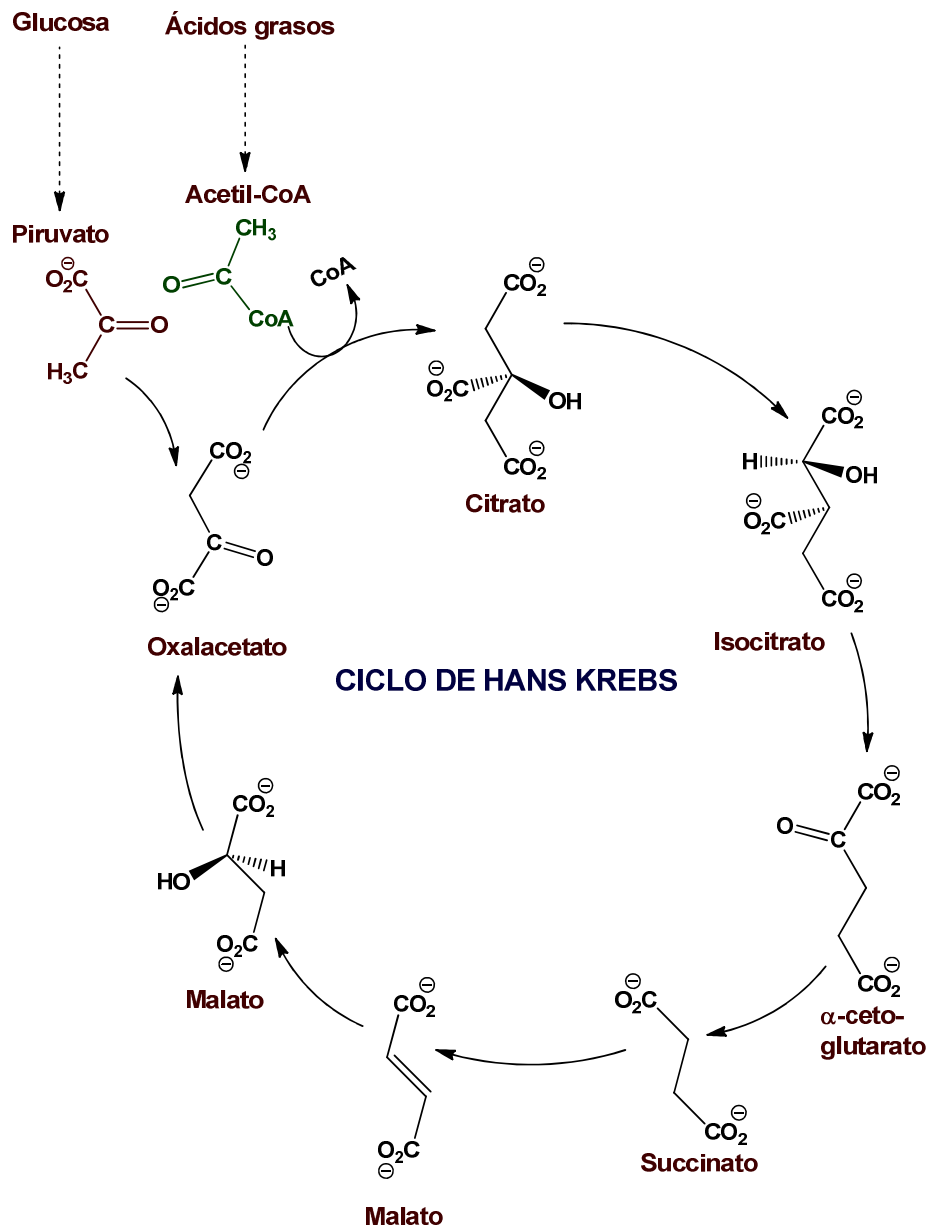
## FORMACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

El *acetil-CoA* (derivado del metabolismo de los ácidos grasos) reacciona *estequiométricamente* con *oxalacetato* (derivado del metabolismo de los carbohidratos) formando *ácido cítrico*. Así es como estos dos productos del metabolismo se integran en el ciclo de *Hans Krebs* («ciclo del ácido cítrico», también denominado «ciclo de los ácidos tricarbónicos»). [Recuérdese que el *oxalacetato* se *carboxila* a partir del *piruvato*<sup>3</sup>].

La disponibilidad metabólica del *oxalacetato* puede estar limitada si no existen suficientes carbohidratos disponibles o si éstos no se pueden utilizar de modo adecuado (ejemplo: por ausencia de insulina debido a diabetes tipo 1). Tal vez de este hecho surja el refrán popular “las grasas se queman en la llama de los azúcares” (el *acetil-CoA* se “quema” en la “llama” del *oxalacetato*).

---

<sup>3</sup> Reacción catalizada por la enzima «piruvato-descarboxilasa».



