

EL LABORATORIO

EN BIOQUIMICA

AUTORES

Srta. Jenny Argudo
Srta. Emilia Calahorrano
Sr. Paul Espinoza
Srta. Jacqueline Loza
Srta. Diego Meneses
Srta. Micaela Navarrete
Srta. Estefanía Ochoa
Sr. Lenín Osorio
Srta. Jessica Pinzón
Sr. Javier Veloz
Sr. Fernando Yaguarshungo

Ayudantes titulares de Cátedra de Bioquímica

COAUTORES

Dr. Marcelo Ochoa
Profesor Agregado - Jefe de Cátedra de Bioquímica

Dr. Patricio Jácome Artieda
Profesor Agregado - Jefe de Laboratorio de la Cátedra de Bioquímica

EDICION Y DISEÑO:
Dr. Andrés CALLE M.
Profesor Principal - Ex Jefe de Cátedra de Bioquímica

**Quito, Ecuador
2010**

LABORATORIOS DE BIOQUIMICA

PRACTICAS DE TERCER SEMESTRE

Primera Práctica

 DETERMINACION DE GLUCOSA

Segunda Práctica

 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL

Tercera Práctica

 DETERMINACION DE PROTEINAS TOTALES

Cuarta Práctica

 DETERMINACIÓN DE ACIDO URICO

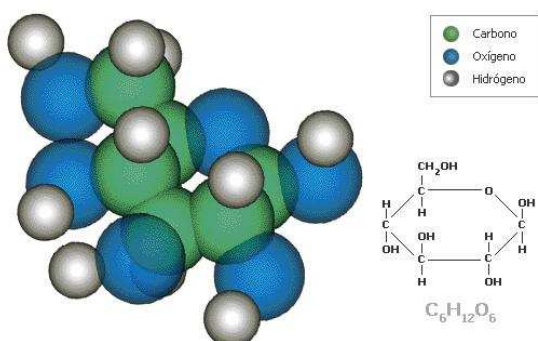
PRIMERA PRÁCTICA

DETERMINACIÓN DE GLUCOSA

INTRODUCCIÓN

Los CARBOHIDRATOS (también llamados comúnmente como: azúcares, glúcidos o sacáridos) son derivados de Polihidroalcoholes superiores que tienen grupos funcionales representados como Cetonas o Aldehidos estas moléculas están compuestas por carbono, oxígeno e hidrógeno y tienen las siguientes características químicas:

1. Su estructura está basada en un esqueleto carbonado (molécula orgánica)
2. Puede tener un grupo aldehído o un grupo cetona, ó ambos.
3. A la cadena carbonada se unen grupos hidroxilo (OH^-) por lo que se pueden considerar de la familia de los alcoholes polihidroalcoholes o "polioles".
4. Son moléculas ricas en enlaces de alta energía (C-H ; C-C ; C-OH ; C=O)
5. Por lo general tienen isómeros ópticos y muchas de éstas presentan actividad óptica.



Clasificación Los carbohidratos de bajo peso molecular son los llamados "azúcares" mientras que los de alto peso molecular corresponden a las harinas o almidones, celulosas y glucógeno. los azúcares se clasifican en "monosacáridos", "disacáridos" y "oligosacáridos", mientras que los carbohidratos de alto peso molecular se conocen como "polisacáridos".

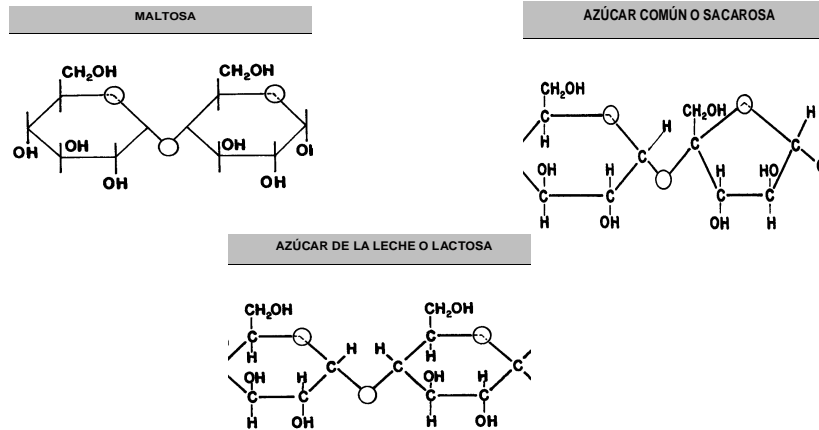
Monosacáridos: La glucosa o dextrosa, la fructosa y la galactosa son azúcares simples que comparten

una fórmula lineal común ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) pero con una forma estructural diferente. La glucosa es conocida como azúcar de la sangre o azúcar de uva, la fructosa conocida como levulosa se encuentra en forma natural contenida en las frutas, miel y savia de las plantas. La galactosa está formando parte de la lactosa, excepcionalmente se presenta en forma libre.

Disacáridos y oligosacáridos

Los disacáridos son sustancias cuyas moléculas están constituidas por dos unidades de monosacárido por lo que se pueden considerar como "dimeros". El enlace característico mediante el cual se unen los dos monosacáridos para conformar un disacárido se conoce como "enlace glucosídico". Los disacáridos más comunes son

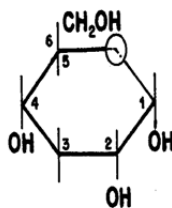
la maltosa, la lactosa y la sacarosa. Tienen también en común el hecho de que, al menos uno de los monosacáridos que conforman el dímero, es D-glucosa.



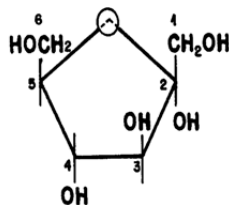
Polisacáridos

Como su nombre lo indica, son polímeros constituidos por cadenas de monosacáridos, que se unen por medio de enlaces glucosídicos. Los polisacáridos, conocidos también como: "Glucanos", se diferencian entre sí por la clase de monosacáridos que los constituyen, por la longitud de las cadenas, por el grado de ramificación y por su origen biosintético. Los "homopolisacáridos" están constituidos por un solo tipo de monosacárido, mientras que los "heteropolisacáridos", por dos o más clases de monosacáridos.

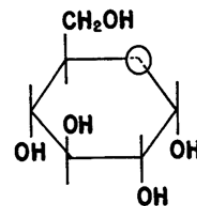
GLUCOSA O AZÚCAR DE LA SANGRE



AZÚCAR DE FRUTA O FRUCTOSA



GALACTOSA



Almidón

El almidón es un homopolisacárido constituido por unidades de D-glucosa que forman el enlace glucosídico. En el tejido de los frutos y raíces vegetales el polímero se forma de tamaños variados con pesos moleculares que varían desde miles hasta 500.000.

El almidón se encuentra en dos formas: amilosa y amilopectina. La amilosa se caracteriza porque sus cadenas largas, no ramificadas y por lo general forman una estructura helicoidal. La amilopectina constituye el 80% de casi todos los almidones. Es muy viscosa y es fácilmente hidrolizada por la amilasa. El almidón se encuentra

abundantemente en los granos, semillas, tubérculos y frutas. Es la fuente principal de carbohidratos para el hombre. Si se hierva en agua, se hincha y forma una pasta o engrudo. El llamado almidón soluble se puede obtener tratando previamente el almidón con ácido clorhídrico diluido y frío.

Glucógeno

El glucógeno, también llamado almidón animal es un homopolímero de glucosa análogo al almidón vegetal pero con un grado mayor de ramificación al de la amilopectina y más compacto. Abunda principalmente en el hígado de los animales superiores, constituyendo el 10% de su peso húmedo. Se halla también en proporción del 1 al 2% en el músculo esquelético. El glucógeno constituye la principal forma de almacenamiento de la glucosa.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Ingesta

En una alimentación equilibrada aproximadamente unos 300g./día de hidratos de carbono deben provenir de frutas y verduras.

Energeticamente, los carbohidratos aportan 4 KCal (kilocalorías) por gramo de peso seco. Esto es, sin considerar el contenido de agua que pueda tener el alimento en el cual se encuentra el carbohidrato. Cubiertas las necesidades energéticas, una pequeña parte se almacena en el hígado y músculos como glucógeno (normalmente no más de 0,5% del peso del individuo), el resto se transforma en grasas y se acumula en el organismo como tejido adiposo. Se suele recomendar que mínimamente se efectúe una ingesta diaria de 100 gramos de hidratos de carbono para mantener los procesos metabólicos.

Absorción

Los hidratos de carbono más presentes en la dieta, son los **ALMIDONES**, son estructuras complejas formadas por múltiples moléculas de glucosa. Los ingerimos en el pan, pasta y arroz. También tomamos hidratos de carbono simples, como son los disacáridos, como la **sacarosa** (azúcar de caña), la **galactosa** y la **lactosa** (azúcar de la leche).

Los almidones comienzan a digerirse a nivel de la boca por acción de la amilasa salivar o ptilina, cuya función es hidrolizar las cadenas largas, reduciéndolas a dextrinas.

A continuación pasan al esófago y al estómago (el ácido clorhídrico no tiene importancia); en el duodeno actúa la amilasa pancreática y los acorta hasta producir el disacárido maltosa, sobre ésta actúa la maltasa producida en las células epiteliales (vellosidades intestinales) y ésta es transformada en dos moléculas de glucosa. La lactosa y la maltosa, cuando llegan al duodeno, producirán lactasa y sacarasa (vellosidades intestinales)

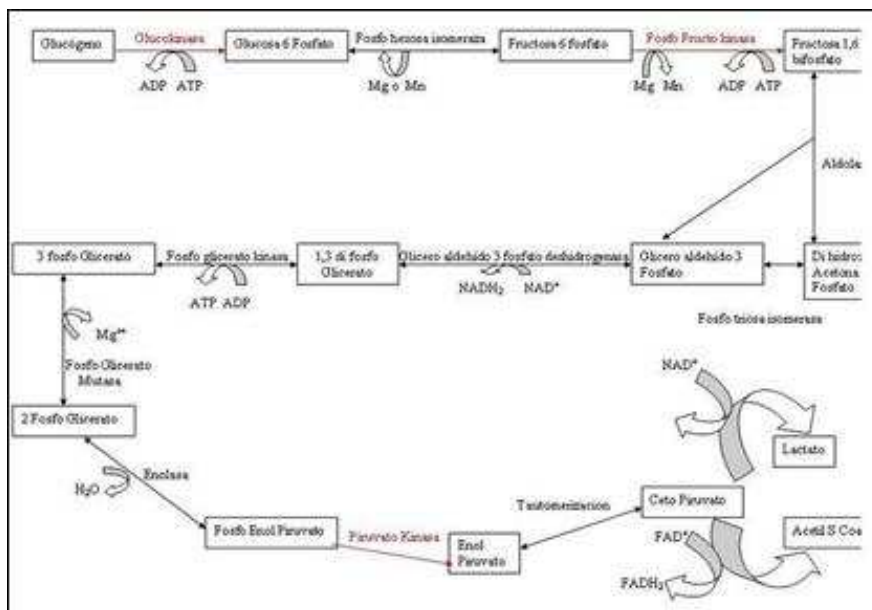
La fructosa se absorbe mediante un mecanismo de difusión que no requiere energía. Se absorben a nivel de las vellosidades intestinales, se dirigen por el sistema porta por la sangre hacia el hígado, en el cual las moléculas de fructosa y galactosa quedan almacenadas como glucógeno. El glucógeno es formado por múltiples moléculas de glucosa, pero para que la glucosa entre en la mayor parte de las células hace falta la presencia de insulina.

INGRESO CELULAR

La glucosa ingresa a los tejidos a fin de proveer las bases energéticas para los mismos. Las células la incorporan por dos mecanismos:

- 1) a través de la insulina utilizándola como transportador.- Aquellos tejidos que requieren de la participación de la insulina para incorporar glucosa, como por ejemplo el tejido muscular en reposo y el tejido adiposo, se denominan insulino dependientes
- 2) sin necesidad de la hormona.- aquellos que no requieren de la hormona para incorporar glucosa, como por ejemplo el neuronas y eritrocitos, se denominan tejidos insulino no dependientes.

METABOLISMO CELULAR



GLUCOLISIS

La glucólisis es una secuencia lineal de reacciones catabólicas o degradativas, concretamente compuesta por 10 reacciones; son secuencias oxidativas que liberan cierta cantidad de energía. Es el proceso por el cual de glucosa, compuesta por 6 átomos de carbono, se pasa a dos moléculas de ácido pirúvico, de 3 átomos de carbono cada uno. Además, durante el proceso se libera un balance neto de energía de 2 ATP. Por otra parte, al ser un proceso oxidativo, acompañando ha de ir una reducción, por lo que se obtienen dos moléculas de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Se trata de un proceso que se lleva a cabo en el citosol de la célula, por lo que los 10 enzimas que llevan a cabo las 10 reacciones se encuentran solubilizados en el interior.

Es un proceso independiente de la presencia de oxígeno, aunque algunas de las reacciones posteriores que sufre el piruvato si dependen de oxígeno.

La glucólisis comprende dos etapas, cada una de ellas compuesta por 5 reacciones. Desde el punto de vista energético, el rendimiento es muy bajo, solamente con la

producción de dos moléculas de ATP; pero en este proceso se forma el ácido pirúvico, que participa en otras reacciones en las que la energía neta liberada es mucho mayor.

De las 10 reacciones, 7 son reacciones reversibles, que van a ocurrir en el proceso contrario, la gluconeogénesis (síntesis de glucógeno a partir de ácido pirúvico); mientras que 3 reacciones son irreversibles.

Regulación de la glucólisis

La glucólisis se regula enzimáticamente en los tres puntos irreversibles de esta ruta, esto es, en la primera reacción (**G -->G-6P**), por medio de la Hexoquinasa; En la tercera reacción (**F-6P --> F-1,6-BP**) por medio de la PFK1 y en el último paso (**PEP --> Piruvato**) por la Piruvatoquinasa.

Hormonas que regulan la glucólisis

Hormona	Tejido de origen	Estructura	Tejido Diana	Acción Primaria	Regulación
Insulina	Páncreas células β	Proteína	Todos los tejidos (excepto el tejido nervioso)	Incrementa la captación de glucosa y aminoácidos por las células	Niveles altos de glucosa y aminoácidos y la presencia de glucagón incrementan la secreción; la somatostatina inhibe la secreción.
Glucagón	Páncreas Células β	Proteína	Hígado: grasa	Estimula la glucogenólisis y libera glucosa en el hígado: lipólisis.	Bajos niveles de glucosa en suero incrementan la secreción
Noradrenalina y adrenalina	Células cromafines de la médula adrenal	Derivados de aminoácidos (catecolaminas)	La mayoría de las células.	Incrementa la actividad cardíaca; induce vasoconstricción; incrementa la glicólisis, la hiperglucemia y la lipólisis.	La estimulación simpática, vía nervios espláncnicos, incrementa la secreción.
Glucocorticoides	Corteza suprarrenal	Esteroides	La mayoría de las células	Estimulan la movilización de aminoácidos en el músculo y la Gluconeogénesis en el hígado para elevar la glucosa sanguínea; tienen acción antiinflamatoria	El estrés fisiológico; los relojes biológicos vía CRH y ACTH

IMPORTANCIA BIOMEDICA

El nivel de glucosa en la sangre es la cantidad de glucosa (azúcar) que contiene la sangre, también se denomina glucosa en suero y glucemia. La cantidad de glucosa que contiene la sangre se mide en milimoles por litro (mmol/l) o en miligramos por decilitro (mg/dl)

Las personas con diabetes se caracterizan por tener niveles de glucosa más altos de lo normal.

Pueden modificar los valores de glucemia y no ser por una diabetes ciertas situaciones:

- Estrés por enfermedades agudas (infarto cerebral, cardiaco, anestesia general)
- Los tratamientos con sueros en vena, ya que contienen dextrosa (azúcar)
- Embarazo
- Medicamentos (antidepresivos, antihipertensivos, hormonas femeninas, etc...)

Determinantes cuantitativos

Glucemia: se llama así a la glucosa que circula por la sangre. Los niveles de glucemia, en los seres humanos, deben mantenerse entre unos valores relativamente estables.

Glucemia basal: es la cantidad de glucosa que está presente en la sangre por la mañana, en ayunas, después del descanso nocturno.

Glucemia postprandrial: es la cantidad de glucosa que puede determinarse en la sangre después de haber comido. Los alimentos responsables de las elevaciones de la glucemia son aquellos que contienen hidratos de carbono. En las personas SIN DIABETES, los aumentos de glucemia postprandrial se normalizan aproximadamente dos horas después de las comidas.

Valores de glucemia basal (en ayunas) considerados normales		
Hiper glucemia	Normogluccemia o Glucemia normal	Hipogluccemia
Superior a 110 mg/dl.	Entre 65-70 y 110 mg/dl.	Inferior a 65 mg/dl. En general se empiezan a sentir manifestaciones físicas de falta de glucosa cuando la glucemia está por debajo de 65 mg/dl.
Valores de glucemia postprandrial considerados normales		
Dos horas después de las comidas la glucemia debe ser inferior a 140 mg/dl.		
En personas con diabetes, se aceptan unos niveles discretamente superiores:		
- En ayunas, hasta 140 mg/dl. - Dos horas después de las comidas, hasta 180 mg/dl.		

DIABETES:

Se denomina a cualquier aumento de la glicemia preprandial y post prandial. Dependiendo se dividen en relacion a diferentes fisiopatologias y se presentan en diferentes grupos etareos.

Diabetes dependiente de insulina, también conocida como DIABETES TIPO I, con tendencia a la cetosis relacionada con ciertos antígenos de histocompatibilidad cromosómica (en el cromosoma 6) y con anticuerpos contra células insulares. Mas común desde el inicio de la niñez y adolescencia.

Diabetes no dependiente de insulina o DIABETES TIPO II, que no tiene tendencia a la cetosis, que no es secundaria a otros transtornos o enfermedades. Y además esta subclase se ha dividido para las características de obesos y no obesos.mas comu en grupos etareos de jovenes adultos en adelante.

Diabetes asociada con algunos transtornos y síntomas, como patologías pancreáticas, cambios en hormonas distintas a la insulina, administración de quimico-farmacéuticos o productos químicos, síndromes genéticos, anormalidades de los receptores de insulina y desnutrición.

Diabetes de la gestación, cuando durante el embarazo se desarrolla intolerancia a la glucosa.

Trastorno de la tolerancia a la glucosa, esta se presenta cuando los individuos tienen una glucemia intermedia entre la normal y las consideradas propiamente diabéticas.

Desde el punto de vista epidemiológico es necesario conocer la DM II:

Diabetes mellitus II

La diabetes mellitus es un síndrome que se expresa por afección familiar determinada genéticamente, en la que el sujeto puede presentar:

Alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.

Deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina.

Resistencia en grado variable a la insulina.

Desafortunadamente la diabetes mellitus no sólo consiste en la elevación de glucosa sino que es un síndrome complejo que debe enfocarse desde un punto de vista integral debido a las repercusiones agudas y crónicas que frecuentemente sufren los sujetos que la padecen.

Criterios para su diagnostico

Glucemia plasmática en ayunas igual o mayor de 126mg/dl (>7 mmol/L) en más de dos ocasiones. Ayuno se define como un periodo sin ingesta calórica por lo menos de 8 horas y máximo de 12 horas.

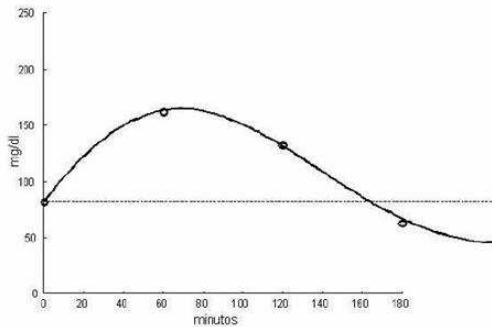
Glucemia 2 horas postprandial igual o mayor de 200mg/dl (11.1mmol/L) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La prueba deberá practicarse según los criterios de la OMS usando una carga de glucosa equivalente a 75gr o 1.75 gramos x kg de peso de glucosa anhidra disuelta en agua.

Glucemia > de 200 mg\dl (11.1mmol/l) a cualquier hora del día con presencia o ausencia de síntomas clásicos de la enfermedad como poliurea, polidipsia, pérdida de peso. e define como cualquier hora del día la glucemia relalizada sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida.

Prueba de tolerancia a la glucosa

Es un método de laboratorio para verificar la forma como el cuerpo metaboliza o descompone el azúcar de la sangre.

Esta es una prueba que mide la capacidad que tiene el organismo para metabolizar la glucosa, de manera que en los sujetos con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, esta capacidad se encuentra alterada, y en el caso particular de los sujetos con (DM2), esta capacidad se encuentra disminuida. La CTGO, consiste en lo siguiente:



Después de un ayuno de 10 a 12 horas, se obtiene del sujeto bajo estudio, una muestra de sangre en ayunas para determinar la glucemia (concentración de glucosa en la sangre).

Si el valor de glucemia en ayunas es igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica Diabetes Mellitus. Si la glucemia en ayunas es menor de 126 mg/dl, entonces se le administra al paciente una carga de glucosa, (75 gramos de glucosa disueltos en 250 miligramos de agua y

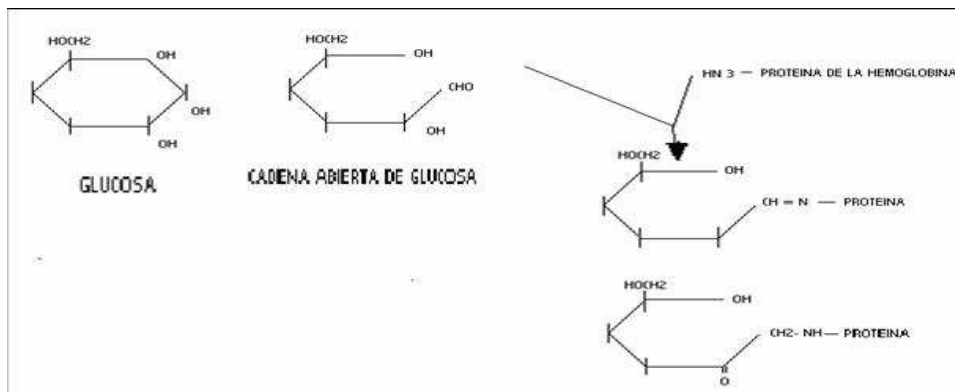
posteriormente, se toman muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo, de acuerdo con alguno de los muestreos convencionales: Una muestra cada hora hasta las dos horas (tres muestras), o en el mejor de los casos, una muestra cada 30 minutos hasta las 2 horas (5 muestras).

Si la glucemia en la muestra de las dos horas es igual o superior a los 200 mg/dl, se diagnostica DM. Finalmente, con los valores de concentración de glucosa y tiempo obtenidos, se dibuja una gráfica que generalmente se representa como una curva.

Hemoglobina Glucosilada

Se forma por la unión de la hemoglobina con la glucosa en un proceso no enzimático irreversible, dependiente de las concentraciones crónicas de la glucosa. Dado que la vida media de los glóbulos rojos es de, aproximadamente, 120 días, permite evaluar el grado de control glucémico de un período previo largo.

La hemoglobina A representa 95- 98 % del hemolizado del adulto y de éste el componente A1, representa, aproximadamente, el 9%.



La hemoglobina A1 está compuesta por 3 fracciones que pueden ser separadas por electroforesis en A1a, A1b., A1c. La hemoglobina glicosilada A1c es el componente mayoritario de la hemoglobina A1. Aumenta en diabetes mal controlada.

Las cosas suceden así:

El enlace entre el oxígeno y el carbono # 1 de la glucosa se abre

Aparece entonces una glucosa de cadena abierta

El grupo CHO de la glucosa abierta se une al NH₂ de la valina de la cadena beta de la hemoglobina.

Finalmente se da un rearrreglo en la molécula y queda la hemoglobina glicosilada.

Utilidad clínica

Seguimiento y control del paciente diabético, considerándose como límites de control aceptable hasta un 7%. Entre el 7 y 9 % se considera un deficiente control de la diabetes y superior al 9 % muy deficiente.

Cifras inferiores a 6,5% en pacientes diabéticos, hacen pensar en un buen control de la enfermedad.

Pacientes diabéticos muy descompensados manifiestan valores superiores al 12% de hemoglobina A1c.



DISEÑO EXPERIMENTAL:

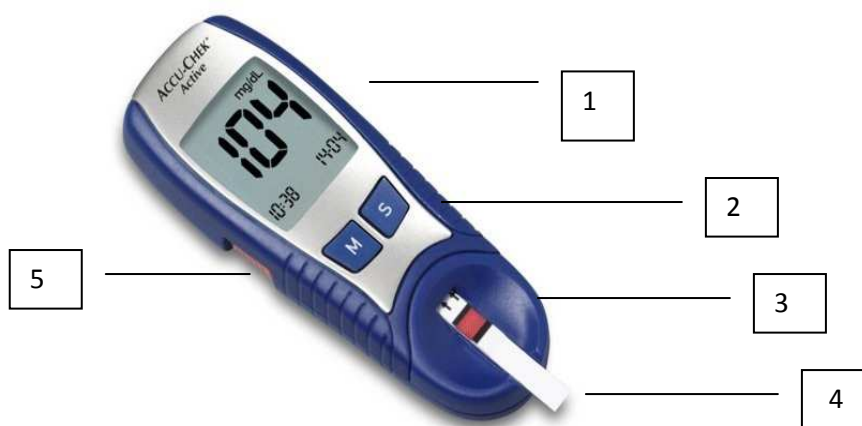
Tiras reactivas de papel

Las tiras reactivas de papel para medir glucosa son sensores específicos para glucosa que cambian de color en forma proporcional a la cantidad de azúcar presente en el fluido (orina) de que se trate.

Medidores manuales computarizados

Los medidores manuales de glicemia, como el que se ilustra en el siguiente esquema, son instrumentos de fácil manejo, dotados de un "chip" codificador de memoria. Funcionan con pilas de litio y utilizan tiras reactivas.

Esquema de un medidor computarizado



1. PANTALLA
3. RANURA PARA TIRA REACTIVA
5. RANURA PARA EL CHIP DE CODIFICACIÓN

2. TECLAS BASCULANTES
4. TIRA REACTIVA

El procedimiento para utilizarlos es el siguiente:

Antes de introducir la tira reactiva de papel asegúrese de que las tiras tienen el mismo código que aquel que aparece en la pantalla, extraiga una tira reactiva del envase y ciérrelo herméticamente.

Introduciendo la tira reactiva en la ranura del ACCU CHEK el aparato se enciende automáticamente. Compruebe que aparezcan en la pantalla tres dígitos 888: son indicadores de que el codificador y la memoria están funcionando bien. También debe aparecer a la derecha de los tres dígitos la unidad de medida seleccionada para trabajar mg/dl o mmol/L.

Una vez que esto acontece aparece en la pantalla una gota titilando indicando que debe hacer caer una gota de sangre en el indicador de la tira reactiva de papel que simultáneamente aparecerá un punto de color rojo en la guía de la tira parpadeando intermitentemente. EN ADELANTE TIENE SOLAMENTE 90 SEGUNDOS PARA PROCEDER. SI SE EXCEDE, EL MEDIDOR SE APAGARA AUTOMÁTICAMENTE.

Tome la lanceta, friccione la yema del dedo anular de la mano izq. Y haga la punción en la parte lateral de la yema del dedo. Forme una pequeña gota de sangre y deposítela directamente en la zona reactiva de la tira (cuadrado de color verde), de modo tal que la sangre cubra todo el cuadrado. En unos segundos aparecerá el resultado en la pantalla. El medidor mide valores de glicemia entre 10 y 600 mg/dl (0,6 a 0,33 mmol/L). Si la sangre examinada tiene mas glucosa aparecerá HI y si es menos LO, y si realiza mal el procedimiento aparecerá ERROR. Extraiga la tira del medidor y deseche, el medidor se apagará automáticamente.

MEDICIÓN DE GLUCOSA EN PLASMA

- Rotule previamente el tubo donde va a recolectar la muestra obtenida en el que debe constar: nombre, edad, sexo, fecha, número de historia clínica, etc.
 - Elija una vena de buen calibre, mire y verifique al tacto. De preferencia se utilizan las venas del pliegue del codo y en especial la mediana cefálica en los adultos. En los niños en el dorso del pie o de la mano.
 - Desinfecte la zona con torunda algodón - alcohol yodado para lo cual se emplean dos métodos: el circular y el perpendicular.
 - Aplique un torniquete con nudo corredizo a una distancia de 8 a 10 cm del codo. Concomitantemente se pide que el paciente realice puño de su mano.
 - Verificado el funcionamiento adecuado de la jeringuilla tome la misma con los dedos índice y pulgar descansando el dedo medio en el antebrazo del paciente, formando un ángulo de 45 grados con la horizontal.
 - Retire el protector de la aguja.
 - Atraviese firmemente la piel e introduzca la aguja una distancia aproximada de 1 a centímetros con el bisel hacia arriba dentro del lumen de la vena. En este instante fluye espontáneamente la sangre,
 - Ayúdese con el émbolo para extraer la cantidad deseada de sangre; retire el torniquete y pida que abra el puño.
 - Coloque una torunda de algodón - alcohol en el sitio de la extracción y retire lentamente la jeringuilla. Realice una ligera presión para favorecer la hemostasia.
 - Retire la aguja de la jeringuilla.
 - En el tubo de recolección de la muestra, forme un ángulo de 30 grados con la jeringuilla; deslice lentamente la sangre por las paredes laterales del tubo con una presión constante para evitar hemolisis.
-

Mezcle por inversión tres veces, y llevar la muestra (sangre total), a la centrifuga : 3 minutos a 3000 revoluciones por minuto, se obtiene dos fracciones, plasma como sobrenadante y elementos figurados.

Con el plasma sobrenadante proceda al esquema del pipeteo como se recomienda en el diseño experimental.

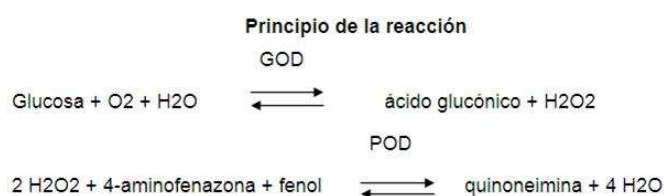
Principio experimental en el laboratorio

Análisis enzimático colórimétrico.

Método

La glucosa se determina después de la oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. SE forma peróxido de hidrógeno que reacciona bajo la catálisis de peroxidasa con fenol y 4-aminofenazona con un complejo rojo-violeta quinoneimina como indicador.

Contenidos, composición de reactivos en el análisis



1. 4 x 100 ml ó 1000 ml Reactivo enzimático

Buffer fosfato (pH 7.5)	0.1 mol/l
4-aminofenazona	0.25 mmol/l
Fenol	0.75 mmol/l
Glucosa oxidasa	15 KU/l
Peroxidasa	1.5 KU/l
Mutarasa	2.0 KU/l
Estabilizadores	

2. 3ml Standard

Glucosa	100 mg/dl ó 5.55 mmol/l
---------	-------------------------

Preparación de reactivos

Los reactivos y es Standard están listos para uso.

Estabilidad de reactivos

Los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad cuando se almacenan entre 2 a 8 grados C. Evitar la contaminación al abrirlos. El reactivo enzimático es estable por 2 semanas de 15 a 25 grados C.

Muestras

Plasma con EDTA, Suero.

La glucosa es estable 24 horas de 2 a 8 grados C, Si el suero ó plasma es separado dentro de 30 minutos después de recolección.

Ensayo

Longitud de onda: 500 nm, Hg 546 nm.
 Paso de luz 1 cm
 Temperatura: 20 a 25 grados C o 37 grados C
 Medición Frente a un blanco.
 Solamente un blanco de reactivo por serie es requerido.

Esquema de pipeteo

	Semi micro	
Pipetear en las cubetas	Standard ó Muestra	Blanco de Reactivo
Standard ó Muestra Reactivo	10ul 1000ul	1000 ul

Mezclar, incubar por 10 minutos de 20 a 25 grados C ó 5 minutos a 37 grados C.
 Medir la absorbancia del Standard y las muestras frente a un blanco de reactivo antes de 60 minutos A △

Calcular la concentración de glucosa

$$C = 100 \times \frac{A_{\text{Muestra}}}{A_{\text{Standard}}} \text{ Muestra / Standard (mg/dl)}$$

$$C = 5,55 \times \frac{A_{\text{Muestra}}}{A_{\text{Standard}}} \text{ Muestra / Standard (mmol/l)}$$

Valores de referencia (ayuno)

Suero, plasma: 75 a 115 mg/dl ó 4.4 a 6.2 mmol/l

Notas

Esta prueba no es influenciada por ácido úrico, ácido ascórbico, glutatión, anticoagulantes, bilirrubina y creatinina en concentraciones fisiológicas.

BIBLIOGRAFIA

- Bioquímica medica/ Cátedra de Bioquímica Facultad de Ciencias Médicas U.C del Ecuador/ 2008/Quito
- MURRAY ROBERT K, et al. BIOQUÍMICA DE HARPER, 14^a edición, Editorial Manual Moderno, 2006
- Guías ALAD 2006 de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553–591, 2004
- GUIA DE ATENCION DE LA DIABETES TIPO II/revista medica colombiana para médicos generales/ Última modificación: 25 de Mayo de 2009
- Diagnostico y manejo de Diabetes recomendaciones y consensos/sociedad ecuatoriana de endocrinología/2003

Referencias de internet

- www.universidadcantabria/cienciasbasicasfisiologia/determinateshtlmm
- www.saewmedicalsitem/finisterra7oio1
- www.ada.com.org

**HOJA DE EVALUACION DE
PRACTICAS DE BIOQUIMICA**

TEMA: _____

NOMBRE:..... PARALELO:..... GRUPO:.....

PRACTICA	PUNTUALIDAD	PRESENTACION	DESTREZAS	DISCIPLINA	TOTAL
	0,20	0,10	0,20	0,20	0,70

EVALUACION	
-------------------	--

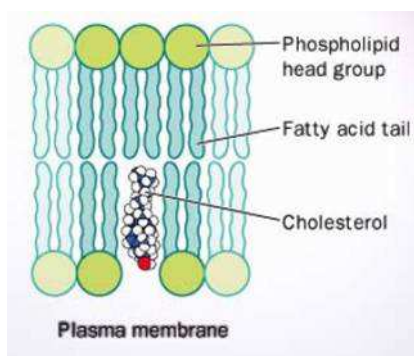
NOTA TOTAL DE PRACTICA SOBRE 1,50	
--	--

NOMBRE DE AYUDANTE: _____
FIRMA DEL AYUDANTE: _____
FECHA: _____

SEGUNDA PRÁCTICA

DETERMINACIÓN DE COLESTEROL

El colesterol está presente en tejidos y en plasma ya sea como colesterol libre o en forma de almacenamiento combina con ácidos grasos formando ésteres de colesterol. En el plasma ambas formas son transportadas por lipoproteínas; estos medios de transporte son paquetes globulares que poseen una parte proteica conocida como apoproteínas.¹



El colesterol es un elemento esencial para las membranas celulares animales (90% del colesterol del cuerpo está en las membranas), además sirve para formar las estructuras de hormonas esteroideas, ácidos biliares y sintetizar la vitamina D3.²

Estructuralmente el colesterol está formado por una molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, constituida por cuatro anillos condensados o fundidos, denominados A, B, C y D, que presentan

varias sustituciones.¹

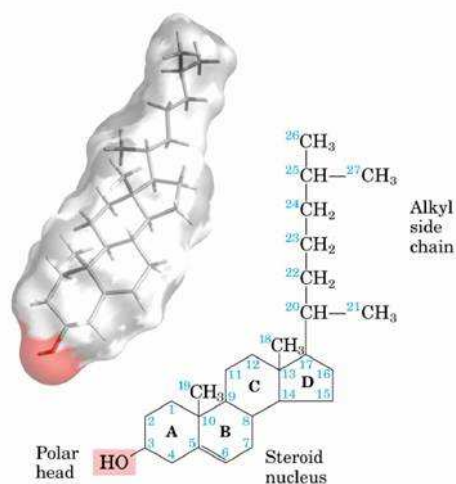
COLESTEROL ES OBTENIDO DE LA DIETA Y LA BIOSÍNTESIS

La cantidad de colesterol de la dieta varía notablemente de un día a otro, lo que obliga a la existencia de mecanismos de control que permitan mantener el equilibrio entre las velocidades de síntesis y excreción en relación con lo que es absorbido, y así garantizar la disponibilidad de cantidades de colesterol que satisfagan las necesidades de los distintos tejidos.³

Hay dos fuentes de colesterol en el organismo:²

Dieta_ Existe en las grasas animales no en las vegetales, en especial en sesos, hígado, yemas de huevos, carne.

Síntesis endógena_ Un poco más de la mitad del colesterol del cuerpo es obtenido mediante biosíntesis. Todos los tejidos con células nucleadas son capaces de sintetizar colesterol, en un proceso que se lleva a cabo en forma escalonada y que ocurre en su



totalidad en el retículo endoplasmático y el citosol. El sustrato que es el acetil-CoA procede en su mayor parte del interior de las mitocondrias.

Por otra parte hay dos vías principales de eliminación del colesterol del organismo:

Excreción en forma inalterada a través de las pérdidas celulares de la piel, de la descamación de las células del aparato gastrointestinal y de las secreciones: Pancreática, gástrica, intestinal y de los canaliculos hepáticos.

Eliminación después de haber sido transformada en sales biliares u hormonas esteroideas, las cuales a su vez son excretadas a través del tracto gastrointestinal u orina.

Por último existe una tercera vía de eliminación del colesterol, que es su incorporación a nuevos tejidos. Esta vía en la persona adulta es minoritaria, pues aunque existe un progresivo acumulo de colesterol en determinadas zonas como la pared de los vasos sanguíneos y el plasma, la cantidad de colesterol permanece prácticamente inalterada en la mayoría de los tejidos durante periodos muy prolongados. Si embargo, en el individuo en fase de crecimiento dicha vía es cuantitativamente importante, ya que debe incrementarse una media aproximada de 1,4 g de colesterol por cada kg. de peso corporal ganado.

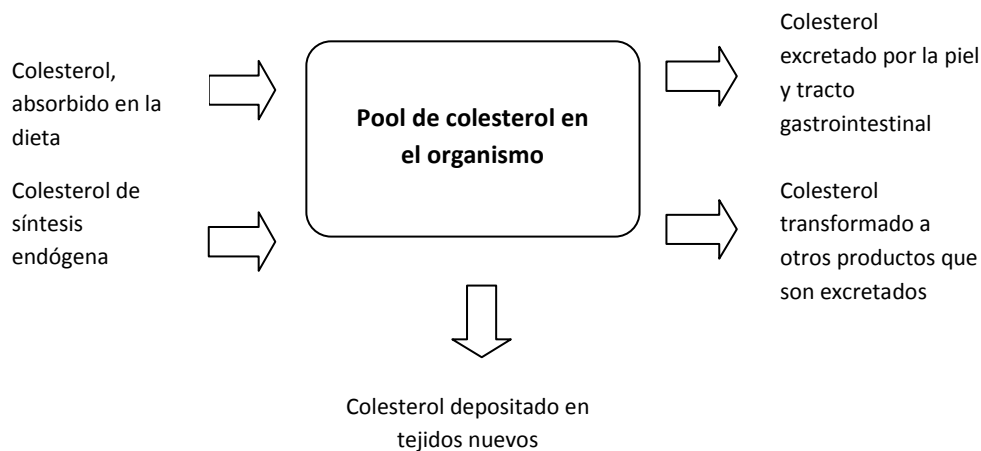


Fig. 1 Fuentes y vías de eliminación del colesterol

SINTESIS DE COLESTEROL³

El punto clave del control de la síntesis del colesterol es el HMG-CoA reductasa, sobre la cual el colesterol o sus metabolitos (mevalonato, ácidos biliares) ejercen una inhibición indirecta, bien a través de un complejo sistema de control en cascada, modulando la velocidad de su síntesis reprimiendo la transcripción de la HMG-CoA reductasa.

El incremento de insulina o de hormona tiroidea genera el aumento de la actividad de dicha enzima, mientras que el glucagon y los corticoides deprimen su acción.

Lipoproteínas^{2,4}

El transporte del colesterol, los triglicéridos, fosfolípidos y otros lípidos en el torrente sanguíneo acuoso requieren de un sistema elaborado de transporte denominado lipoproteínas.

La densidad de las lipoproteínas es inversamente relacionada con su contenido de lípidos.

Las lipoproteínas tienen tres funciones principales:

- Transportar la grasa de la dieta desde la mucosa intestinal por transporte exógeno de lípidos
- Transferir al colesterol y triglicéridos desde el hígado a otros tejidos por transporte endógeno de lípidos.
- Transferir el colesterol de los tejidos extrahepáticos al hígado por transporte inverso de colesterol

FRACCIONES LIPÍDICAS

El colesterol es transportado principalmente en tres lipoproteínas diferentes: VLDL (Very low density lipoprotein), LDL (Low density lipoprotein) y HDL (High density lipoprotein).

Las partículas menos densas se conocen como quilomicrones y solo se encuentran normalmente después de la ingestión de alimentos que contienen grasa y se los observa como una capa cremosa cuando se reposa el suero no obtenida en ayunas. Las demás lipoproteínas son suspendidas en el suero y deben separarse mediante centrifugación.

Colesterol Total= Colesterol HDL+ Colesterol LDL + Colesterol VLDL

La mayor parte de los laboratorios cuantifican en colesterol total y la cantidad de colesterol que se encuentra en la fracción HDL, la cual se precipita fácilmente en el suero. La mayor parte de los triglicéridos se encuentran en la fracción VLDL, que contiene cinco veces ese triglicérido por peso de colesterol.

Colesterol VLDL: Triglicéridos/5

Debido a que se usa la concentración de triglicéridos como medio para determinar la cantidad de VLDL, esta fórmula solo sirve para muestras tomadas en ayunas. Por tanto, solo actúa cuando la cantidad de *triglicéridos es menos de 400-500 mg/dl*. A cifras más altas de triglicéridos, las concentraciones de colesterol LDL y VLDL pueden medirse después de ultracentrifugado o por medición química directa.

El colesterol total es razonablemente estable a través del tiempo; sin embargo las mediciones de HDL y en especial de los triglicéridos pueden variar de manera considerable debido a un error analítico en el laboratorio y la variación biológica en la concentración de lípidos de un paciente. Por tanto las *LDL siempre deben calcularse como la media de al menos dos mediciones*; si estas mediciones difieren más de 10% debe obtenerse un tercer perfil de lípidos al cual se calcula como sigue:

Colesterol LDL= Colesterol total – (Colesterol HDL + Triglicéridos/5)

TRASTORNOS PRIMARIOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Hipercolesterolemia familiar_ La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad genética autosómica dominante causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de LDL (rLDL) localizado en el cromosoma 19. La consecuencia de este trastorno es una reducción importante en el número de receptores funcionales para las LDL a nivel hepático, por lo que se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad, asociado al depósito de colesterol en los tendones y al desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura, especialmente cardiopatía isquémica.

Los pacientes homocigóticos tienen concentraciones extremadamente altas de LDL, de hasta ocho veces (600-1200mg/dl) por encima de lo normal y pueden presentarse con enfermedad aterosclerótica en la infancia y aparecer infarto agudo de miocardio en las tres primeras décadas. Los que tienen un gen defectuoso (heterocigóticos) presentan concentraciones de LDL del doble de lo normal (300-500mg/dl), las personas con este trastorno con frecuencia desarrollan cardiopatía coronaria antes de los 55 años.^{5,6}

TRASTORNOS SECUNDARIOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS⁷

Inactividad. La falta de actividad física, la vida sedentaria, puede bajar los niveles del colesterol HDL.

Obesidad. El exceso de peso incrementa la cifra de triglicéridos en sangre. También baja la cifra de colesterol HDL e incrementa el nivel del colesterol VLDL. Especialmente la obesidad abdominal.

Dieta: las grasas saturadas (se encuentran en productos animales como mantequilla, queso, leche entera, helados y carnes grasas, como las carnes rojas, consideradas como "malas") y las grasas trans (se encuentran en los aceites vegetales hidrogenados usados para la bollería industrial, los fritos y la margarina, y también en los alimentos procedentes de rumiantes) también aumentan los niveles de colesterol en sangre. Por el contrario, las grasas poliinsaturadas bajan el colesterol en sangre: las grasas monoinsaturadas pueden contribuir a disminuir los niveles de colesterol en sangre. (las grasas insaturadas, consideradas como "buenas", se encuentran básicamente en el aceite de oliva y en las nueces).

Tabaco. Fumar cigarrillos lesiona las paredes de las arterias, facilitando el acúmulo de depósitos de grasas. El tabaco también disminuye los niveles del colesterol HDL.

Hipertensión arterial. Al dañar las paredes arteriales, la hipertensión puede acelerar la deposición de placas de grasas en las arterias. Además el uso de diuréticos genera un aumento de colesterol y triglicéridos.

Estrés emocional y consumo de café. Incremento de VLDL.

Ingesta de alcohol

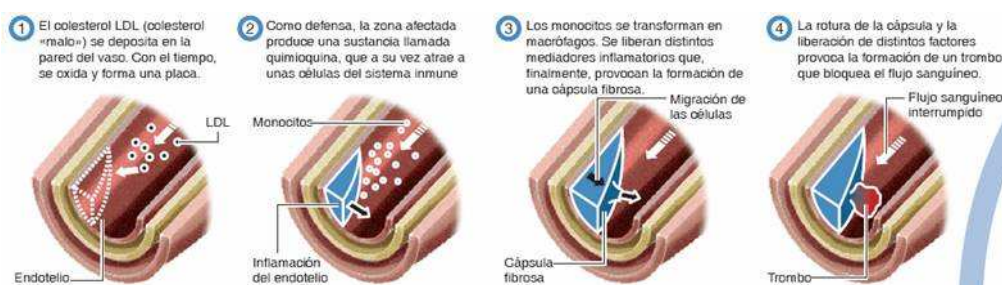
Asociación con otras enfermedades. Diabetes tipo 2, enfermedad hepática, síndrome nefrótico, hipotiroidismo

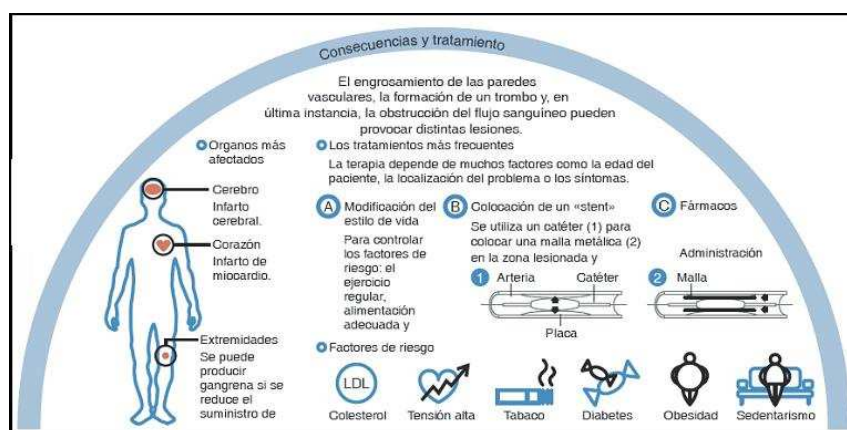
DETECCION DEL AUMENTO DEL COLESTEROL

Los pacientes que tienen anomalías de los lípidos se los detecta mediante exámenes de laboratorio, ya sea como parte de los estudios de un paciente con enfermedad cardiovascular o como parte de una estrategia de detección preventiva. El exceso de colesterol no genera sintomatología solo ante cifras extremas como concentraciones por encima de 1000mg/dl producen la formación de xantomas eruptivos (Pápulas de color rojo-amarillo, en especial sobre las nalgas). Las concentraciones elevadas de LDL ocasionan xantomas tendinosos en cierto tendones (tendón de Aquiles, rotuliano, dorso de la mano). Se ha observado lipemia retiniana (Vasos sanguíneos de color crema en el fondo de ojo) con cifras extremadamente altas de triglicéridos (sobre los 2000 mg/dl.)

El incremento de los niveles circulantes de colesterol genera que los ésteres de colesterol pueden llegar a acumularse en las células de la pared arterial y originar el desarrollo de la aterosclerosis. Además la bilis puede llegar a sobresaturarse de colesterol, que al final precipita, dando lugar a cálculos biliares. 7

ATEROGÉNESIS ^{7, 8}





CÁLCULOS DE COLESTEROL:

Puede haber uno o varios cálculos de color blanco amarillento. Suelen ser radiotransparentes. Para su formación son necesarios tres mecanismos patogénicos:

— *Bilis sobresaturada de colesterol.* El colesterol, que es virtualmente insoluble en la bilis, se hace soluble por dos mecanismos: formación de micelas de ácidos biliares lecitina-colesterol y transporte en forma de vesículas. Cuando hay un aumento de la secreción de colesterol o una disminución de la secreción de sales biliares (por defecto de síntesis o pérdidas excesivas), se supera la capacidad de transporte por parte de los solubilizantes. Además, la bilis sobresaturada de colesterol disminuye la contractilidad de la vesícula y aumenta la secreción de mucina.

— *Nucleación.* Es el proceso de cristalización y acúmulo macroscópico del colesterol. Los factores que favorecen la nucleación son: glucoproteínas termolábiles, calcio y estasis vesicular.

— *Permanencia, cohesión y crecimiento de los cristales en la vesícula,* favorecidos por la hipomotilidad vesicular.

REPORTE DEL ATP III

Las nuevas pautas del ATP III (*tercer reporte del panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento del colesterol elevado en adultos*) son de máxima relevancia para el manejo de las alteraciones del perfil lipídico en sujetos con o sin riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). El impacto de la investigación clínica ha modificado por completo la evolución de la enfermedad aterosclerótica en los últimos años, tanto por sus repercusiones sobre la prevención primaria por la modificación de los factores de riesgo, como por su reflejo en la prevención secundaria. Pero, estos beneficios pueden perderse al no emplear adecuadamente o utilizar en forma ineficiente, las estrategias terapéuticas disponibles.⁹

Tabla 1. ATP III. Clasificación del Colesterol total, Colesterol LDL y Colesterol HDL					
Colesterol Total (mg/dl.)		Colesterol LDL (mg/dl.)		Colesterol HDL (mg/dl.)	
<200	Deseable	<100	Optimo	<40	Bajo
200-239	Límite alto	100-129	Cerca del optimo	≥60	Alto
≥240	Alto	130-159	Límite alto		
		160-189	Alto		
		≥190	Bien alto		

En la siguiente tabla se abarca que tipo de terapéutica se debe emplear en los pacientes, de acuerdo al nivel de colesterol que estos posean, dejando claro que además de un tratamiento farmacológico existe algo aún más importante como es cambios en el estilo de vida. Para comprensión de dicha tabla es necesario dejar claro ciertos términos:

CTEV: cambios terapéuticos en el estilo de vida.

EAC: equivalentes de enfermedad arterial coronaria incluyen: otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, y enfermedad sintomática de arteria carótida).

Diabetes

Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo a 10 años mayor del 20%.

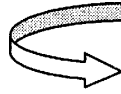
Principales factores de riesgo para EAC: edad (hombres ≥ 45 años de edad; mujeres ≥ 55 años de edad), fumador(a), hipertensión arterial (TA $\geq 140/90$ mmHg o estar bajo tratamiento antihipertensivo); cifras bajas de HDL (< 40 mg/dL); historia familiar de EAC prematura (en parentela masculina de primer grado < 55 años; en parentela femenina de primer grado < 65 años). Restar un factor de riesgo si HDL es ≥ 60 mg/dl ($\geq 1,6$ mmol/l).

DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL EN PLASMA SANGUÍNEO POR ESPECTROFOTOMETRÍA

Fundamento

Se trata de una prueba colorimétrica enzimática. Los esteres del colesterol contenidos en el plasma sanguíneo son separados en sus dos componentes: Colesterol y Ácidos grasos. La reacción es facilitada por la enzima Colesterol Esterasa (CHE).

HOH



Esteres del Colesterol \rightleftharpoons Colesterol + Ácidos Grasos

CHE

El colesterol en estado libre es oxidado por acción de la enzima Colesterol Oxidasa (CHO) dando como productos de la reacción agua oxigenada (H₂O₂) y una cetona de colesterol.



Colesterol $\xrightarrow{\quad}$ H₂O₂ + Colesterol-ona.

CHO

Finalmente el H₂O₂ o Peróxido de hidrógeno por acción de la Peroxidasa (POD) produce una sustancia coloreada que se llama quinoneimina. La intensidad de color de esta sustancia se correlaciona directamente con la cuantía de agua oxigenada (H₂O₂) reaccionante y en consecuencia con la cantidad de colesterol presente en la muestra que se investiga.

Reactivos

1. Una solución de colesterol de concentración conocida: 200 mg/dl o 5.17 mmol/L, a la que se llama "estándar".
2. El reactivo mismo que contiene las enzimas CHE, CHO y POD. El reactivo está dotado de una sustancia que aclara la turbidez que se presenta en muestras de plasmas lipémicos, esta sustancia se llama "FACTOR ACLARANTE DE LIPIDOS". Las muestras lipémicas producen resultados muy elevados que son calificados como resultados falsos.

Equipos y materiales

Espectrofotómetro, Baño de aire caliente, Vortex, Centrífuga clínica. Pipeta automática de 10 ul, microcubeta (individual). punta amarilla individual. guantes (individual). Jeringuilla, Tubo de ensayo de tapa roja (contiene el reactivo). Tubo de ensayo de tapa lila (contiene el anticoagulante EDTA al 10%), Gradilla y algodón antiséptico.

Procedimiento

1. Extraiga 3 ml de sangre venosa del pliegue del codo.

-
2. Trasvase cuidadosamente la sangre al tubo de ensayo de tapa lila.- Mezcle suavemente por inversión unas tres veces y lleve el tubo a la centrifuga.
 3. Centrifugue a 3000 rpm por cinco minutos, retirar el tubo de la centrifuga y colocarlo en la gradilla.
 5. Acople la punta amarilla a la pipeta automática y aspire 10 ul del plasma sobrenadante en el tubo de tapa lila.
 6. Dispense los 10 µl de plasma contenidos en la punta amarilla en el tubo de tapa roja (contiene el reactivo). Coloque la tapa, agite el tubo en el Vortex por cinco segundos.
 7. Colocar el tubo de tapa roja en el baño de aire caliente a 37°C por 5 minutos.
 8. Ajuste el espectrofotómetro para la determinación a longitud de onda a 500 nm.
 9. Trasvase la muestra (tubo de tapa roja) a su microcubeta y mida la absorbancia de la muestra.
 11. Haga el cálculo de la concentración de colesterol en mg/dl aplicando las siguientes fórmulas:

$$\text{FCHO} = (\text{Factor de colesterol}) = \frac{\text{Concentración del Estándar (CHO)}}{\text{Absorbancia del Estándar (CHO)}}$$

$$\text{Concentración Colesterol Total} = \text{FCHO} \times \text{Absorbancia de la muestra}$$

12. Transforme el valor de mg/dl en mmol/L, SI 200 mg /dl = 5,17 mmol /L

BIBLIOGRAFIA:

1. ROSKOSKY Robert, bioquímica, McGraw-Hill Interamericana, México-México D.F., 2001,203
 2. MURRAY, Robert K, et al, Bioquímica Ilustrada de Harper, McGraw-Hill Companies, USA 27^a Ed. 2006, 220-229
 3. HERRERA E., bioquímica, Biología molecular y Bioquímica fisiológica, Interamericana McGraw-Hill, 2^a Ed., vol II, Madrid-España, 1998, 1295-1316
 4. HOBBS HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-66.
 5. GOLDSTEIN JL, HOBBS HH, BROWN MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001; 2863-2913
 6. BALLANTYNE Christine, Hyperlipidemia: Diagnostic and Therapeutic Perspectives, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol 85, N°6, 2000
 7. COTRAN et al, patología estructural y funcional de Robbins, Sexta Ed., McGraw-Hill Interamericana, Colombia, Bogota, 2003, 931
 8. ARTEAGA A. Hipercolesterolemia familiar heterocigota: diagnóstico molecular y terapia combinada. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 216-220.
 9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
-

**HOJA DE EVALUACION DE
PRACTICAS DE BIOQUIMICA**

TEMA: _____

NOMBRE:..... PARALELO:..... GRUPO:....

PRACTICA	PUNTUALIDAD	PRESENTACION	DESTREZAS	DISCIPLINA	TOTAL
	0,20	0,10	0,20	0,20	0,70

EVALUACION	
-------------------	--

NOTA TOTAL DE PRACTICA SOBRE 1,50	
--	--

NOMBRE DE AYUDANTE: _____
FIRMA DEL AYUDANTE: _____
FECHA: _____

TERCERA PRÁCTICA

DETERMINACION DE PROTEINAS TOTALES

1.-Proteínas y aminoácidos

Las proteínas son polipéptidos constituidos por muchos residuos de aminoácidos. Una cadena polipeptídica promedio de una proteína contiene alrededor de 500 residuos de aminoácidos, y unas pocas tienen más de 2000 residuos.

Las proteínas son biomoléculas formadas básicamente por C, H, O y N.

Pueden además contener azufre y algunos tipos de proteínas, fósforo, hierro, magnesio y cobre, entre otros elementos.

Las proteínas son las biomoléculas más abundantes. Constituyen más del 50% de las células y se forman en el ribosoma a partir de la información suministrada por los genes.

Cuando una proteína pierde su forma nativa se dice que se desnatura y esta desnaturación suele conllevar una pérdida de la actividad de la proteína.

Tienen como funciones activas ser catalizadores (enzimas), reguladores (enzimas alostéricas, hormonas), transportadora de O₂ (hemoglobina), almacenadora (mioglobina), nutrición (ovoalbúmina), defensiva (inmunoglobulinas), contráctil (miosina, actina), visual (rodopsina, iodopsina), energéticas (proteínas del fotosistema II).

Presentan una disposición característica en condiciones ambientales determinadas; si se cambia la presión, temperatura, pH u otro parámetro, pierde su conformación y, por lo tanto, su función. La función depende de la conformación y ésta, a su vez, está determinada por la secuencia de aminoácidos.

Un aminoácido es una molécula que contiene un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (NH₂-) libres. Químicamente son muy variados.

En los seres humanos, algunos aminoácidos son esenciales y, por lo tanto, deben ingerirse en la dieta: Val, Leu, Ileu, Phe, Try, Met, Thr, Lys, Arg, His.

Las principales moléculas nitrogenadas formadas a partir de a.a. son: creatinina, carnitina, algunos mensajeros químicos (acetilcolina, catecolaminas, serotonina, GABA, e histamina), las poliamidas (putrescina, espermita y espermidina, pigmentos (melanina) y el hem.

2.-Balance nitrogenado

Los humanos adultos saludables usualmente presentan un balance nitrogenado en equilibrio, el cual se define como un estado en el cual el ingreso de nitrógeno es igual a las pérdidas de nitrógeno del organismo.

Diariamente un hombre de 70 kg de peso, requiere como mínimo alrededor de 20g de proteínas, siendo importante entender que un adulto sano no acumula proteínas de tal manera que si las ingiere en cantidades mayores a sus necesidades, aumentará su excreción de N ureico en la orina, por las heces en forma de bilirrubina y por los pulmones como CO₂ + H₂O.

El balance positivo de nitrógeno no es mas que una ingesta mayor de nitrógeno en relación a lo que se excreta, presentándose durante el crecimiento, embarazo o en la recuperación de una enfermedad consuntiva. Por la misma razón si la ingesta es en menor cantidad que sus requerimientos, estará en Balance Nitrogenado (BN) negativo que está traduciendo un deterioro en su composición corporal por disminución de su masa magra. EBN en un día se puede medir evaluando la ingesta de proteínas (6,25 g de proteínas equivale 1 g de N) y las pérdidas urinarias como N ureico (NUU) o N total (NTU):

$$BN = Nin - (NUU+4) \text{ ó } BN = Nin - (NTU+2)$$

Así entonces, algunas condiciones clínicas frecuentes que son causas de desnutrición son:

Anorexia (depresión, anorexia nervosa), enfermedades neurológicas, patologías gastrointestinales (neoplasias, Enfermedades Inflamatorias intestinales, mala absorción ó enteropatías perdedoras de proteínas), síndromes hipercatabólicos graves (quemaduras extensas, politraumatismos, infecciones severas).

Durante el ayuno las proteínas musculares representan la mayor fuente de aminoácidos para su degradación y producción de energía; esto es, cuando la reserva de lípidos se ha repletado.

Un individuo en ayuno puede perder hasta 6% de masa muscular por día. Las proteínas plasmáticas pueden ser repletadas tempranamente, lo cual determina una reducción ostensible de la presión osmótica del plasma causando edema por hipoproteïnemia, visto con mayor frecuencia en niños desnutridos.

3.-Digestión, absorción y transporte de los aminoácidos:

El proceso de digestión se inicia en el estómago con la acción de la pepsina, proteasa secretada en forma de proenzima inactiva o zimógeno; la misma se activa de manera autocatalítica por pérdida de un fragmento peptídico. La digestión a nivel gástrico representa aprox. El 10 % de todo el proceso de digestión proteica; ya que el lugar fundamental para la digestión de las proteínas es el intestino delgado en el cual, tanto las proteínas de la dieta (exógenas), como las de origen endógeno, son degradadas a pequeños péptidos y a aminoácidos libres.

El páncreas también secreta las proteasas intestinales en forma de proenzimas o zimógenos, entre ellas se cuenta el tripsinógeno, que es activado para formar tripsina, por la pérdida de un hexapéptido. Estas proenzimas se activan en la luz intestinal por acción de la enzima enteroquinasa localizada en el borde en cepillo del duodeno, que escinde el tripsinógeno y lo transforma en tripsina activa. A continuación, esta enzima activa de modo similar al quimotripsinógeno y las carboxipeptidasas y más tripsinógeno.

El resultado final son dipéptidos y tripéptidos, que son fácilmente captados por los enterocitos.

Se conocen varios sistemas de transporte de aminoácidos. al interior del enterocito, cada sistema es responsable de una clase de aminoácidos de estructura similar. Así por ejemplo, hay un sistema para los aminoácidos básicos, para aminoácidos de naturaleza ácida, un sistema prolina-glicina, y varios sistemas para aminoácidos neutros.

La mayor parte de sistemas de transporte son dependientes del sodio, por lo tanto son electrogénicos, pero también existen otros sistemas de transporte no dependientes de sodio.

Es evidente que en el ribete en cepillo existen varios transportadores específicos de aminoácidos, como se deduce de los distintos defectos genéticos en la absorción de aminoácidos en los que existe incapacidad para absorber varios de ellos, (ej. Enfermedad de Hartnup) o sólo de un determinado aminoácido, como la deficiencia de absorción de metionina.

Una vez absorbidos, los aminoácidos pasan a través de la membrana baso lateral, utilizando el sistema L independiente de sodio.

Los péptidos absorbidos se escinden dentro de las células a aminoácidos, por una reacción catalizada por peptidasas intracelulares.

Posteriormente los productos de la digestión van hacia la vena porta para su utilización por los demás tejidos. Sin embargo debemos señalar que existen nuevas evidencias de que una gran parte del metabolismo de los aminoácidos tiene lugar en las propias células de la mucosa intestinal.

El hígado desempeña un papel importante en el control de las cantidades y proporciones de aminoácidos de la sangre portal que se distribuyen al resto del organismo. Casi todos los a.a. que penetran en la sangre portal son extraídos y degradados en el hígado, de tal forma que sólo aproximadamente la cuarta parte de los aminoácidos en el hígado salen de él bajo esa forma, en tanto que una cantidad menor es secretada bajo esa forma de proteínas plasmáticas.

La degradación de los aminoácidos en el hígado y en otros tejidos está controlada por diversos factores. En primer lugar las enzimas que los degradan tiene una Km elevada en relación con la concentración de los aminoácidos en el hígado, los índices de

degradación de los aminoácidos dependen en gran medida de su concentración en el tejido. Un mecanismo de acción más prolongado para mantener estables las concentraciones místicas de aminoácidos consiste en la inducción de la actividad de las enzimas que los degradan mediante la dieta o las hormonas.

4.- DISEÑO EXPERIMENTAL

➤ **Fundamento de la prueba**

Las proteínas y péptidos reaccionan con iones de cobre en solución alcalina, formando un quelato color violeta de configuración desconocida. La intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de proteínas presente en la muestra.

➤ **Reactivos y método**

A. Se obtienen muestras de plasma o suero por centrifugación de la sangre total de diferentes estudiantes, utilizando anticoagulante.

B. Rotular 3 tubos de ensayo como "muestra", "patrón" y "blanco reactivo". Añadir a cada tubo:

Pipetas en las cubetas	Reactivo Blanco	Muestra o estándar
Muestra/estándar		20 ul
Reactivo de color	1.000 ul	1.000ul

C. Mezclar e incubar los tubos por 10 minutos a temperatura ambiente.

D. Leer la absorbancia a una longitud de onda de 550 nm en el espectrofotómetro o en el fotómetro a 540nm.

➤ **Nota**

El color del complejo proteico es estable al menos por 1 hora.

➤ **Cálculos:**

Con factor:

$$g/dl = 19 \times \text{absorbancia} \quad \text{ó} \quad g/l \times \text{absorbancia}$$

Como estándar

$$g/dl = 8 \times \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estándar}}$$

➤ **Valores de referencia:**

De proteínas totales:

6,7-7.9 g/dl en adultos de acuerdo a la técnica.

De otras fracciones proteicas en todas las edades:

Prealbúmina	0.10-0.40 g/dl
Orosomucoide	0.55-1.40 g/dl
Transferrina	2.0-4.0 g/dl
CRP	Menor a 0.012 g/dl
Protrombina	0.05 -0.1 g/dl
Albúmina	0.14 - 0.2 g/dl

➤ Resultados

- A. Calcule la concentración de proteínas totales de su muestra
- B. Cuáles son los valores de referencia para el ser humano? Se encuentra el valor obtenido para su muestra dentro de los valores de referencia?
- C. Qué patologías pueden presentar niveles elevados o niveles bajos de proteínas totales. Averigüe.
- D. ¿Por qué es importante agitar los tubos de ensayo después de preparar las disoluciones?
- E. ¿Qué aparato se utiliza en esta práctica? Descríbal

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Manual de Prácticas de Bioquímica, Tercer semestre. Facultad de Ciencias Médicas. UCE, 2007-2008-2009.
- 2.- Bioquímica; Roskosky; Jr.R.:Editorial Interamericana. México 1997
- 3.- Histología; Geneser F.:Ediorial Panamericana.
- 4.- BIREME. Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Sao Paulo: BIREME, 2004. Disponible en <http://decs.bvs.br/homepagee.htm>
- 5.- Cañedo Andalia R. Nociones de bioquímica y genética útiles para los profesionales de la información del sector de la salud. Acimed 2005;13(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol13_1_05/aci05105.htm
- 6.-Nelson y Cox Principios de Bioquímica de Lehninger 2ªEdición Edit. Omega 1993 Cap. 17 y 21 (3ª Edición 2000, Cap. 18 y 22)
- 7.- Arteaga A, Maíz A y Velasco N. Manual de Nutrición Clínica del Adulto. Dpto de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina.P. Universidad Católica de Chile. 1994

**HOJA DE EVALUACION DE
PRACTICAS DE BIOQUIMICA**

TEMA: _____

NOMBRE:..... PARALELO:..... GRUPO:.....

PRACTICA	PUNTUALIDAD	PRESENTACION	DESTREZAS	DISCIPLINA	TOTAL
	0,20	0,10	0,20	0,20	0,70

EVALUACION	
-------------------	--

NOTA TOTAL DE PRACTICA SOBRE 1,50	
--	--

NOMBRE DE AYUDANTE: _____
FIRMA DEL AYUDANTE: _____
FECHA: _____

CUARTA PRÁCTICA

CUANTIFICACION DE ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas y las pirimidinas. La síntesis de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas.⁽¹⁷⁾ Guanina e hipoxantina forman ácido úrico por la vía de la xantina en reacciones catalizadas por la guanasa y la xantina oxidasa hepáticas, del intestino delgado y renales. Por tanto, xantina oxidasa constituye un sitio potencial para intervención farmacológica en pacientes con hiperuricemia y gota.⁽¹⁶⁾

Los ácidos nucleicos y nucleótidos no esenciales, que ingresan diariamente con la dieta, son degradados en el tracto intestinal a mononucleótidos, los cuales pueden ser absorbidos o convertidos en bases de purinas y pirimidinas. Las bases de purinas son posteriormente oxidadas en ácido úrico, el cual es absorbido y excretado por la orina.⁽¹⁶⁾ (Fig 1)

En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace a través del intestino. Para el control renal del ácido úrico en el ser humano se ha propuesto un modelo de cuatro componentes: filtración glomerular, reabsorción tubular, secreción y reabsorción postsecretora.

Aproximadamente de 8 a 12% del urato filtrado por el glomérulo se elimina en la orina en forma de ácido úrico. Tras la filtración, de 98 a 100% del urato se reabsorbe; aproximadamente la mitad del urato reabsorbido se secreta de nuevo en el túbulo proximal, donde cerca de 40% se reabsorbe de nuevo.⁽¹⁷⁾

El almacenamiento de uratos miscibles es de aproximadamente 1,2 g (rango, 800 a 1600 mg) en hombres, y de 0,6 g en mujeres. El promedio de síntesis es de alrededor 750 mg/día, y la ingesta de purinas estimula la producción adicional de ácido úrico. La eliminación gastrointestinal del ácido úrico mediante la oxidación bacteriana de los uratos puede remover cientos de miligramos de ácido úrico, pero esta vía de eliminación tiene un limitado potencial. La excreción renal de uratos es de aproximadamente 400 mg /día, con un rango normal entre 250 a 750 mg/día con una dieta mediterránea. La excreción renal de uratos puede producirse como un mecanismo de adaptación en respuesta al aumento de producción de ácido úrico. Sin embargo, la filtración renal excesiva de ácido úrico es neurotóxica.⁽¹⁾

PROPIEDADES FISICAS

La acidez natural del ácido úrico resulta de la ionización por parte del hidrógeno en la posición 9 y 3. La forma ionizada de ácido úrico forma sales, las cuales son monosódicas y disódicas o uratos de potasio. En el fluido extracelular (pH de 7,4) en el cual el sodio es el principal catión, aproximadamente el 98% del ácido úrico está en forma de sal monosódica.⁽¹⁾

El ácido úrico es más soluble en la orina que en el agua, probablemente por la presencia de urea, proteínas y mucopolisacáridos. El pH de la orina influye notablemente en su solubilidad. En presencia de un pH de 5.0 la orina se satura con ácido úrico a concentraciones situadas entre 6 a 15 mg/dl. A un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones entre 158 y 200 mg/dl.⁽¹⁷⁾

Los uratos, la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, a un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente dializable del plasma. El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 6.8 mg/100 ml a 37°C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta 80 mg/100 ml, quizá por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.⁽¹⁷⁾

Rango sérico normal de ácido úrico: 2-7 mg/dl ⁽¹⁵⁾

Se eleva en: deficiencia hereditaria de enzima (hipoxantina-guanina poliribosil transferasa), insuficiencia renal, gota, lisis celular (quimioterapia, radioterapia, leucemia, linfoma, anemia hemolítica), acidosis, desórdenes mieloproliferativos, ingesta alta de purinas o proteínas en general, drogas (diuréticos, dosis bajas de ASA, etambutol, ácido nicotínico), hipotiroidismo.⁽¹⁵⁾



Disminuye en: drogas (alopurinol, dosis altas de ASA, probenecid, warfarina, corticoides), deficiencia de xantina oxidasa, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, déficit renal tubular, alcoholismo, enfermedad hepática, dieta deficiente en purinas o proteínas.⁽¹⁵⁾

GOTA E HIPERURICEMIA

“La gota es el único enemigo que no desearía tener a mis pies”

El término *gota* se refiere a un conjunto de desordenes heterogéneos que son el resultado del depósito de cristales monosódicos de urato en los tejidos o la cristalización de ácido úrico a nivel del tracto urinario.⁽¹⁾ Es causada por un metabolismo alterado de las purinas que conlleva a la hiperuricemia (niveles séricos de ácido úrico mayores a 6,5 a 7 mg/dl). Una vez que los niveles séricos de ácido úrico se elevan sobre el rango normal, los cristales monosódicos de urato se depositan a nivel de las articulaciones, riñones y tejidos blandos causando las manifestaciones clínicas que incluyen artritis, masas en partes blandas (tofós), nefrolitiasis y nefropatía. La hiperuricemia asintomática es común.⁽²⁾

Epidemiología y Fisiopatología

Según los resultados de "The National Health and Nutrition Examination Survey III", la prevalencia de gota es del 2% en hombres mayores de 30 años y en mujeres mayores de 50 años, con una relación hombre mujer 7:1 a 9:1⁽⁴⁾. La prevalencia de gota aumenta en mujeres post menopáusicas posiblemente debido al tratamiento con diuréticos para hipertensión e insuficiencia renal.⁽³⁾

El ácido úrico es un metabolito que resulta del catabolismo de las proteínas. La hiperuricemia es el resultado del exceso de producción de uratos y/o la disminución de la eliminación renal de los mismos.⁽¹⁾ Fisiológicamente, los humanos son los únicos mamíferos en los cuales la gota se manifiesta espontáneamente, debido a que son la

única especie mamífera en la cual la hiperuricemia se desarrolla de manera común. La mayoría de mamíferos presentan un nivel sérico de ácido úrico bajo (0.5 a 1 mg/dl), debido a la presencia de la enzima uricasa, la cual convierte el ácido úrico en alantoína. En efecto, una serie de mutaciones paralelas ocurrieron en los genes de nuestros ancestros homínidos, silenciando de manera completa el gen que expresa la uricasa. Como consecuencia de la ausencia de esta enzima, los humanos presentan niveles de ácido úrico más elevados.⁽³⁾

La relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular es aun controversial. Sin embargo varios estudios realizados han encontrado asociación entre hiperuricemia e hipertensión,

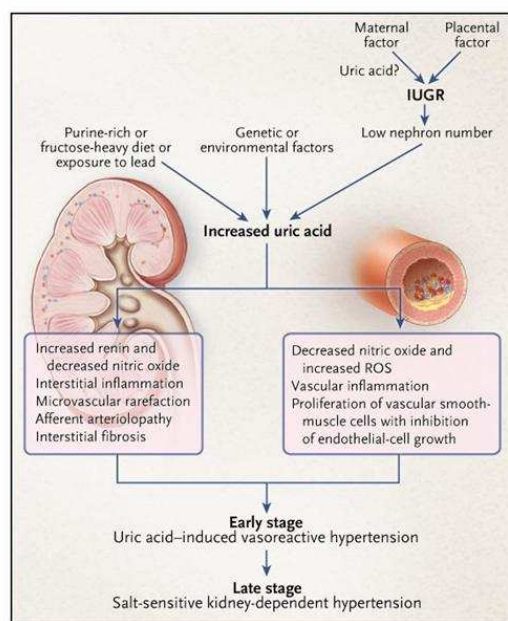


Figura 3: Feig et al. N Eng JMed, 359 (17): 1811, 2008

manifestando que la hiperuricemia está relacionada con vasoconstricción y activación del SRAA^(5,6). De la misma manera, existe evidencia que la xantina oxidasa, enzima que cataliza la producción de hipoxantina y xantina, juega un rol patológico importante en la

falla cardiaca ⁽⁷⁾. La elevación del nivel de ácido úrico (asociados con la actividad incrementada de la xantina oxidasa) se convierte de esta manera en un marcador del estrés oxidativo y por ende del pronóstico cardiovascular y hemodinámica. ⁽⁸⁾

La solubilidad del urato monosódico en el tejido conectivo, es de 7 mg/dl a 37°. Sin embargo, la solubilidad es directamente proporcional a la temperatura, si esta disminuye como sucede en las articulaciones periféricas distales, la solubilidad del urato es menor ⁽¹⁰⁾. Esta es la explicación por la cual los tofos se ubican en las articulaciones distales.

Como un dato bastante interesante, los estudios realizados por Feig y cols. ⁽¹⁸⁾ proponen un nuevo mecanismo para la hipertensión mediada por ácido úrico. Los autores manifiestan que tanto los factores genéticos, ambientales y dietéticos como el consumo excesivo de fructosa y carnes ricas en purinas, pueden resultar en hiperuricemia crónica. Las madres gestantes con niveles altos de ácido úrico sérico (por factores dietéticos o enfermedades preexistentes como hipertensión, obesidad o preeclampsia) pueden transferir ácido úrico dentro de la circulación fetal a través de la placenta, lo cual conlleva a retraso de crecimiento intrauterino con disminución del número de nefronas del feto. En los niños que nacen con un número bajo de nefronas, la hiperuricemia se puede desarrollar durante la niñez debido a factores genéticos y ambientales. La hiperuricemia crónica estimula el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), disminuye la producción de óxido nítrico y aumenta las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual contribuye a la vasoconstricción renal incrementando la presión arterial. La vasoconstricción renal persistente puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis e hipertensión a pesar de que la hiperuricemia sea ya corregida. ⁽¹⁸⁾

Etiología y factores de riesgo

La artritis gotosa es causada por el depósito de cristales de urato en las articulaciones. Los factores que contribuyen a este evento son los cambios en los niveles de pH, niveles bajos de temperatura (lo que explica los ataques nocturnos) y la deshidratación articular (después de iniciar terapia con diuréticos). Cualquier factor que cause hiperuricemia, incrementa el riesgo de presentar gota sintomática ⁽²⁾. Estos factores incluyen una dieta alta en purinas, consumo de alcohol, obesidad y terapia con diuréticos. La evidencia demuestra que el consumo de carnes rojas y mariscos aumenta el riesgo de gota clínica, mientras que los productos lácteos tienen un efecto potencialmente protector contra esta enfermedad. ⁽⁹⁾ (Figura 2)



Múltiples factores sociales, ambientales y genéticos tienen influencia en la formación y eliminación de ácido úrico. La hiperuricemia familiar es reportada en aproximadamente un 20% de los pacientes. La sobreproducción de uratos como anomalía primaria se

da solo en una minoría de pacientes con gota. El defecto mas común identificado es la excreción renal insuficiente de urato, por un mecanismo aun indeterminado.⁽¹⁰⁾

Los receptores de órganos transplantados que son tratados con ciclosporina presentan un riesgo aumentado de presentar gota. En efecto, aproximadamente el 80% de estos pacientes presentan hiperuricemia, de los cuales el 10% o mas, desarrolla gota en los primeros años después del trasplante.⁽¹¹⁾

Manifestaciones clínicas

La gota se manifiesta clásicamente con ataques recurrentes de artritis aguda caracterizados por dolor articular de severa intensidad e inflamación periarticular, lo que incluye edema y eritema de piel, simulando una celulitis bacteriana. La artritis aguda puede ser monoarticular u oligoarticular. La poliartritis puede ocurrir en gota crónica. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la metatarso falángica, lo cual toma el nombre de podagra⁽¹⁰⁾. El dolor, eritema y edema comienza en la mañana e incrementa y tiene un pico a las 24 a 48 horas de iniciado el proceso.⁽²⁾ Sin tratamiento, este proceso agudo remite en 5 a 7 días.

Todas estas manifestaciones son el resultado de una respuesta inmunológica (en la que intervienen leucocitos polimorfonucleares, neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos y citocinas inflamatorias) que es activada por el deposito y la síntesis de novo de cristales de acido úrico alrededor de la articulación.⁽¹⁾

Los ataques agudos recurrentes o frecuentes, causan gota crónica tofosa. Los tofos consisten en el depósito de cristales de urato en los tejidos blandos como la hélix del oído, el proceso olecraneano o las articulaciones interfalángicas. Por lo tanto, la gota tofosa conlleva a una significativa morbilidad, y si no es tratada a tiempo puede producir erosión y destrucción de las articulaciones.⁽²⁾

RECOMENDACION CLÍNICA	EVIDENCIA
Las medidas séricas de acido úrico son útiles en la evaluación de gota, sin embargo, este parámetro solo, no debe ser utilizado para confirmar o excluir el diagnostico ⁽¹²⁾ .	C
Los anti-inflamatorios no esteroides, los corticoides y la colchicina son efectivos en el tratamiento de gota aguda ^(12, 13,) .	B
En pacientes con gota, se deben modificar factores de riesgo como obesidad, uso de diuréticos, ingesta alta de purinas y consumo de alcohol ^(9, 12, 14) .	B
La terapia con alopurinol (fármaco para disminuir los niveles de urato) es recomendada para los pacientes con ataques recurrentes,	C

tofo o artropatía con daño articular visible en Rx ⁽¹²⁾ .	
Durante la terapia con alopurinol, los niveles de ácido úrico se deben mantener en menos de 6 mg/dl ⁽¹²⁾ .	B

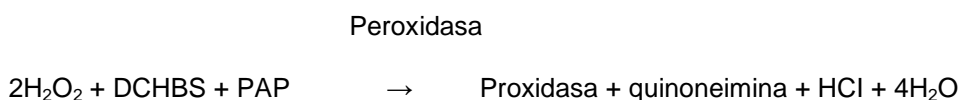
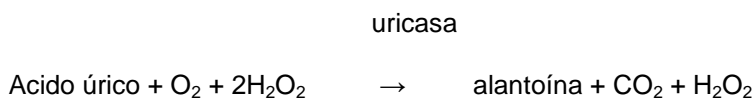
DETERMINACION DE ACIDO URICO EN PLASMA SANGUINEO

POR ESPECTOFOTOMETRIA

En el laboratorio la determinación de la cantidad de ácido úrico que circula en la sangre de una persona se realiza en el plasma o en el suero sanguíneo. Es aconsejable que el paciente este en ayunas. La medición se hace utilizando una prueba enzimática. El reactivo correspondiente contiene 2 enzimas llamadas URICASA y PEROXIDASA.

Durante la práctica utilizaremos plasma, el cual será puesto en contacto con el reactivo. Por acción de la URICASA el ácido úrico contenido en el plasma produce agua oxigenada; el H₂O₂ por acción de la PEROXIDASA produce un compuesto llamado quinoneimina de color rojo violeta.

Principio de reacción



La transmitancia de este compuesto rojo violeta se mide utilizando un espectrofotómetro. El valor de la transmitancia se transforma en el respectivo valor de la absorbancia.

Reactivos necesarios

Acido úrico liquicolor con LCF (factor aclarante de lípidos)

Materiales y equipos

Vortex, espectrofómetro con microcubetas, centrífuga, baño maría, pipeta automática de 10 microlitos, hipodérmica, torniquete, guantes, anticoagulante EDTA 10%, tubos de ensayo, torundas antisépticas.

Procedimiento Laboratorial

1. Extraiga 3 ml de sangre venosa del pliegue del codo con hipodérmica.

2. Coloque la sangre obtenida, en el tubo de ensayo de tapa lila. Ese tubo contiene anticoagulante EDTA 10%. Mezcle suavemente por inversión 3 veces y deje el tubo en reposo.
3. Lleve el tubo de tapa lila a la centrífuga y centrifugue a 3000 rpm durante 5 minutos. No olvide que las muestras hay que colocar en la centrífuga en igual volumen, frente a frente y registrar el número que le corresponde al tubo. Terminada la centrifugación en el tubo sobrenada una fracción líquida que es el plasma.
4. En el otro tubo de ensayo, de tapa roja, se encuentra 1 ml del reactivo que contine la URICASA y la PEROXIDASA. En este tubo usted debe añadir 20 ul del plasma utilizando una pipeta automática.
5. Lleve el tubo de tapa roja al VORTEX por 3 segundos.
6. Lleve el tubo de tapa roja al baño maría para incubar a 37 grados C por 5 minutos. No olvide registrar el No. Que le corresponde a su tubo en la gradilla. Al cabo de este tiempo retire el tubo y deje enfriar.
7. Pase el contenido del tubo de tapa roja a al microcubeta
8. Lleve la microcubeta a espectrofotómetro para la lectura de la transmitancia. No olvide que el espectrofotómetro debe estar calibrado previamente y en 520 nm. Las soluciones BLANCO y ESTANDAR para la determinación espectrofotométrica se les proporcionará en el laboratorio.
9. Haga el cálculo de la concentración de ácido úrico en mg/dl aplicando las siguientes fórmulas:

Fac.úrico = (Factor de acido úrico) = Concentración del Estándar (acido úrico)

Absorbancia del Estándar (acido úrico)

Concentración de acido úrico = Factor acido úrico x Absorbancia de la muestra

El resultado de expresa en umol/L que usted debe transformar en mg/dl, sabiendo que 8 mg/dl = 476 umol/L

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology, "Classification and Pathogenesis of hyperuricemia and gout", 8va edición, W.B. Saunders Company, Md Consult, 2008
2. Eggebeen A., "Gout: An Update", American Academy of Family Physicians, Volume 76, Number 6, 2007
3. Johnson R., Rideout B., "Uric Acid and Diet — Insights into the Epidemic of Cardiovascular Disease", N Eng Journal of Medicine, 350:11, 2004
4. Kramer HM, Curhan G. "The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994" Am J Kidney Dis 2002; 40:37-42.
5. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. "Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence", Hypertension 2005;45:28-33.
6. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. "Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension". Kidney Int 2004;66:281-7.
7. Berry CE, Hare JM. "Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications.", J Physiol 2004;555:589-606.

8. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic function, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-1997.
 9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
 10. Robert Terkeltaub, Goldman: Cecil Medicine, Capítulo 294, "Cristal Deposition Diseases", Edición 23, Elseiver, Md Consult, 2007
 11. Clive DM. "Renal transplant-associated hyperuricemia and gout", *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:974-9.
 12. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. "EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)", *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
 13. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. "Colchicine for acute gout", *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006190.
 14. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. "Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study", *Arch Intern Med* 2005;165:742-8.
 15. Ferri: Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 7th ed., "Uric Acid" An Imprint of Elsevier, Md Consult, 2007
 16. Harpers Illustrated Biochemistry, 28 ed
 17. Fausi AS., Kasper BL., Braunwald E. Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., Loscalzo J., Harrison's principles of internal Medicine, 17 edición
 18. Feig D., Kang D., Johnson R., Uric Acid and Cardiovascular Risk, Volume 359:1811-1821, *New England Journal of Medicine*, 2008
-

**HOJA DE EVALUACION DE
PRACTICAS DE BIOQUIMICA**

TEMA: _____

NOMBRE:..... PARALELO:..... GRUPO:.....

PRACTICA	PUNTUALIDAD	PRESENTACION	DESTREZAS	DISCIPLINA	TOTAL
	0,20	0,10	0,20	0,20	0,70

EVALUACION	
-------------------	--

NOTA TOTAL DE PRACTICA SOBRE 1,50	
--	--

NOMBRE DE AYUDANTE: _____
FIRMA DEL AYUDANTE: _____
FECHA: _____

PRIMER SEMINARIO

HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA

El estudio del Metabolismo de los Carbohidratos y particularmente de la glucosa a nivel celular y molecular se justifica en tanto es la base para la comprensión de diversos problemas que afectan a la salud de las personas; entre estos, son comunes en la práctica cotidiana de la Medicina, la hipoglucemia y la hiperglucemia.

INTRODUCCIÓN

Hiper e hipo son dos prefijos que se originan del griego y que se anteponen a algunos sustantivos del idioma castellano para denotar aumento/ superioridad y disminución/ inferioridad, respectivamente.

Glucemia proviene también del griego; significa “azúcar en la sangre”. Es el término que se utiliza en la Clínica Médica y en el Laboratorio Clínico para indicar la cantidad de glucosa que circula en la sangre de una persona. El valor normal de glucemia en plasma o suero es de 80-110 mg/dl, siempre y cuando la determinación se la realice en ayunas.

FUNDAMENTOS BIOQUIMICO-CLINICOS

El hígado es el órgano clave en el mantenimiento de los niveles normales de glucemia; es el regulador del catabolismo y de la biosíntesis de glucosa. Uno y otra ocurren en el mismo compartimiento celular: el citosol de los hepatocitos; uno y otra utilizan las mismas enzimas presentes en el citosol.

En el catabolismo o glucólisis las enzimas glucolíticas están muy activas en tanto que las demás se muestran inactivas; en la biosíntesis o glucogénesis sucede lo contrario. La activación de las enzimas glucolíticas con inhibición simultánea de las glucogénicas y viceversa está regulada por controles metabólicos:

- Por hormonas: insulina, glucagón, adrenalina, y
- Por enzimas alostéricas: hexo-quinasa, fosfofructo-quinasa y piruvato-quinasa.

Durante la ingestión de una comida muy rica en carbohidratos, la glucólisis se activa y la glucogénesis se inhibe; en tanto que en el ayuno ocurre lo contrario. Son los controles hormonales y enzimáticos los que actúan, manteniendo de esta manera los niveles de glucosa en sangre dentro de los límites de la normalidad.

Después de una comida copiosa en carbohidratos, tanto el estómago como el intestino pueden espaciar en cierta medida la digestión de estos compuestos, pero se llega a un punto en que la entrada de glucosa hacia la corriente sanguínea no cesa. El páncreas responde secretando insulina en forma abundante; la glucólisis se activa al máximo; la glucogénesis se inhibe; el exceso de glucosa se almacena en forma de glucógeno y en el último extremo se deposita en forma de grasa puesto que la síntesis de ácidos grasos aumenta estimulada por la insulina.

La obesidad -vale decir el exceso de grasa- es el resultado del exceso de glucosa (hiperglucemia). Los seres humanos utilizamos glucosa como la principal fuente de energía. La utilización ocurre virtualmente en todas las células del organismo. Las neuronas dependen de la glucosa para funcionar, de manera que la disminución de glucosa en sangre (hipoglucemia), con la consiguiente falta de aporte de glucosa hacia el cerebro puede resultar incapacitante.

En las células musculares, dependiendo de la actividad muscular y de la cantidad de oxígeno disponible, el piruvato (producto final de la glucólisis) puede ser convertido en CO₂ (Ciclo de Krebs) o puede ser enviado por vía sanguínea hacia el hígado donde es reconvertido en glucosa la cual retorna nuevamente a la sangre y por esta a los músculos (Ciclo de Cori). Cuando hay actividad muscular intensa, la cantidad de O₂ es insuficiente para convertir todo el piruvato en CO₂ (deuda de oxígeno) y en tales condiciones el exceso de piruvato es convertido en lactato (ácido láctico).

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia o glucemia en ayunas inferior a 45mg/dl en el adulto obedece al desequilibrio entre la producción hepática y la utilización periférica de glucosa. Pueden distinguirse dos variedades:

- Hipoglucemia exógena
- Hipoglucemia endógena






Hipoglucemia exógena: puede deberse a la administración de dosis excesivas de insulina o de hipoglucemiantes orales (sulfonilúreas) que se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus o diabetes sacarina.

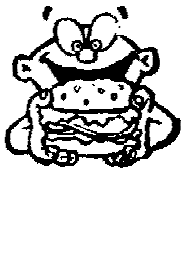

La alimentación insuficiente (ayuno, hambre crónica), y, en algunas personas, el solo retraso o suspensión de una comida, pueden provocarla. También el vómito y la diarrea pueden desencadenar hipoglucemia. El alcoholismo constituye otra causa. El esfuerzo físico excesivo en personas no habituadas, puede ser causa de hipoglucemia.

Algunos medicamentos como los salicilatos y el propanolol, administrados en dosis excesivas en ayunas, también pueden provocar hipoglucemia.

Hipoglucemia endógena: puede ser provocada por tumores de los islotes de Langerhans; trastornos endócrinos (i.e. Addison); enfermedades hepáticas (i.e. hepatitis aguda, cirrosis, cáncer); deficiencias enzimáticas congénitas (i.e. fosforilasa, glucosa-6-fosfatasa); enfermedades autoinmunes (anticuerpos anti-insulina endógenos).

Síntomas de hipoglucemia:

				
TEMBLOR	PULSO ACELERADO	SUDOR	ANSIEDAD	MAREO

				
HAMBRE	VISION BORROSA	DEBILIDAD CANSANCIO	DOLOR DE CABEZA	IRRITABILIDAD

HIPERGLUCEMIA

Hiper glucemia es el término que se utiliza para referirse a los altos niveles de glucosa en sangre. Suele clasificarse en dos categorías:

- Hiper glucemia transitoria
- Hiper glucemia crónica

Hiper glucemia transitoria: Es la elevación momentánea de la cantidad de glucosa en sangre por encima de límites normales. Acompaña por lo general a procesos patológicos agudos tales como infarto agudo de miocardio, accidentes cerebro-vasculares, enfermedades febriles y después de la realimentación post-cirugía gástrica. También se produce de manera posterior a un proceso fisiológico: la ingesta de alimentos (hiper glucemia post-prandial), en especial de aquellos ricos en carbohidratos. Así, una persona sana con una glucemia en ayunas de 100 mg/dl, dos horas después de desayunar puede exhibir glucemias de 140, 150 mg/dl. Por tanto: “una glucosa superior a lo normal no necesariamente significa enfermedad”.

El tiempo que dura la hiper glucemia transitoria depende de varios factores, entre ellos: el tipo de afección, la gravedad del caso, las cualidades metabólicas propias de cada paciente, las interacciones de la glucosa con las concentraciones insulínicas, la edad, el sexo, etc. La hiper glucemia transitoria no representa un verdadero riesgo a largo plazo ya que cesa al tiempo que el individuo se recupera de la afección que la desencadenó.

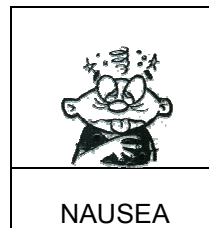
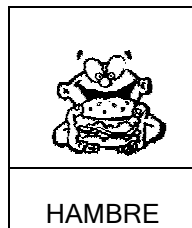
Hiper glucemia crónica: Es la elevación de los niveles de glucosa en sangre sobre límites normales pero por tiempo indefinido, tal es así que existen pacientes que la padecen durante toda su vida. Es el signo esencial de la diabetes, cuyo diagnóstico se plantea si la glucosa en ayunas supera los 140 mg/dl en más de una toma. Puesto que el estado hiper glucémico es el signo más importante de la alteración del metabolismo conocida como diabetes mellitus, es necesario precisar dos situaciones anormales capaces de provocar dicho estado hiper glucémico:

Cuando la cantidad de insulina vertida a la circulación es insuficiente, o cuando la insulina, aún siendo suficiente, no puede ser utilizada en razón de que los receptores celulares para insulina son insensibles a la misma o “no la reconocen” y por lo tanto la hormona no puede cumplir la función que se le ha asignado.

El primer caso (a) corresponde al mecanismo generador de hiperglucemia en la diabetes tipo I. El segundo caso (b) corresponde al mismo mecanismo pero en la diabetes tipo II. Como se mencionó en párrafos anteriores, las comidas ricas en carbohidratos y el paso de estos desde el tracto digestivo hacia la circulación (absorción), estimulan la secreción de insulina. Con normalidad, esta hormona pancreática tiene una función facilitadora: permite el ingreso de la glucosa circulante hacia el interior de las células. Esto lo logra uniéndose al receptor insulínico, lo que desencadena una serie de reacciones enzimáticas que permiten la expresión de moléculas conocidas como translocasas de glucosa o transportadores de glucosa (GLUT) en la membrana de las células.

Síntomas de hiperglucemia:

				
TEMBLOR	ORINA CON FRECUENCIA	PIEL SECA	VISION BORROSA	SUEÑO



Los GLUT (GLUT4 en el músculo) son moléculas que parecen canales transmembrana; se juntan a la glucosa, sufren un cambio conformacional que abre el poro con el consecuente ingreso del carbohidrato a la célula mediante difusión facilitada por un gradiente. Ya sea por la escasez de insulina, o por la insensibilidad de sus receptores celulares, se produce elevación de los niveles de azúcar en sangre, seguida de una cascada de eventos bioquímicos que involucran no solo a carbohidratos, sino también a lípidos y proteínas. La diabetes mellitus modifica por tanto todo el metabolismo celular y, en consecuencia, será tema de discusión al concluir todos los metabolismos y revisar con especificidad la bioquímica de las hormonas, particularmente insulina y glucagón.

BIBLIOGRAFIA

- *Para saber más los interesados pueden consultar los siguientes artículos:*

GALE, H.A., Hypoglycaemia and human insuline, (i:709-711). The Lancet.

WHITE, NJ. Hypoglycaemia in African children with severe malaria, (i:1264-1266) The Lancet.

- *Y el texto en:*

COHEN, MP., Diabetes and protein glycosylation. New York, Springer Verlaz, 1996.

SEGUNDO SEMINARIO

CUERPOS CETONICOS Y LA CLINICA MEDICA

INTRODUCCION

Los cuerpos cetónicos son compuestos químicos producidos en la mitocondria hepática constituyen un producto de la degradación de los ácidos grasos. Los cuerpos cetónicos son:

- Acido Aceto acético
- Acido B-Hidroxibutírico
- Acetona que proviene de la degradación de los 2 anteriores

Los cuerpos cetónicos son llevados por la circulación hacia las células extrahepáticas donde los 2 primeros son oxidados para producir energía. El tercer cuerpo cetónico la acetona no es oxidada para producir energía como los otros y es eliminado por vía respiratoria o por la orina.

Existen situaciones en que cuando hay disminución o falta de energía los ácidos grasos son oxidados en grandes cantidades, razón por la que consecuentemente se degradan en grandes cantidades y de esta forma generan aumento de la producción de los cuerpos cetónicos y los tejidos periféricos se saturan en la capacidad de oxidar los mismos produciéndose su aumento en sangre (Hpercetonemia), lo cual de persistir se convierte en un estado de cetosis, que puede causar la muerte. Estas situaciones en las que se puede presentar lo antes indicado son especialmente: Ayuno prolongado e Inanición Diabetes descompensada. cuando el metabolismo de la glucosa está muy comprometido y es cuando las cifras de glucosa están muy elevadas en sangre, la cual no puede ser utilizada para producir energía, situación que hace que los ácidos grasos sean utilizados como fuente de energía, y por esta razón son degradados en grandes cantidades con la consecuente producción aumentada de los cuerpos cetónicos llegando así a la Cetoacidosis que en este caso es Diabética.

Por ser la Cetoacidosis Diabética una complicación en ocasiones muy grave de la enfermedad nos referiremos en este documento a analizar varios aspectos básicos de esta patología en particular.

QUE ES LA CETOACIDOSIS DIABETICA?

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la diabetes que puede poner en peligro la vida y que suele presentarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes insulina dependiente). Se caracteriza por la presencia de cifras muy elevadas de glucosa sanguínea (hiperglucemia), cuerpos cetónicos en la orina y ciertos ácidos en la sangre.

Los cuerpos cetónicos son elementos del metabolismo que el organismo emplea cuando necesita fabricar energía por vías de emergencia. Esto ocurre a veces con la diabetes, porque con esta enfermedad la glucosa no llega a donde tiene que llegar- el hígado principalmente-para que pueda ser transformada en energía, de ahí que se acumule la glucosa en la sangre.

CUAL ES LA CAUSA DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA? (CAD)

La cetoacidosis se debe siempre a una falta absoluta o relativa, de la acción de la insulina. En las personas con diabetes conocida, la causa de esta descompensación de

la diabetes suele ser la omisión de la dosis de insulina. Las infecciones de cualquier tipo en pacientes diabéticos también pueden desencadenar una cetoacidosis diabética.

FISIOPATOLOGIA

En la Cetoacidosis diabética los trastornos que se producen son generados por una deficiencia absoluta o relativa de la insulina amplificados por un incremento en los niveles de las hormonas antiinsulina y las llamadas hormonas del estrés como el glucagón, cortisol, adrenalina, hormona de crecimiento, otros glucocorticoides y la tiroxina.

El aumento de las hormonas empeora la secreción de insulina (adrenalina) y antagoniza la acción de la insulina (cortisol, y la misma adrenalina), con el consiguiente aumento de la glucogenólisis, neoglucogénesis, lipólisis y por supuesto la cetogénesis. Entre las principales alteraciones metabólicas y generales que acompañan a la Cetoacidosis, tenemos:

- Alteraciones del Metabolismo de los Carbohidratos
- La hiperglucemia típica de la CAD, se produce básicamente por dos grandes mecanismos.
- En todos los tejidos insulinosensibles hay una disminución de la entrada y consecuente utilización de la glucosa.
- A nivel hepático se produce un aumento de la glucogenólisis y fundamentalmente de la gluconeogénesis lo que contribuye al aumento de la glucosa circulante.
- Alteraciones en el metabolismo de los lípidos y origen de los Cuerpos Cetónicos
- El aumento de las hormonas contrareguladoras juega aquí su rol más protagónico junto al déficit de insulina. Por un lado aumentan la lipólisis originando un aumento en la producción de los ácidos grasos libres, los cuales como ya es conocido se metabolizan por medio de la B Oxidación pero como está alterado su metabolismo, la B- Oxidación es incompleta, ya que el Ciclo de Krebs está bloqueado, y producto de esto se generan los cuerpos cetónicos en las mitocondrias de los hepatocitos, los cuales salen a circulación extrahepática y como ya se indicó no son oxidados completamente por los tejidos extrahepáticos aumentando sus concentraciones en sangre con las consecuencias señaladas.
- Alteraciones del metabolismo Proteico
- Esta aumentada la proteólisis, con lo cual liberan aminoácidos que en el hígado son utilizados como precursores de la gluconeogénesis:

CONSECUENCIA DE LA CAD SOBRE EL EQUILIBRIO ACIDO BASE

Patrón clásico: Acidosis metabólica con anión GAP aumentado

Los cetoácidos (cuerpos cetónicos) en el líquido extracelular, son titulados por el bicarbonato y otros buffers corporales, dando como resultado un incremento de los aniones no medidos o anión GAP, con la consecuente disminución del bicarbonato.

A su vez, si la función está conservada y el déficit de volumen es mínimo se comprobará algún grado de Acidosis Hiperclorémica cuya gravedad dependerá del grado del estado de cetosis. El riñón juega un papel muy importante en la patogénesis de los variables estados ácido-base observados en la CAD.

Consecuencias sobre la homeostasis del agua y del sodio

Al originarse un episodio de CAD, la glucosa queda confinada en el líquido extracelular, transformándose en un osmol eficaz, por la cual se desplaza agua del Líquido Intracelular

al Extracelular. En este momento se depleciona el agua intracelular, expandiéndose momentáneamente el Líquido Extracelular y se produce dilución concomitante del sodio plasmático manifestada como hiponatremia. Situación ésta que es fugaz ya que al superarse la capacidad tubular renal de reabsorción de la glucosa se produce una intensa Diuresis Osmótica, que es una de las características principales de este cuadro. La diuresis osmótica produce una pérdida urinaria de agua de 75 a 150 ml/kg de sodio de 7 a 10 mEq/kg y de cloro de 5 a 7 mEq(Kg). En general la pérdida de agua es mayor que la de cloro y sodio, ya que se encuentra comprometida osmoticamente con la glucosa.

Consecuencias sobre la homeostasis del Potasio

El problema del K en la CAD se lo puede enfocar desde dos ángulos:

1.- BALANCE EXTERNO DE K: K CORPORAL TOTAL

El K corporal total está muy disminuido en la CAD, calculándose su déficit entre 5 a 10 mEq/Kg de peso, es decir entre 350 y 700 mEq para un adulto de 70 Kg. A nivel del balance general, está disminuido el ingreso del K al organismo por una disminución de su ingesta debido a los trastornos gastrointestinales que acompañan al CAD, y fundamentalmente esta aumentado su egreso debido al aumento de las pérdidas renales (excesiva caliusresis), y el aumento de las pérdidas extrarenales a nivel digestivo por la presencia de Hémesis (vómitos).

2.- DISTRIBUCION COMPARTIMENTAL DEL K: KALEMIA

El 80% de los pacientes que presentan CAD, tienen el K plasmático normal o elevado, mientras que solo el 20% de los mismos presentan hipocalemia. Esta clásica paradoja entre el K corporal total muy disminuido y la normo o hipercalemia plasmática encontrada en estos pacientes nos lleva a recordar la distribución compartimental del Potasio.

Como sabemos el k es el catión intracelular más importante con concentraciones a dicho nivel de 150 mEq/L, mientras que a nivel extracelular sus concentraciones oscilan entre 3,5 y 5 mEq/L en personas normales. A su vez esta diferencia de concentración está mantenida principalmente por la acción de la bomba Na-K, ATPasa. Si bien clásicamente se atribuía al intercambio K/H el aumento de la calemia, más recientemente se destaca el papel de la insulinoopenia en el desarrollo de la hipercalemia. Se mencionan además mecanismos independientes de la glucosa entre estos últimos la depresión de la acción del sistema de la bomba Na-K ATPasa durante el déficit de insulina es uno de los más importantes. Además el estado de acidosis per se inhibe dicho sistema de transporte transmembrana.

CUALES SON LOS SINTOMAS DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA?

Dado que la cetoacidosis diabética suele estar en cifras muy elevadas de glucosa en la sangre, los síntomas son los mismos que los de la diabetes.

- Aumento de sed
 - Aumento de cantidad de orina
 - Cansancio
 - Confusión
 - Posible pérdida del conocimiento.

 - TAMBIEN PUEDEN PRESENTARSE SINTOMAS PROPIOS DE LA CETOACIDOSIS, TALES COMO:
 - Respiración rápida y profunda, por la hiperventilación para compensar la acidosis que puede simular un cuadro de bronquitis, asma bronquial o estado de ansiedad.
-

- Aliento con olor a acetona, por la presencia de acetona que se elimina por vía respiratoria (comparable a un aroma a manzanas o a chicle).
- Náuseas, enlentecimiento del vaciado gástrico, vómitos y dolor abdominal que puede confundirse con un cuadro de abdomen agudo o infección gastrointestinal.

La cetoacidosis diabética con frecuencia se desencadena por otro trastorno, generalmente por una enfermedad infecciosa. Puede surgir en un período de tiempo de pocas horas, o irse desarrollando a lo largo de varios días.

METODOS DE AUTOAYUDA

Ante todo, lo más importante es evitar la aparición de la cetoacidosis diabética. Ello puede conseguirse controlando de forma estricta las cifras de glucemia. Si se realizan controles glucémicos de forma regular, se notará cualquier elevación anormal.

COMO PUEDE SABERSE SI EXISTE UNA SITUACION DE CETOACIDOSIS DIABETICA?

El diagnóstico de la cetoacidosis diabética se realiza:

- Midiendo la glucosa en la sangre (glucemia). Generalmente las cifras son el doble de lo normal, pero pueden ser incluso más altas, la glucemia usualmente está en valores mayores a 300 mg/dl, presencia de cetonemia y glucosuria.
- Midiendo la glucosa en la orina (glucosuria). Hay que tener en cuenta, no obstante, que la medición de la glucosa en la orina es menos exacta que la medición de la glucosa en la sangre.
- Extrayendo una muestra de sangre de una arteria para medir el pH de la sangre, es decir, la "acidez" del organismo. Se obtienen valores de $\text{pH} < 7.3$, bicarbonato $< 15 \text{ mEq/L}$.
- El 90% de los pacientes presenta nicturia, polidipsia y poliuria, y el 75% tienen pérdida ponderal o astenia con glucemia $> 200 \text{ mg/dl}$, glucosuria y cetonuria.
- El paciente con cetoacidosis por cada kilogramo de pérdida ponderal pierde: 100 cc de agua, 8mEq/L de Na, 6 mEq/L de Cl^- , y de 6 a 10 mEq/L de K.
- La Osmolaridad plasmática (N: 285 mOsm/L), y el Anión GAP ($\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}) = 12.4 \pm 2$) están elevados.

Al mismo tiempo el médico deberá buscar signos de infección.

COMO SE TRATA LA CETOACIDOSIS DIABETICA Y QUE MEDICAMENTOS SE EMPLEAN?

El tratamiento consiste en:

Líquidos intravenosos. Al principio se emplean sueros salinos (al 0,9%) para reemplazar el déficit de agua, las cantidades de líquidos en relación al déficit en el volumen extracelular y sus correspondientes signos se indican en la siguiente tabla y más adelante sueros glucosados.

Tabla 2:

Manifestación	Déficit en el volumen extracelular	Volumen para la corrección
Incremento del pulso con el ortostatismo sin variaciones de la TA	10%	+ 2L

Hipotensión ortostática (Disminución TA >15/10 mmHg)	15% a 20%	+ - 3 a 4 L
Hipotensión supina	> 20%	>4 L

Al mismo tiempo se administra insulina en forma de infusión intravenosa de acuerdo a lo indicado a continuación.

Tabla 3: Dosis de insulina a administrar según niveles de glicemia

Glucosa (mg/dL)	Glucosa (mmo1/L)	Insulina (unidades)
> 150	< 8,3	Ninguna
150 a 200	8,3 a 11,1	5
201 a 250	11,1 a 13,8	10
251 a 300	13,8 a 16,6	15
> 300	> 16,6	20

La administración de insulina debe ser en forma continua utilizando una bomba de perfusión, lo ideal es obtener un descenso de los niveles de glucosa del 10% por hora. Suplementos de potasio añadidos a la infusión.

Tabla 4: Cantidad de potasio a infundir según sus concentraciones séricas

Nivel inicial de Potasio	Dosis de reposición
> 5 mmol/L	Ninguna
4 a 5 mmol/L	20 mmol/L
3 a 4 mmol/L	30-40 mmol/L
< 3 mmol/L	40- 60 mmol/L

Una vez controlada la glicemia a niveles de por lo menos 200 mg/dl se inicia la infusión de glucosa al 5%, 100 ml /hora, al tiempo que se disminuye la infusión de la insulina a la mitad hasta que haya desaparecido la cetonuria, para luego pasar a insulina subcutánea.

La corrección de la acidosis con bicarbonato solo se la hace si la acidosis es muy intensa, ya que la administración de líquidos y electrolitos corrige la acidosis metabólica e interrumpe la cetogénesis. El uso de bicarbonato es controvertido porque si no se lo controla bien podría más bien llevar a una alcalosis, la misma que desvía la curva de disociación de la Hb a la izquierda, disminuyendo la liberación de O₂ a los tejidos favoreciendo así el apareamiento de una acidosis láctica. De igual forma, la alcalosis acelera la entrada de K en la célula provocando hipocalemia. También el aporte de bicarbonato puede empeorar la acidosis cerebral.

El CO₂ se combina con los H⁺ disociándose en CO₂ y H₂O. El CO₂, difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica exacerbando la acidosis cerebral. Tratamiento adjunto

Se ajustará acorde a la situación clínica específica, lo que incluye el uso de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de la infección o de la heparina de bajo peso molecular para prevenir la enfermedad tromboembólica.

La identificación y el tratamiento de factor precipitante de la CAD es imperativo.

Dieta Insulina - Tiempo

Cuando un paciente sale de la acidosis y deja de tener compromiso de la vía oral puede comenzarse con la siguiente modalidad de tratamiento antes de iniciar con la dosis de Insulina NPH que le corresponde. La modalidad de tratamiento consiste en aportar cada 6 horas raciones calculadas de hidratos de carbono, controlando la glucemia en forma previa a la ingesta y corrigiendo con Insulina Cristalina. Siendo también necesario anotar que mientras persiste la cetonuria se debe aportar una dieta baja en proteínas y grasas.

COMPLICACIONES DE LA CAD

Las complicaciones derivadas de un episodio de CAD pueden ser diversas: Hipotensión y Shock; Gastrointestinales con gastritis, dilatación gástrica, etc. ; sépticas - neumonías aspirativas- ; hipopotasemias, hiperpotasemias, hipoglucemias entre ellas; Edema agudo de pulmón cardiogénico o no cardiogénico por sobrecarga de volumen; Infarto agudo de miocardio; Fracaso renal agudo; Accidentes cerebrovasculares así como adema cerebral relacionado con alteraciones hidroelectrolíticas, complicaciones que pueden llevar al paciente a la muerte. Una reseña de las complicaciones se reseña el cuadro No.2 .

Cuadro 2: Complicaciones de la cetoacidosis diabética
Dilatación gástrica aguda o gastritis erosiva
Edema cerebral
Hiperpotasemia o hipopotasemia
Hipoglucemia
Infección
Resistencia Insulínica
Infarto del miocardio
Lesión pulmonar aguda o síndrome de distress respiratorio agudo
Trombosis vascular (extremidades, cerebral, visceral)
Mucomicosis

CETOACIDOSIS ALCOHOLICA

Definición

La cetoacidosis alcoholica es una acumulación de cetonas (un tipo de ácido) en la sangre, causada por el consumo excesivo de alcohol.

Causas, incidencia y factores de riesgo

Este problema puede ser una complicación resultante del consumo de alcohol, en especial, si hace de manera excesiva.

- Síntomas
- Fatiga
- Movimiento lento, perezoso y aletargado
- Dificultad respiratoria que de no tratarse lleva a que se presente un patrón de respiración anormal
- Respiración rápida profunda e irregular (signo de Kussmaul)
- Pérdida del apetito
- Náusea y vómitos
- Dolor abdominal
- Síntomas de deshidratación como mareo y desvanecimiento
- Confusión
- Agitación

- Cambios en la actividad mental que llevan a pérdida del conocimiento

Signos y exámenes

Pruebas de orina y de sangre para buscar excesos de ácidos o cuerpos cetónicos en el cuerpo

Pruebas de química sanguínea

Pruebas para cuantificar la cantidad de alcohol en al sangre

Tratamiento

Se puede necesitar tratamiento en el hospital con líquidos intravenosos y pruebas de sangre frecuentes para neutralizar la acidosis y, algunas veces, es necesario que los pacientes permanezcan en la unidad de cuidados intensivos.

Expectativas (pronóstico): la atención médica oportuna mejora el pronóstico general de esta condición.

Complicaciones

Puede ser una enfermedad mortal

Situaciones que requieren asistencia médica

Se debe buscar asistencia médica de emergencia si se presentan síntomas de esta enfermedad en cualquier persona.

Prevención

Se recomienda limitar el consumo de alcohol a niveles moderados.

TERCER SEMINARIO

DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN

Es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglicemia y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas como consecuencia de defectos en la secreción o acción de la insulina.

Los síntomas característicos del paciente descompensado son polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso y visión borrosa. No obstante puede ser asintomático, en cuyo caso el diagnóstico a menudo se produce como resultado de pruebas de rutina en sangre u orina solicitadas con otros propósitos o bien manifestarse a través de la presencia de una o más de sus complicaciones crónicas, las cuales incluyen microangiopatía diabética (retinopatía y nefropatía), neuropatía y enfermedad macrovascular (enfermedad coronaria, ACV y enfermedad vascular periférica).

La Diabetes Mellitus es una de las primeras causas de defunción en el mundo occidental. Puede afectar a cualquier persona. No respeta edad, sexo, grupo étnico ni nacionalidad. Su prevalencia ha aumentado rápidamente en años recientes. Además, es considerado un problema de salud pública, ya que el paciente diabético tiene 2 a 4 veces mayor riesgo de enfermedad coronaria, la Diabetes Mellitus es una de las causas principales de ceguera en adultos, responsable de 1/3 de las amputaciones no traumáticas que se practican en centros hospitalarios y del 20 al 30% de las causas de falla renal crónica. El impacto individual, social y económico de la DM es enorme.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de diabetes se puede hacer de tres formas:

- Con una glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o una glicemia al azar cuando el paciente tiene la sintomatología o clínica de la enfermedad ≥ 200 mg/dl.
- Con una glicemia pre y posprandial cuando el paciente no tiene sintomatología. Una toma de sangre en ayunas y otra dos horas después de un desayuno de prueba, el cual debe ser de tipo continental.
- Con una PTOG ≥ 200 mg/dl.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de Diabetes utilizada en la actualidad es la propuesta por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (1997) y aceptada por el Comité de expertos en Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (1998).

DIABETES TIPO I

Autoinmune
Idiopática

DIABETES TIPO II

Insulinorresistencia y defectos en la secreción de insulina
Defectos en la secreción de insulina con o sin resistencia a la insulina

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS

- Defectos genéticos de la función de las células β
- Defectos genéticos de la acción de la insulina
- Enfermedades del páncreas exocrino
- Endocrinopatías
- Inducida por fármacos o químicos
- Asociada a infecciones
- Formas poco comunes de diabetes mediada por inmunidad
- Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes

DIABETES GESTACIONAL

ETIOLOGÍA

DIABETES TIPO I AUTOINMUNE: es la más común. Clínicamente se caracteriza por hiperglicemia y propensión a la cetoacidosis. Resulta de un proceso de destrucción autoinmune de las células β del páncreas, debido a una infiltración leucocitaria en el islote de Langerhans.

Un grupo de pacientes diabéticos tipo I hace la aparición de su enfermedad en relación con una infección viral. Se han involucrado el virus de la encéfalomiélitis, de la parotiditis, del resfriado común, el Cocksackie B4 y el de la rubéola.

Posee un componente genético ya que existen genes que controlan la respuesta inmunitaria. La DM se relaciona con los antígenos HLA (Human Leukocyte Antigens) que sirven como marcadores, es decir, un individuo que tenga un HLA determinado es aquel que tiene predisposición genética para que el genoma viral se exprese en la membrana de la célula β , ésta sea reconocida como extraña por el cambio de sus epitopes o antígenos de membrana, y se desencadene una respuesta inmunitaria con la aparición de anticuerpos Anticélulas de los Islotes (ICA). El proceso secuencial sería el siguiente:

- Un virus ingresa a la célula β .
- De acuerdo a la constitución HLA de la célula el virus tendrá una acción permisiva o no.
- Si el HLA es favorable, el genoma vírico se incrusta al genoma celular.
- Las proteínas víricas se expresan en la membrana de la célula.
- La proteína vírica expresada en la membrana plasmática de la célula β desencadena una respuesta inmunitaria.
- Esta respuesta destruye los islotes de Langerhans.

DIABETES TIPO I IDIOPÁTICA: no tiene etiología conocida. Los pacientes son insulino pénicos y tienen tendencia a la cetosis pero carecen de evidencia de marcadores de autoinmunidad.

DIABETES TIPO II: aunque la etiología específica de la enfermedad no es conocida, es sabido que resulta de un fenómeno de insulinoresistencia y un defecto en la secreción de insulina. Además de la predisposición genética, el factor ambiental o externo fundamental para que se manifieste la enfermedad es la obesidad, sin embargo no todos los obesos son diabéticos. Los pacientes tipo II obesos son predominantemente insulinoresistentes mientras que en los no obesos predomina un defecto en la secreción de insulina. En este tipo casi nunca ocurre cetosis. Esta forma de diabetes puede pasar

inadvertida por muchos años a causa de que la hiperglicemia se desarrolla gradualmente. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de complicaciones micro y macrovasculares, en particular de enfermedad coronaria. La edad avanzada, los malos hábitos alimentarios y el sedentarismo, además de la obesidad, incrementan el riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

DIABETES GESTACIONAL: es aquella que comienza o se reconoce por primera vez en el embarazo y no necesariamente desaparece en el posparto. Se tienen factores de riesgo como la obesidad, antecedentes de feto macrosómico e historia familiar positiva. Es importante anotar que las hormonas placentarias tienen un efecto diabético especialmente durante la semana 28 de gestación.

INCIDENCIA

DM TIPO I AUTOINMUNE: Es la más común de las diabetes tipo 1. Su incidencia es muy variable: muy alta en los países nórdicos y bastante baja en los países al sur de la línea ecuatorial. Es más frecuente en la niñez y la adolescencia pero puede presentarse en cualquier etapa de la vida. En la infancia tiende a progresar rápidamente en tanto que en la vida adulta la progresión de la enfermedad es mucho más lenta.

DM TIPO I IDIOPATICA: La mayoría de los pacientes proceden de los países asiáticos y africanos.

DM TIPO II: Es la más común en nuestro medio. De cada 100 pacientes diabéticos, el 5-10% es de tipo I y un 90-95% son diabéticos de tipo II; de estos el 60 a 80 % son obesos, en particular tienen obesidad central.

DIABETES GESTACIONAL: varía dependiendo de la población estudiada. Hoy en día se recomienda una prueba de tamizaje en toda mujer embarazada con factores de riesgo para Diabetes Mellitus entre la semana 24 y la 28 de gestación.

Es importante conocer acerca de esta patología que en nuestro medio presenta una alta incidencia, ubicándose en el puesto número 10 de las veinte primeras causas de mortalidad, treceava causa de mortalidad masculina y quinta causa de mortalidad en mujeres en Ecuador.¹

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LA SANGRE

Entre las fuentes de glucosa sanguínea se encuentra principalmente el aporte exógeno mediante la ingestión de hidratos de carbono en la dieta, los que dan como productos finales glucosa, fructosa y galactosa, que después de la absorción pasan a la vena porta y éstas últimas son convertidas en glucosa en el hígado.

Existen también varios compuestos que mediante la gluconeogénesis son transformados a glucosa y que constituyen el aporte endógeno. Entre estos se distinguen los que implican conversión neta directa en glucosa sin reciclación importante como los aminoácidos y los que son productos del metabolismo parcial de la glucosa en ciertos tejidos, como el lactato y el glicerol.

La tercera fuente es el glucógeno hepático por glucogenólisis.

¹ Por 10.000 habitantes. Fuente. INEC, CEPAR (SISSALUD). Elaborado por PAPPS. 1997.
<http://www.cepar.org.ec/estadisticas/pubsalud/salind1c.html>

DISTRIBUCIÓN DE LA GLUCOSA EN EL ORGANISMO:

La cantidad de glucosa se calcula en 440 g para un hombre de 75 Kg de los cuales :

- 5 g se encuentran en el compartimiento vascular (2/3 en plasma y 1/3 en eritrocitos)
- 10 g en el compartimiento intersticial
- 425 g en el compartimiento intracelular (75 g en el hígado y 350 en el tejido muscular)

GLICEMIA: en el ayuno la glucosa se encuentra en la sangre en un rango entre 70 y 110 mg/dl. Después de una ingesta alta de hidratos de carbono puede elevarse a 140 mg/dl a las 2 horas. Entonces los valores normales en el adulto están comprendidos entre 50 y 140 mg/dl.

Se define hipoglicemia como una concentración de glucosa sanguínea inferior a 50 mg/dl. Una glicemia basal mayor de 110 y menor de 126 mg/dl se conoce como alteración de la glicemia en ayunas y se diagnostica diabetes con una concentración igual o mayor a 126 mg/dl en ayunas.

En el lactante la glicemia es mucho mas variable que en el adulto. En el momento del nacimiento oscila entre 45 y 110 mg/dl, y se establece hipoglicemia con un valor inferior a 30 mg/dl y 20 mg/dl en prematuros.

REGULACIÓN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA:

El mantenimiento de los niveles de glucosa en la sangre es uno de los mecanismos homeostáticos más finamente regulados.

Entre los mecanismos destinados a esta función encontramos aquellos que contrarrestan la hiperglicemia y los que hacen lo propio frente a la hipoglicemia. La eficacia y rapidez de acción varía de unos a otros.

- Mecanismos antihiperglicemiantes:
- Paso de glucosa de la sangre a las células
- Glucogenogénesis hepática y muscular
- Conversión de glucosa en triglicéridos
- Mecanismos antihipoglicemiantes
- Paso de glucosa hepática a la sangre
- Glucogenólisis hepática
- Gluconeogénesis

Existe una integración importante entre la concentración plasmática de glucosa y la de ácidos grasos libres. Cuando se eleva considerablemente la glicemia también se incrementa la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo y se reduce la salida de ácidos grasos libres al plasma, lo que da como resultado un descenso del nivel plasmático de ácidos grasos libres y una mejor penetración de glucosa en el músculo bajo el efecto de la insulina. Por el contrario, cuando la glicemia desciende se liberan ácidos grasos del tejido adiposo, cuya concentración en el plasma aumenta, y penetran al músculo para su oxidación, reduciéndose, así, la utilización periférica como contribución al mantenimiento de la glicemia.

La puesta en acción y el control de algunos de los mecanismos dependen de la regulación hormonal y eventualmente de la regulación nerviosa.

En la regulación endocrina de la glicemia intervienen:

INSULINA: actúa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Sus principales lugares de acción son el tejido muscular y el adiposo.

Con respecto a los carbohidratos tiene un efecto hipoglicemiante:

- Facilita el transporte de glucosa a través de la membrana celular, aumentando la actividad y síntesis de un transportador de membrana e induciendo la síntesis de glucocinasa la cual permite la transformación de glucosa en glucosa 6 fosfato. En el diabético esta transformación está muy reducida, mientras que la fosforilación de la fructosa por la hexoquinasa se efectúa normalmente.
- Aumenta la actividad de la glucógeno sintetasa.
- Inhibe la glucosa 6 fosfatasa hepática: el aumento de esta actividad enzimática en el hígado del diabético acarrea una destrucción de glucosa 6 fosfato y una retardación de la vía de las pentosas con disminución de la producción de NADPH₂ que disminuye a la vez la síntesis de ácidos grasos y aumenta la cetogénesis en la diabetes.

El resultado global de estas modificaciones enzimáticas es el aumento de la glucogenogénesis hepática y muscular y una inhibición de la gluconeogénesis. La secreción de insulina depende esencialmente de la concentración plasmática de glucosa.

GLUCAGÓN: tiene efecto hiperglicemiante ya que favorece la glucogenólisis hepática. Esta acción obedece al incremento del AMPc en presencia de ATP y Mg⁺⁺ que estimula la formación de fosforilasa activa a partir de la fosforilasa inactiva.

HORMONA DEL CRECIMIENTO: aumenta la producción hepática de glucosa por gluconeogénesis e inhibe el consumo periférico de glucosa. Trae como consecuencia en cantidades excesivas disminución de la secreción insulínica y lesiones en los islotes de Langerhans, las cuales, si son lo suficientemente avanzadas pueden producir diabetes permanente aunque se suprima la administración de la hormona de crecimiento (diabetes metahipofisiaria).

CORTISOL: favorece la gluconeogénesis gracias a un aumento de las enzimas propias de esta vía metabólica. Disminuye la utilización periférica de glucosa quizás por una inhibición de la hexoquinasa. Favorece también la absorción intestinal de azúcares e inhibe la glucólisis hepática.

ADRENALINA: aumenta la glucogenólisis hepática y muscular activando la fosforilasa análogamente al glucagón. Activa la adenilciclase, que transforma ATP en AMPc, el que aumenta la acción de las proteínas quinasas que activan la fosforilasa. La glucogenólisis muscular da lugar a la formación de ácido láctico a partir del cual el hígado resintetiza glucógeno.

HORMONAS TIROIDEAS: aumentan la absorción intestinal de glucosa, la glucogenólisis hepática y reducen el consumo periférico de glucosa. El hipercatabolismo proteico que producen tiende a compensar por vía de la gluconeogénesis la pérdida de glucógeno que supone el aumento de la glucogenólisis en el hígado.

MECANISMO DE SECRECIÓN DE INSULINA

Antes de exponer sobre la producción de esta hormona es importante recalcar que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo II son hiper o normoinsulinémicos y los pacientes diabéticos tipo I son insulino pénicos.

Los Islotes de Langerhans son un derivado endodérmico del intestino primitivo. Primero se forman las yemas pancreáticas dorsal y ventral que, después de una rotación, se fusionan para formar una sola estructura. La yema ventral constituye el proceso uncinado y parte de la cabeza del páncreas, mientras que la mayor parte del órgano deriva del brote dorsal. Como consecuencia se constituyen dos tipos de Islotes de Langerhans con una proporción diferente de subpoblaciones celulares. Los originados en la yema ventral son muy ricos en células PP, que liberan Polipéptido Pancreático, y pocas células α secretoras de glucagón. Los islotes localizados en el resto del páncreas poseen abundantes células α , muchas β , algunas δ y muy pocas PP.

Estas poblaciones celulares se distribuyen de la siguiente forma: las células β constituyen el 60%, están ubicadas en el centro y liberan insulina; las células α representan el 25 % de las células insulares y, como anteriormente se mencionó, liberan glucagón; las células δ se encuentran en una proporción del 10% y son productoras de somatostatina y las PP que representan el 5% restante y que liberan Polipéptido pancreático.

El descubrimiento de una interrelación de vecindad muy especial entre los diferentes tipos celulares de los islotes dio origen al concepto de parácrina, es decir, que una hormona no sólo se libera para cumplir una función a distancia sino que se libera localmente para ejercer un efecto de regulación sobre la secreción de otras hormonas, por ejemplo, se conoce actualmente que la somatostatina inhibe tanto la secreción de insulina como de glucagón, lo cual podría ser aprovechado terapéuticamente, como arma en el tratamiento de la Diabetes Mellitus, ya que si tomamos un paciente diabético tipo I, con hiperglicemia y cetonuria y le infundimos somatostatina, la cual tiene una vida medio de 1 minuto, es un polipéptido y administrada por vía oral es destruido por las enzimas digestivas, en forma continua por vía endovenosa, la glicemia tiende a normalizarse y la cetonuria a desaparecer sin necesidad de insulina.

La membrana plasmática de la célula β posee una gran variedad de receptores en su superficie: para catecolaminas, glucagón, glucosa, secretina, pancreozimina - colecistocinina y péptido gastroinhibidor entre otros.

La secretina, pancreozimina, el polipéptido gastroinhibidor y el glucagón, actúan estimulando la secreción de insulina mediante la activación de una enzima de membrana, la adenilciclasa, que transforma ATP en AMPc. Sin embargo, el estímulo mas importante para la secreción de insulina es la glucosa, que se une a su receptor, entra, se metaboliza y alguno de sus metabolitos, no está bien identificado cual, estimula la síntesis y secreción insulínica. A partir de la glucólisis se origina ATP y los niveles de AMPc se ven aumentados.

Cuando la glucosa o cualquiera de los estímulos hormonales ya mencionados se une a la membrana de la célula β se forma un complejo hormona - receptor que produce un cambio en la permeabilidad celular que involucra fundamentalmente al calcio, el cual ingresa a la célula. Cabe recordar que el calcio se encuentra en la célula a tres niveles:

ligado a la membrana del retículo endoplásmico y de la mitocondria, en el citosol y en la matriz mitocondrial (donde se encuentran las mayores reservas).

El AMPc inhibe la entrada y favorece la salida de Ca de la mitocondria, entonces después de la formación del complejo H - R no solo se aumentan los niveles de Ca citoplasmático debido a su ingreso desde el medio extracelular sino, además, por su salida de la mitocondria. La inhibición de una enzima ATPasa - Ca dependiente, que consume energía y se encarga de sacar Ca de la célula permanentemente, por uno de los metabolitos de la glucosa, contribuye al aumento del Ca en el citosol.

Este Ca se une a la calmodulina, proteína que además de transportar este ion cumple otras funciones en la homeostasis celular, en razón de 4 iones por cada molécula proteica y la calmodulina se activa. Una de sus funciones es polimerizar otra proteína, la tubulina, formándose así el aparato de microtúbulos que permiten al gránulo secretor su viaje desde el Aparato de Golgi hasta la membrana plasmática. Además activa la Fosfolipasa A₂, encargada del sacar el ácido graso de la posición 2 del glicerol. Este ácido graso es generalmente el araquidónico y a partir de éste se generan prostaglandinas moduladoras de la secreción de insulina. La molécula restante, un lisofosfátido, permite que el gránulo secretor una vez ha alcanzado la membrana plasmática se fusione con ésta y vierta su contenido al exterior.

Otro mecanismo importante es la activación de otra enzima, la Fosfolipasa C (PLC), por la glucosa. La PLC cataliza la hidrólisis de 4,5 bifosfato de fosfatidilinositol a trifosfato de inositol y 1,2 diacilglicerol. El trifosfato de inositol libera eficazmente Ca desde retículo endoplásmico y mitocondria al citosol. El diacilglicerol activa la proteincinasa C que también estimula la secreción de insulina.

TRASTORNOS BIOQUIMICOS Y FISIOPATOLOGICOS

Recordemos que la Diabetes Mellitus es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina o en su acción. La enfermedad se caracteriza por un estado de hiperglicemia en estado basal o posprandial. Este es el primer fenómeno patológico que aparece, como consecuencia de la incapacidad para el ingreso de la glucosa a las células.

Si la glicemia supera el valor umbral renal para la glucosa, la concentración plasmática con la cual vence la capacidad máxima del túbulo contorneado proximal del riñón para reabsorber toda la glucosa que se filtra, aparece la glucosuria.

La glucosuria implica pérdida de nutrientes que el diabético tiende a compensar comiendo, haciendo la clásica polifagia.

La correlación entre los valores de glucemia y la aparición de glucosa en orina se mantiene siempre y cuando el estado hemodinámico del paciente sea adecuado.

La glucosa es una molécula de gran actividad osmótica. Es un polialcohol con una función aldehído. Esa afinidad por el agua es responsable de la aparición de diuresis osmótica y poliuria, volumen urinario aumentado en 24 horas.

La poliuria lleva al paciente a la deshidratación, por pérdida de agua del compartimiento extracelular y ésta a nivel osmorreceptor, desencadena un aumento de la sed, es decir, polidipsia.

El compromiso de la actividad insulínica se expresa mediante la aparición gradual de una serie de fenómenos metabólicos, los cuales se correlacionan de cierta forma con los niveles plasmáticos de la hormona. Con concentraciones de 100 uU/ml se logran todos los efectos insulínicos, incluyendo la entrada de potasio a la célula; mientras que niveles de 20 uU/ml logran solamente la inhibición de la lipólisis.

Es claro, entonces, que en la diabetes tipo 1, en la que hay deficiencia en secreción de insulina, se produzca excesivamente acetoacetato y β -hidroxibutirato, cuerpos cetónicos, debido al aumento en la β -oxidación de ácidos grasos que producen una importante cantidad de acetilcoA, sustrato inicial de la vía cetogénica. El aumento de la concentración de cuerpos cetónicos en sangre recibe el nombre de cetonemia. Los cuerpos cetónicos son ácidos moderadamente fuertes, producen un descenso en el pH, una acidosis que puede ser incompatible con la vida si no se corrige rápidamente. En la diabetes tipo 2, no dependiente de insulina, no se produce acidosis.

La diabetes se manifiesta por cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Además de la hiperglicemia, también se asocia con hiperlipidemia.

La producción aumentada de glucosa hepática es el acontecimiento inicial en el desarrollo de la hiperglicemia del ayuno en personas con diabetes no dependiente de insulina. La gluconeogénesis elevada es impulsada por una alta relación glucagón a insulina con inducción de las enzimas de la gluconeogénesis.

La elevada proporción de glucagón a insulina aumenta la hidrólisis de triglicéridos por la lipasa sensible a hormonas y se incrementan los niveles de ácidos grasos libres en el plasma. Hay mayor captación de éstos por el hígado y como la actividad de la acetilcoA carboxilasa y la concentración de malonil coA disminuyen en la diabetes se produce un aumento de β -oxidación y generación de acetilcoA elevada. El resultado es la estimulación de la piruvato carboxilasa para la gluconeogénesis y la mayor producción de cuerpos cetónicos, como ya se mencionó antes.

La captación aumentada de ácidos grasos por el hígado también aumenta la reesterificación del glicerol y la síntesis de triglicéridos que se reemsablan en las VLDL. Pero con la deficiencia de insulina también disminuye la síntesis de lipoproteínas y esta deficiencia para exportar los triglicéridos produce un hígado graso.

La actividad de la lipoproteinlipasa está disminuida con lo que disminuye la captación de los ácidos grasos de las VLDL y los quilomicrones, trayendo como consecuencia hipertrigliceridemia.

Como la insulina promueve el transporte de aminoácidos a las células y la síntesis proteica, en la diabetes se ve aumentado su catabolismo. El músculo libera alanina en mayores cantidades, que es un sustrato para la gluconeogénesis lo que eleva aun más la glicemia. Se produce una elevación en los niveles de urea debido a la mayor utilización de aminoácidos, un equilibrio nitrogenado negativo y pérdida de proteínas.

Durante la cetoacidosis se excreta por la orina una mayor cantidad de iones amonio. En la diabetes con mayores concentraciones de glucosa ésta puede convertirse intracelularmente a sorbitol, su acumulación contribuye a las complicaciones crónicas de la enfermedad.

Los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina y los amino terminales libres de las proteínas pueden ser glucosilados no enzimáticamente. Esta modificación proteica conlleva también a complicaciones en la retina, riñones, nervios periféricos y otras células.

DESAJUSTES METABÓLICOS EN LA DIABETES MELLITUS

Efecto	Mecanismo
Hiperglicemia	Disminuye Transporte de glucosa al músculo Aumenta Gluconeogénesis Inducción de piruvato carboxilasa, FEP carboxilasa, fructosa 1,6 difosfatasa y glucosa 6 fosfatasa sin oposición de insulina Aumenta Alanina del músculo Disminuye actividad de glucógeno sintasa y almacenamiento de glucógeno Aumentan actividad de fosforilasa
Hiperlipidemia	Disminuye conversión de glucosa a ácidos grasos Disminuye Lipoproteinlipasa y metabolismo de quilomicrones y VLDL Aumenta Lipasa sensible a hormonas Aumenta ácidos grasos en la circulación que promueven la reesterificación en el hígado
Cetosi	Aumenta ácidos grasos en suero, que promueven la producción de cuerpos cetónicos Disminuye Inducción y actividad de acetilcoA carboxilasa Aumenta Malonil coA, que permite la β -oxidación de ácidos grasos y la provisión de acetilcoA para síntesis
Desgaste Muscular	Disminuye transporte de aminoácidos a las células y síntesis de proteínas Aumenta catabolismo de proteínas, que proporciona alanina para gluconeogénesis y síntesis de urea

GLUCOSURIA

Se denomina glucosuria a la aparición de glucosa en la orina. La glucosa es el metabolito de los hidratos de carbono que normalmente circula en la sangre y es utilizado como combustible de preferencia por la gran mayoría de poblaciones celulares.

La sangre pasa por los riñones y todos los metabolitos que contiene sufren a nivel del corpúsculo de Malpighi (glomérulo más cápsula de Bowman) un proceso de filtración, es decir, que el filtrado glomerular contiene una cantidad de glucosa que depende de su concentración en sangre en forma directamente proporcional: si la concentración de glucosa en sangre aumenta, también aumenta en el filtrado glomerular.

El filtrado glomerular posteriormente pasa al túbulo contorneado proximal ofreciendo una carga de glucosa por minuto, la cual es reabsorbida totalmente siempre y cuando no se sature su capacidad máxima de transporte de glucosa que está alrededor de 220 mg por minuto, esta capacidad se satura con concentraciones de glucosa en sangre de 180 mg/dl, y entonces aparece glucosa en la orina. Esto es lo que se conoce como umbral renal para la glucosa. Este umbral varía según las condiciones hemodinámicas y la suficiencia renal de cada persona.

POSIBLES UTILIDADES DE LA GLUCOSURIA:

Detección de Diabetes Mellitus: no debe utilizarse para hacer campañas de detección, aunque su aparición es muy sugestiva de Diabetes, pero su negatividad no descarta que la persona sea diabética, ya que alguien con una glicemia superior a 126 mg/dl pero inferior a 180 mg/dl es diabética pero no presenta glucosuria. Su costo es muy similar al

de las glicemias, por lo que es más aconsejable emplear éstas como técnica de diagnóstico. Su utilidad está en la detección ambulatoria pero debe ser confirmada con una glicemia en ayunas.

Diagnóstico de Glucosuria Renal: muchas embarazadas, algunas personas de la población y las que toman litio suelen tener glucosuria sin ser diabéticos. Esto se debe a que el túbulo contorneado proximal tiene un transporte tubular máximo para la glucosa disminuida y aunque la persona tenga una glicemia normal, no es capaz de reabsorber toda la glucosa que se filtra. Es conveniente también realizar una glicemia para diagnosticar la glucosuria renal.

Seguimiento y control del paciente con diabetes: actualmente no es una determinación útil para decir que un paciente diabético está bien controlado. Se dice que esto es así cuando: existe una glicemia basal entre 70 y 110 mg/dl, glicemia 2 horas posprandial entre 80 y 145 mg/dl y hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 3 y 6.5%. De lo anterior podemos vislumbrar que el determinar glucosuria en diabéticos nos diría que sus glicemias son superiores a 180 mg/dl, es decir, el control es malo; pero el no encontrar glucosuria no nos indica que el control sea el correcto pues aun queda un margen entre 110 y 180 mg/dl.

Modificación del aporte de hidratos de carbono al paciente con diabetes: varios pacientes conservan estable el peso a pesar de que pierden glucosa por la orina en grandes cantidades, en estos pacientes es necesario cuantificar glucosa en la orina de 24 horas (glucosuria de 24 horas) para poder suprimir esta pérdida reduciendo el aporte de hidratos de carbono en la dieta en una cifra igual a la glucosuria de 24 horas.

Determinación del requerimiento de insulina: muchos pacientes con diabetes a pesar de un gran aporte calórico no ganan peso, muchas veces debido a la pérdida importante de glucosa por la orina. En estos casos es necesario cuantificar la glucosuria de 24 horas y si la causa es pérdida importante de glucosa por la orina, los requerimientos de insulina son mayores.

PTOG (PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA)

La PTOG es una prueba diagnóstica denominada así por las siglas de Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa. Consiste en suministrar al paciente una carga de glucosa de 75 g disueltos en 375 cc de agua, obteniéndose una solución al 20 %. La prueba dura 2 horas. Se mide la glicemia en ayunas y 2 horas después de la carga de glucosa. Para ser normal el valor después de dos horas debe ser menor o igual a 140 mg/dl, para diagnosticar diabetes debe ser mayor o igual a 200 mg/dl. Los valores entre 140 y 200 mg/dl indican intolerancia a los hidratos de carbono.

La PTOG está indicada:

- En toda mujer embarazada con alguno factor de riesgo
 - En personas con infecciones cutáneas o mucosas a repetición
 - En obesos. $IMC \geq 27 \text{ Kg./m}^2$
 - En mujeres con antecedente de feto macrosómico o con malformaciones congénitas, abortos habituales, mortinatos, polihidramnios.
 - Individuos con familiares diabéticos en primer grado
 - Pacientes con glicemias en ayunas alterada. Valores mayores o iguales a 110 mg/dl pero menores a 126 mg/dl.
 - Todos los individuos mayores de 45 años. Repetir cada 3 años.
-

-
- Pacientes que pertenezca a grupos étnicos de alto riesgo (afroamericanos, hispanos, etc.)
 - Hipertensión $\geq 140/90$
 - Valores de HDL ≤ 35 mg/dl y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl

Recomendaciones de la OMS para PTOG:

- El sujeto no debe estar febril ni haber sufrido enfermedad o estrés agudo por lo menos los últimos 10 días antes de la prueba.
- la prueba debe efectuarse después de un ayuno no menor de 8 horas ni mayor de 16.
- la prueba debe ser iniciada entre las 7 y las 9 de la mañana.
- no debe haber ingesta de alcohol 24 horas antes de la prueba.
- Debe consumirse durante los 3 días previos a la prueba un mínimo de 150 g y hasta un máximo de 400 g de hidratos de carbono.
- La persona en estudio debe estar en reposo físico, psíquico y no fumar durante el desarrollo de la prueba.
- No debe haber ingerido medicamentos susceptibles de modificar el metabolismo de los glúcidos en los últimos 30 días.
- el paciente no debe padecer Endocrinopatías que afecten el metabolismo de los hidratos de carbono.
- En adultos de mas de 30 Kg. de peso se suministra 75 g de glucosa anhidra disueltos en 375 ml de agua solución al 20 %, que puede ser acidulada con jugo de limón sin que esto interfiera. En caso de niños o adultos con menos de 30 Kg. de peso la dosis es de 1.75 g de glucosa por cada kilo de peso, calculando el agua de la dilución a fin de mantener una concentración del 20%.
- la carga de glucosa debe ingerirse en un lapso no menor de 5 ni mayor de 10 minutos.
- Las extracciones de sangre se harán antes de la ingestión de glucosa (basal o en ayunas) y dos horas después de finalizada la ingestión de glucosa (post-carga).
- Las muestras obtenidas deben centrifugarse dentro de las dos horas de realizadas cada una de las extracciones. Debe procurarse que las muestras no estén hemolizadas.
- No son métodos diagnósticos de diabetes las mediciones de glicemia con tiras reactivas de visión directa ni con glucómetros. Tampoco con mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c), fructosamina o péptido C.

BIBLIOGRAFÍA

- ROSKOSKI Jr., Robert. Bioquímica. Editorial McGraw - Hill Interamericana. Páginas 543 - 544.
 - SIERRA, Iván Darío. Metabolismo de los hidratos de carbono y su importancia clínica. Editorial Kimpres Ltda. Segunda Edición. Bogotá 1999. Páginas 89 - 96, 109 - 126, 143 - 152.
 - BOHÓRQUEZ, Luisa; SIERRA, Iván Darío; FRAGOZO, Argemiro. Diabetes Mellitus: Clasificación y Nuevos Criterios Diagnósticos. Universidad Nacional de Colombia. 1999.
 - MOORE, Keith; PERSAUD, T.V.N. Embriología Clínica. Editorial McGraw - Hill Interamericana. Sexta Edición. México D.F. 1999. Páginas 296 - 298
-

CUARTO SEMINARIO

HORMONAS

Las hormonas son sustancias segregadas por células especializadas, localizadas en glándulas de secreción interna o glándulas endocrinas (carentes de conductos), o también por células epiteliales e intersticiales con el fin de afectar la función de otras células.

Son transportadas por vía sanguínea o por el espacio intersticial, solas (biodisponibles) o asociadas a ciertas proteínas (que extienden su vida media al protegerlas de la degradación) y hacen su efecto en determinados órganos o tejidos diana o blanco a distancia de donde se sintetizaron, sobre la misma célula que la sintetiza (acción autócrina) o sobre células contiguas (acción parácrina) interviniendo en la comunicación celular. Existen hormonas naturales y hormonas sintéticas. Unas y otras se emplean como medicamentos en ciertos trastornos, por lo general, aunque no únicamente, cuando es necesario compensar su falta o aumentar sus niveles si son menores de lo normal.

Las hormonas pertenecen al grupo de los mensajeros químicos, que incluyen a los neurotransmisores. A veces es difícil clasificar a un mensajero químico como hormona o neurotransmisor. Todos los organismos multicelulares producen hormonas (incluyendo las plantas -- fitohormona). Las hormonas más estudiadas en animales (y humanos), son las producidas por las glándulas endócrinas, pero también son producidas por casi todos los órganos humanos y animales. La especialidad médica que se encarga del estudio de las enfermedades relacionadas con las hormonas es la endocrinología.

Historia

El concepto de secreción interna apareció en el siglo XIX, Claude Bernard lo describió en 1855, pero no especificó la posibilidad de que existieran mensajeros que transmitieran señales desde un órgano a otro.

El término hormona fue acuñado en 1905 por los científicos británicos Starling y Bayliss, aunque ya antes se habían descubierto dos funciones hormonales. La primera fundamentalmente del hígado, descubierta por Claude Bernard en 1851. La segunda fue la función de la médula suprarrenal, descubierta por Vulpian en 1856. La primera hormona que se descubrió fue la adrenalina, descrita por el japonés Takamine en 1901. Posteriormente el estadounidense Kendall en 1914 aísla la tiroxina.

Fisiología

Cada célula es capaz de producir una gran cantidad de moléculas reguladoras. Las clásicas glándulas endócrinas y sus productos hormonales están especializados en la regulación general del organismo así como también en la autorregulación de un órgano o tejido. El método que utiliza el organismo para regular la concentración de hormonas es balance entre la retroalimentación positiva y negativa, fundamentado en la regulación de su producción, metabolismo y excreción.

Las hormonas pueden ser estimuladas o inhibidas por:

- Otras hormonas
 - Concentración plasmática de iones o nutrientes
 - Neuronas y actividad mental
-

- Cambios ambientales: por ej. luz, temperatura, presión atmosférica

Un grupo especial de hormonas son las hormonas tróficas que actúan estimulando la producción por las glándulas endócrinas. Por ej. TSH estimula la liberación de hormonas tiroideas además de estimular el crecimiento de la glándula.

Glándulas de secreción hormonal:

G. Tiroides: H. Triyodotironina, H. Tiroxina. Composición: derivada de tirosina.

G. Paratiroides: H. Parathormona.

G. Páncreas: H. Insulina, H. Glucagón. Composición: Proteína

G. Cápsulas Suprarrenales:

Médula Suprarrenal:

Adrenalina, composición: derivado de Tirosina y Noradrenalina.

Corteza Suprarrenal:

H. Mineralocorticoides (aldosterona). Composición: Esteroides

H. Glucocorticoides (cortisona-cortisol). Composición: Esteroides

H. Andrógenos (corticales). Composición: Esteroides

G. Gónadas:

G. Testículos: andrógenos (testosterona)

G. Ovarios: estrogenos (progesterona, estrógenos)

G. Hipófisis: se divide en Adenohipófisis (anterior), Parte media (istmo) y Neurohipófisis (posterior)

Adenohipófisis (anterior):

H. somatotropina (STH)

H, gonadotropinas (FSH. LH)

H. tiotropina (TSH)

H. lactotropa (PRL)

H. adenocortitropa

P. Intermedia (istmo):

H. estimulante de melanóforos (MSH)

Neurohipófisis (posterior):

H. oxitocina

H. vasopresina (ADH)

Farmacología

Una gran cantidad de hormonas son usadas como medicamentos. Las más comúnmente usadas son estradiol y progesterona, en las Pastillas anticonceptivas y en la Terapia de reemplazo hormonal, la tiroxina en forma de levotiroxina en el tratamiento para el hipotiroidismo, los corticoides para enfermedades autoinmunes, trastornos respiratorios severos y ciertos cuadros alérgicos. La insulina es usada por muchos diabéticos. Preparaciones locales usadas en Otorrinolaringología frecuentemente contienen equivalentes a la Adrenalina. Los esteroides y la Vitamina D son componentes de ciertas cremas que se utilizan en dermatología.

Hormonas derivadas de aminoácidos

- Adrenalina (o epinefrina).
 - Noradrenalina (o norepinefrina).
-

-
- Dopamina.
 - Melatonina.
 - Serotonina (o 5-OH-triptamina).

Hormonas tiroideas:

- Tetrayodotironina (T4).
- Triyodotironina (T3).

Peptídicas**Hormonas hipotalámicas:**

- Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH).
- Hormona liberadora de hormona somatotropa (GHRH).
- Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH).
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH).
- Hormona liberadora de prolactina (PRH).
- Hormona liberadora de melatonina (MRH).
- Hormona inhibidora de prolactina (PIH).
- Somatostatina.

Hormonas hipofisarias:**Hormonas adenohipofisarias:**

- Hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- Hormona somatotropa o del crecimiento (GH).
- Hormona luteinizante (LH).
- Hormona foliculoestimulante (FSH).
- Tirotropina (TSH u hormona estimulante del tiroides).
- Prolactina.

Hormonas neurohipofisarias:

- Oxitocina.
- Hormona antidiurética (ADH o vasopresina).
- Melatonina.

Hormonas tiroideas:

- Tiroxina.
- Triyodotironina.
- Calcitonina.

- Hormona paratiroidea.
- Gonadotrofina coriónica humana (GCH).

Hormonas pancreáticas:

- Insulina.
- Glucagón.
- Somatostatina.

Hormonas Esteroides

- Glucocorticoides:
 - Cortisol.
 - Corticosterona.
 - Mineralocorticoides:
-

- Aldosterona.
- Esteroides sexuales:
- Andrógenos (hormonas masculinas):
- Testosterona.
- Dihidrotestosterona.
- Androsterona.
- Androstenolona
- Androstanediol.
- Androstendiona.
- Dihidroepiandrosterona (DHEA).
- Dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S).

Hormonas femeninas:

- Estrógenos:
- Estradiol.
- Estriol.
- Estrona.
- Progestágenos: progesterona.

Vitamina D.

Calcitriol.

ADRENALINA: La **adrenalina**, también llamada **epinefrina**, es una hormona vasoactiva secretada en situaciones de alerta por las glándulas suprarrenales. Es una monoamina catecolamina, simpaticomimética derivada de los aminoácidos fenilalanina y tirosina. A veces es llamada "epi" en la práctica médica.

En mayo de 1886, William Bates reportó el descubrimiento de la sustancia producida por la glándula adrenal en el *New York Medical Journal*. Sin embargo, fue identificada en 1895 por Napoleón Cybulski, un fisiólogo polaco. El descubrimiento fue repetido en 1897 por John Jacob Abel. Jokichi Takamine, un químico japonés, descubrió la misma hormona en 1900, sin conocimiento de los previos descubrimientos. Fue por primera vez sintetizada artificialmente por Friedrich Stolz en 1904.

La adrenalina (en latín *ad* significa 'al lado' y «renal» viene de 'riñón') debería llamarse «suprarrenalina» ya que las glándulas suprarrenales se encuentran 'encima' (*supra*) de los riñones. El nombre epinefrina, (en griego "epi" significa "arriba" y "nefron" es riñón), Se diferencia de la noradrenalina, o norepinefrina, en que su efecto es más rápido y corto. Aunque se nombra de manera general como *adrenalina* fuera de los Estados Unidos, el USAN e INN para este fármaco es *epinefrina* porque *adrenaline* se parece demasiado a la marca Parke, Davis & Co. *adrenalin* (sin la e final), la cual se encuentra registrada en los Estados Unidos.

Pertenece al grupo de las catecolaminas, sustancias que tienen un grupo catecol y un radical amino y que son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Las catecolaminas actúan, en general, sobre el sistema nervioso simpático provocando diferentes efectos, principalmente, a través de la acción sobre receptores de membrana en los músculos de fibra lisa. La adrenalina natural es el esteroisómero (R)-(-)-L-adrenalina.

Ante todo, la adrenalina es una hormona de acción, secretada por las glándulas adrenales en respuesta a una situación de peligro. Su acción está mediada por

receptores adrenérgicos, tanto de tipo α como β . Entre los efectos fisiológicos que produce están:

Aumentar, a través de su acción en hígado y músculos, la concentración de glucosa en sangre. Esto se produce porque, al igual que el glucagón, la adrenalina moviliza las reservas de glucógeno hepático y, a diferencia del glucagón, también las musculares.

Aumentar la tensión arterial: esto se produce en las arteriolas, en las que tiene lugar una vasoconstricción que provoca un aumento de la presión.

- Aumentar el ritmo cardíaco.
- Dilata la pupila para tener una mejor visión.
- Aumenta la respiración, por lo que se ha usado como medicamento contra el asma.
- Puede estimular al cerebro para que produzca dopamina, hormona responsable de la sensación de bienestar, pudiendo crear adicción.

La adrenalina y los compuestos relacionados producen efectos adrenérgicos que son tanto excitadores como inhibidores. Aquellas respuestas atribuidas a la activación de un receptor alfa son primariamente excitadoras, con la excepción de la relajación intestinal. Aquellas respuestas atribuidas a la activación de un receptor beta son primariamente inhibidoras, con la excepción de los efectos estimulantes miocárdicos.

La adrenalina es el activador más potente de los receptores alfa, es 2 a 10 veces más activa que la noradrenalina y más de 100 veces más potente que el isoproterenol. La adrenalina y los compuestos relacionados producen efectos adrenérgicos que son tanto excitadores como inhibidores. Aquellas respuestas atribuidas a la activación de un receptor alfa son primariamente excitadoras, con la excepción de la relajación intestinal. Aquellas respuestas atribuidas a la activación de un receptor beta son primariamente inhibidoras, con la excepción de los efectos estimulantes miocárdicos. Bajo la influencia de la adrenalina, la sístole ventricular se vuelve más rápida y de mayor fuerza, la duración de la sístole se acorta y la relajación diastólica se hace más rápida. Este tipo de acción inotrópica es independiente de la frecuencia cardíaca y es un efecto adrenérgico específico. Como medicamento se usa para mejorar la conducción eléctrica del corazón.

La adrenalina es usada también en EpiPens y Twinjects.

Las fibras preganglionares que se originan en la parte inferior de la médula espinal dorsal llegan por medio del nervio esplácnico menor hasta el ganglio celíaco sin hacer sinapsis en él, desde donde siguen hasta la médula suprarrenal. Sus axones llegan a las células cromafines, que contienen vesículas que almacenan adrenalina. En respuesta a un estímulo, la adrenalina se segrega a la sangre y se distribuye a través del terrente circulatorio, para ir a parar a aquellos efectores que posean receptores adrenérgicos (como los hepatocitos, los adipocitos y las células sanguíneas).

La formación de la adrenalina se realiza a partir de la noradrenalina, utilizando la ruta común que usan todas las catecolaminas, como dopamina, L-dopa, noradrenalina y adrenalina. Su biosíntesis se encuentra exclusivamente controlada por el Sistema Nervioso Central.

NORADRENALINA

La noradrenalina (también conocida como norepinefrina) es un neurotransmisor de catecolamina de la misma familia que la dopamina y cuya fórmula estructural es C₈H₁₁NO₃.

Los cuerpos celulares que contienen noradrenalina están ubicados en la protuberancia y la médula, y proyectan neuronas hacia el hipotálamo, el tálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral. Estas neuronas son especialmente importantes para controlar los patrones del sueño. Se demostró que la eliminación de noradrenalina del cerebro produce una disminución del impulso y la motivación, y se puede relacionar con la depresión. Además tiene que ver con los impulsos de ira y placer sexual.

La noradrenalina también funciona como neurotransmisor (junto con la adrenalina) de las vías simpáticas del Sistema Nervioso Autónomo, en las sinapsis postganglionares, que inervan los órganos blancos. Los receptores para la noradrenalina en las membranas postsinápticas de estas sinapsis son los receptores del tipo alfa y tipo beta. Generalmente dichos receptores son antagonistas.

HORMONAS TIROIDEAS

Las **hormonas tiroideas** son producidas por la glándula tiroides. Su efecto es el aumento del metabolismo basal, lo cual es indispensable para un correcto desarrollo fetal, y el funcionamiento adecuado de los sistemas cardiovascular, musculoesquelético, hematopoyético, así como para respuestas corporales adecuadas en cuanto a producción de calor, consumo de oxígeno y regulación de otros sistemas hormonales.^[1]

Existen tres hormonas circulantes:

- T4, tetrayodotironina o tiroxina.
- T3, o triyodotironina.
- T3 reversa. Esta es biológicamente inactiva.

Los niveles plasmáticos de estas hormonas se mantienen estables durante toda la vida, con excepción del período neonatal y en algunas enfermedades o con el uso de algunos fármacos.

Síntesis y liberación de hormonas tiroideas

Los yoduros, que se ingieren en los alimentos y el agua, es concentrado de forma activa por la glándula tiroides, convertido a yodo orgánico por la peroxidasa tiroidea e incorporado a la tirosina en la tiroglobulina intrafolicular contenida en el coloide de la superficie apical de la célula folicular del tiroides.

Las tirosinas son yodadas en un lugar (monoyodotirosina) o en dos (diyodotirosina) y se acoplan para formar las hormonas activas:

- diyodotirosina + diyodotirosina (r) --> tetrayodotironina [tiroxina, T4].
- diyodotirosina + monoyodotirosina (r) --> triyodotironina [T3].

Otra fuente de T3 en el interior de la glándula tiroides es el producto de la monodesyodación del anillo externo de la T4 por una selenoenzima: la desyodasa tipo I (5'-D-I). Esta enzima se encuentra también en el hígado y los riñones. La T3 resultante pasa a la circulación. También existe una isoenzima que efectúa la misma reacción llamada desyodasa tipo II, que se encuentra en el cerebro y la hipófisis. La T3 resultante actúa localmente.^[2]

La tiroglobulina, una glucoproteína que contiene T3 y T4 en su matriz, es captada por el foliculo en forma de gotitas de coloide por las células tiroideas. Todas las reacciones necesarias para la formación de T3 y T4 son influidas y controladas por la hormona

estimulante del tiroides (TSH), llamada también tirotrópina, que estimula las células foliculares en la glándula tiroides.

Las hormonas tiroideas se metabolizan principalmente en el hígado. Producto de una conjugación con los ácidos glucorónico y sulfúrico por medio de un grupo hidroxilo fenólico, se genera una forma excretable a través de la bilis.

Una parte de los productos conjugados eliminados por la bilis, se hidroliza y se absorbe como hormona activa en el intestino. Es un fenómeno conocido como circulación enterohepática. El resto se elimina por las heces. En la circulación sanguínea, la T4 se metaboliza a T3 y T3 reversa, las que a su vez se desyodan produciéndose diiodotironinas inactivas.

Las hormonas tiroideas tienen dos efectos fisiológicos principales:

Aumentan la síntesis de proteínas prácticamente en todos los tejidos del organismo. (La T3 y la T4 penetran en las células, donde la T3, que se obtiene de la circulación y por la conversión de T4 en T3 dentro de la célula, se une a receptores nucleares individuales e influye sobre la formación de ARNm.)

La T3 incrementa el consumo de oxígeno mediante el aumento de actividad de la Sodio-potasio ATPasa (bomba sodio-potasio), sobre todo en los tejidos responsables del consumo basal de oxígeno (es decir, hígado, riñón, corazón y músculo esquelético). El aumento de actividad de la Sodio-potasio ATPasa es secundario al incremento de la síntesis de esta enzima; por consiguiente, el aumento del consumo de oxígeno probablemente también está relacionado con la fijación nuclear de hormonas tiroideas. No obstante, no se ha descartado un efecto directo de la T3 sobre la mitocondria. Se cree que la T3 es la hormona tiroidea activa, aunque la misma T4 pueda ser biológicamente activa.

Efectos fisiológicos

Desarrollo normal del sistema nervioso central en el feto.

Funcionamiento normal del sistema nervioso central. Su falta entorpece su funcionamiento.

- Generación de calor.
- Efectos cronotrópico e inotrópico en el sistema cardiovascular.
- Aumenta el número de receptores para catecolaminas y amplifica la respuesta postreceptor en el sistema simpático.^[3]
- Aumenta la eritropoyetina.
- Regula el metabolismo óseo.
- Permite la relajación muscular.
- Interviene en los niveles de producción de hormonas gonadotrofinas y somatotropa o GH.
- Permite la correcta respuesta del centro respiratorio a la hipoxia e hipercapnia.

TIROXINA: La tiroxina, también llamada tetrayodotironina (T4), es una importante hormona tiroidea compuesta por la unión de aminoácidos yodados. Su función es estimular el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas, activando el consumo de oxígeno, así como la degradación de proteínas dentro de la célula.

La tiroides sintetiza esta hormona combinando yodo con el aminoácido tirosina. Tanto la síntesis como la secreción están reguladas, y a su vez regulan la formación de hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina (TSH), segregada por la hipófisis. Es transportada

en sangre formando un complejo con las proteínas del plasma, y se desactiva en el hígado. La tiroxina fue aislada por primera vez en 1919 y sintetizada en 1927. En la actualidad se utiliza tiroxina sintética para tratar enfermedades causadas por deficiencias de la tiroides, como el cretinismo (hipotiroidismo congénito) y el bocio.

HORMONAS HIPOTALAMICAS

El Hipotálamo, en cuanto órgano endocrino, se ocupa de liberar Factores Liberadores o Inhibidores a la sangre, pero también es capaz de producir Neurohormonas listas para su secreción. Este es el caso de las siguientes Hormonas:

Hormona Antidiurética

El hipotálamo produce en los núcleos supraópticos y paraventriculares (secretada por la pituitaria) la hormona antidiurética (ADH) o Vasopresina, la cual regula el balance de agua en el cuerpo actuando sobre los riñones. Esta hormona se almacena en la hipófisis posterior de donde es liberada. La disfunción del hipotálamo en la producción de ADH causa diabetes insípida.

Hormona Oxitocina

La oxitocina también es almacenada en la hipófisis posterior y liberada desde esta, también comparte similitudes en su estructura proteínica y llegan a compartir algunas funciones. En el caso de los hombres, se desconoce su funcionalidad, pero se la asocia con los genitales externos y con receptores de la vesícula seminal.

En el caso de las mujeres, la oxitocina acelera el número de contracciones en el parto e influye al útero a que se reacomode después del parto. También incita a las fibras musculares que rodean a las células secretoras de leche de las glándulas mamarias a secretar leche en respuesta al acto de mamar del niño.

Factores Hipotalámicos

La hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH = LHRH = LHRF) es un decapeptido (una cadena de 10 aminoácidos) que actúa sobre la hipófisis, estimulando la producción y la liberación de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante o (FSH). El balance de estas hormonas coordinan el ciclo menstrual femenino y la espermatogénesis en los hombres.

Hormona liberadora de tirotrófina (TRH) es un tripéptido (estructura compuesta por tres aminoácidos) estimula la secreción de Prolactina (PRL) de la hipófisis anterior, y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por la pituitaria.

La hormona liberadora de adrenocorticotropina (CRH = CRF) se sintetiza en los núcleos paraventriculares, a partir de un precursor polipeptídico de unos 190 aminoácidos^[20] y posee una vida plasmáticamente hablando larga (minutos). La ADH y la angiotensina II potencian el efecto liberador de CRH sobre ACTH o adrenocorticotrofina. Las neuronas secretoras se encuentran en la porción anterior de los núcleos paraventriculares y sus axones terminan en la capa externa de la eminencia media.

Hormona liberadora de somatotrofina (STH), o factor liberador de hormona del crecimiento (GRF) produce liberación de somatotrofina hipofisaria (STH). Las hormonas productoras se encuentran en el núcleo arcuato del hipotálamo. Se sintetiza a partir de un precursor de 107 o 108 aminoácidos, el cual afecta a diversos tejidos en relación al crecimiento.

Hormona inhibidora de somatotrofina (somatostatina), es una hormona inhibidora de la secreción de somatotrofina y de otras hormonas como la insulina, el glucagón y el polipéptido pancreático. A nivel hipofisario inhibe la secreción de TSH.

La zona secretora se encuentra en la región periventricular del hipotálamo. Es un tetradecapéptido que se encuentra en el hipotálamo y en las células D de los islotes de Langerhans. Su precursor posee 116 aminoácidos.

Hormona inhibidora de prolactina (PIF) actúa en forma constante inhibiendo la secreción de prolactina. Hoy en día se sabe que esta sustancia es la dopamina, un neurotransmisor con múltiples funciones, una de las cuales es unirse a las células lactotropas de la hipófisis inhibiendo la liberación de prolactina. Las neuronas secretoras se encuentran en el núcleo arcuato hipotalámico.

Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa

La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa u hormona liberadora de corticotrofina (CRH) es una hormona peptídica y un neurotransmisor involucrado en la respuesta al estrés, es la encargada de activar la secreción hipofisaria de ACTH (adrenocorticotrofina) y está constituida por 41 aminoácidos. Actúa fijándose a receptores específicos de las células corticotrópicas y solo estimula la liberación en presencia de calcio.

Es sintetizada en el hipotálamo y llega a las células productoras de ACTH de la hipófisis anterior a través del sistema portahipofisario. En respuesta a la CRH, las células corticotrópicas de la hipófisis sintetizan y secretan ACTH, la cual circula y se une en forma específica a receptores con alta afinidad en la superficie de células adrenocorticales para estimular la síntesis y secreción de cortisol (este último llega a los sitios de emergencia).

En situaciones de estrés el hipotálamo es estimulado para secretar CRH, que estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal para mayor producción de cortisol.

Hormona liberadora de gonadotrofinas

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, LHRH o LHRF) es una hormona liberada por el hipotálamo cuyo centro de acción es la hipófisis. Es un decapeptido que estimula la liberación de gonadotropinas (hormona luteinizante o LH y foliculoestimulante o FSH) por parte de la adenohipófisis.

El precursor contiene 92 aminoácidos. Las neuronas secretoras se localizan principalmente en el área preóptica del hipotálamo anterior y sus terminaciones nerviosas se encuentran en la capa externa de la eminencia media adyacentes al tallo hipofisario.

Hormona liberadora de tirotrópina

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH ó TSHRH) es un tripéptido, hormona peptídica, producido en el área hipotalámica anterior, también encontrada en la hipófisis posterior, en otras zonas del cerebro, la médula espinal y en el aparato gastrointestinal. La TSHRH estimula la liberación de tirotrópina (TSH) mediante el incremento del calcio citoplasmático libre, y los fosfolípidos de la membrana participan en la secreción de TSH mediada por la TSHRH, estimulando también la secreción de prolactina (PRL).

Los efectos estimulantes de inician con la fijación del péptido a los receptores específicos en la membrana plasmática de la célula hipofisaria. La acción de la TSHRH se ejerce sobre la membrana, además de que estimula la formación de ARNm (ARN mensajero)

que codifica la prolactina (PRL). El hipotálamo responde aumentando los niveles de TSH que estimula la liberación de PRL.

Melanotropina

Las melanotropinas son polipéptidos encargados de estimular la producción de melanocitos en los vertebrados. En el hombre aún no se conoce bien su efecto. La hormona estimuladora de los melanoforos o MSH, que actúa sobre los melanocitos, asociados con el cambio de color en la piel de muchos vertebrados. La hormona estimulante de los melanocitos o MSH es segregada en el lóbulo intermedio de la glándula pituitaria o hipófisis. A través de la sangre llega a los melanocitos, unas células que se encuentran en la capa externa de la piel, epidermis, y que sintetizan la melanina, un pigmento o molécula causante del color de la piel.

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS

Hormona del crecimiento (GH)

Estimula la síntesis proteica, y evita la captación de glucosa por parte del músculo y los adipocitos, además induce la gluconeogénesis por lo que aumenta la glucemia; su efecto más importante es quizás que promueve el crecimiento de todos los tejidos y los huesos en conjunto con las somatomedinas. Por lo que un déficit de esta hormona causa enanismo y un aumento (ocasionado por un tumor acidófilo) ocasiona gigantismo en niños, y acromegalia en adultos, (consecuencia del previo cierre de los discos epifisarios).

Prolactina (