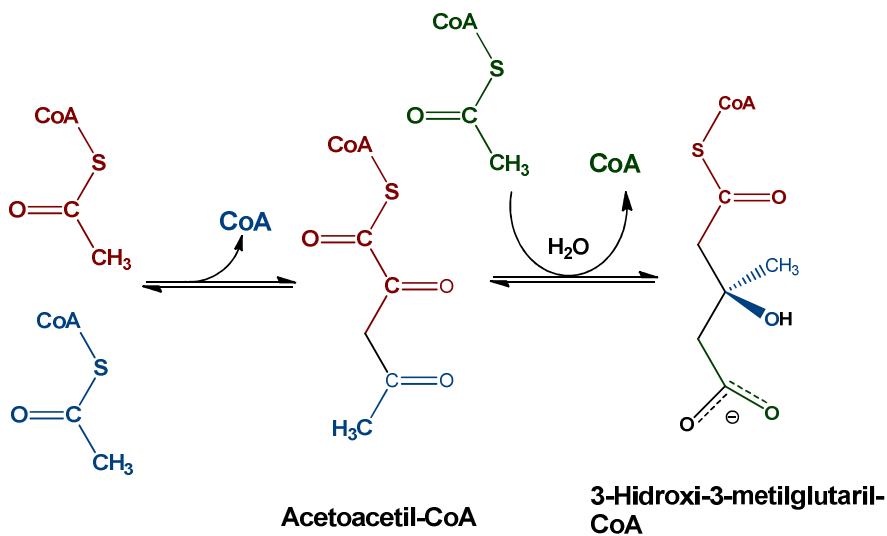
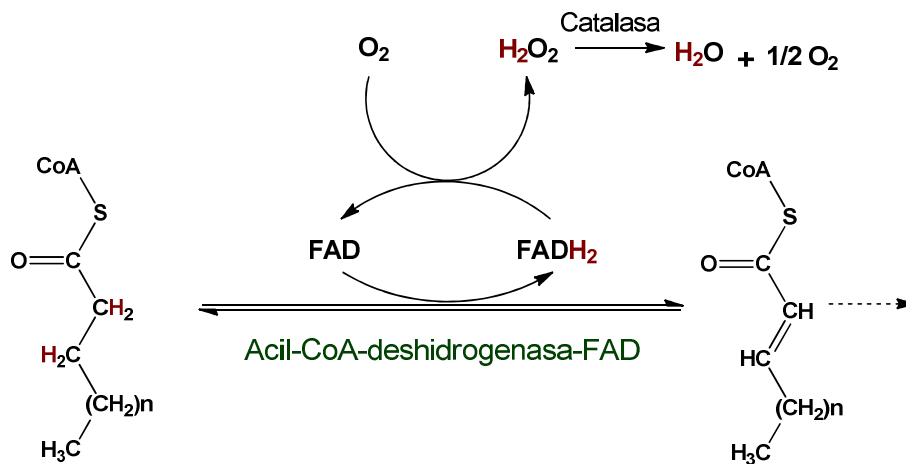
En el ayuno, pero también en la diabetes no tratada, el *oxalacetato* se consume en la gluconeogénesis, no estando disponible para su condensación con *acetil-CoA*. Bajo estas condiciones, las moléculas de *acetil-CoA* reaccionan entre formándose *acetoacetato* y *D-β-3-hidroxiacetato*. Ambas moléculas se denominan *cuerpos cetónicos*. Cuando se acumulan en sangre se desarrolla un grave cuadro clínico denominado *cetoacidosis*, también apocopado como *cetosis*.

¿Cómo se forma el *acetoacetato*?

Estequiométricamente:



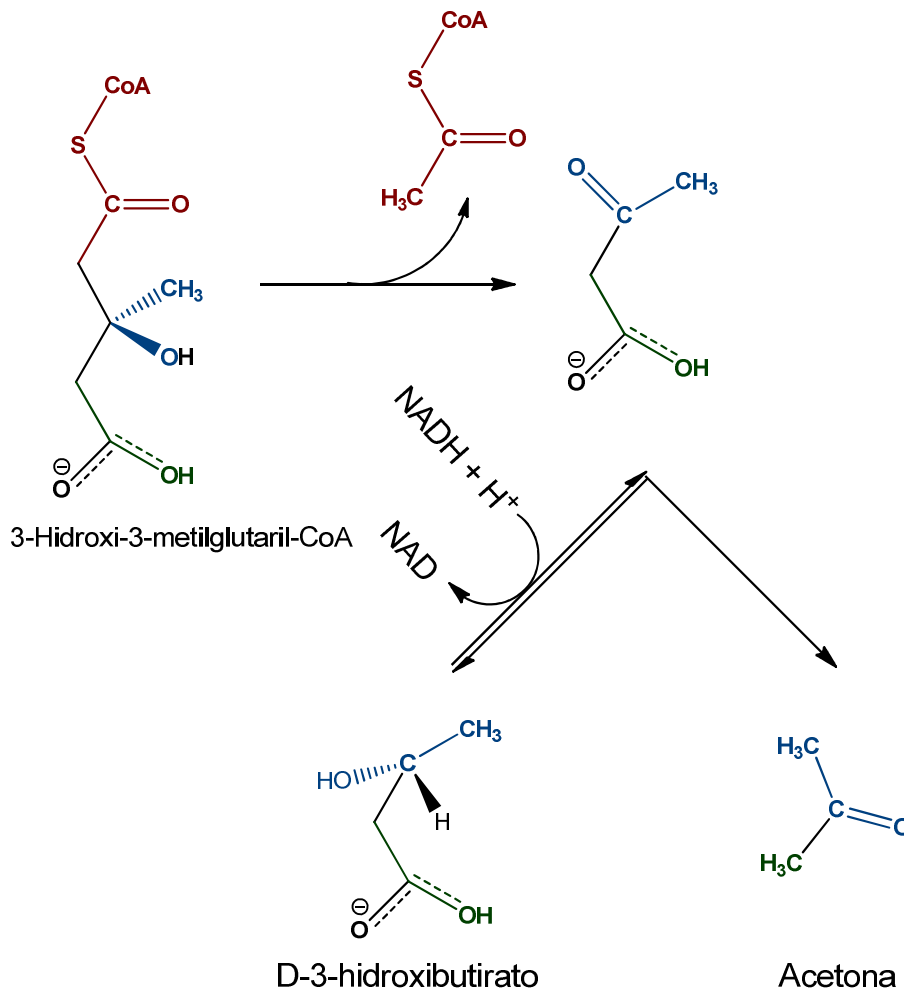
Mecánicamente:



El *D*-β-3-hidroxi-3-metilglutarato se forma en la matriz de la mitocondria por reducción del *acetoacetato*, reacción catalizada por una deshidrogenasa específica. La relación de *acetoacetato* y *D*-β-3-hidroxi-3-metilglutarato depende de la relación "[NAD<sup>+</sup>/NADH](#)"<sup>4</sup> en la mitocondria.

El *acetoacetato* (obsérvese que se trata de un β-cetoácido) experimenta una *descarboxilación* espontánea para convertirse en cetona. De ahí que el aliento de las personas con *cetoacidosis* huela a acetona.

<sup>4</sup> NAD<sup>+</sup>/NADH: *Nicotinamida Adenin Dinucleótido*, en sus dos formas, oxidado (NAD<sup>+</sup>) y reducido (NADH).



*Acetoacetato* y *D-β-3-hidroxibutirato* se sintetizan principalmente en el hígado, son utilizados por los tejidos periféricos, constituyendo la principal fuente energética del músculo cardíaco y la corteza renal, de manera preferente sobre la glucosa. El cerebro, que normalmente usa glucosa como combustible metabólico, puede adaptarse a usar cuerpos cetónicos en situaciones de ayuno prolongado. Bajo estas condiciones los cuerpos cetónicos llegan a representar hasta el 75% del aporte energético del cerebro.

El *D-β-3-hidroxibutirato* se oxida hasta *acetoacetato*, reacción en la que genera NADH (a partir del NAD<sup>+</sup>) para su uso en la *fosforilación oxidativa*. [El NADH es la “moneda” de reducción en el metabolismo de manera similar a como el ATP es la “moneda” energética].

El *acetoacetato* se activa por transferencia del CoA procedente del *succinil-CoA*. El *acetoacetil-CoA* así formado se escinde

liberando dos moléculas de *acetil-CoA*, reacción catalizada por una enzima con actividad *tiolasa*. El *acetil-CoA* puede integrarse en el ciclo del ácido cítrico ([ciclo de Hans Krebs](#)).

Los cuerpos cetónicos son una forma de transporte hidrosoluble de unidades de acetilo. Una elevada concentración en sangre de *acetoacetato* inhibe la lipólisis.

La acumulación en sangre de cuerpos cetónicos da lugar a la cetosis, apócope de *cetoacidosis*, un cuadro clínico grave y relativamente común en pacientes con diabetes tipo 1. La ausencia de insulina tiene dos consecuencias importantes:

1ª.- El hígado no puede captar glucosa y, consecuentemente, no se sintetiza el suficiente *oxalacetato* para reaccionar con el *acetil-CoA* derivado de la oxidación de los ácidos grasos. El exceso de *acetil-CoA* da lugar a cuerpos cetónicos (*acetoacetato* y *D-β-3-hidroxiacetato*).

2ª.- Una de las acciones de la insulina es inhibir la lipólisis, favoreciendo la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. En ausencia de insulina aumenta la movilización y metabolismo de los ácidos grasos como mecanismo compensatorio de producción de energía, generándose una cantidad excesiva de *acetil-CoA*, muy superior a la que puede condensarse con el *oxalacetato* para formar ácido cítrico. El exceso de *acetil-CoA* da lugar a la formación de *acetoacetil-CoA* (fuente de *acetoacetato*) y *β-D-hidroxiacetato* (cuerpos cetónicos).

Zaragoza a 23 de junio de 2015

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza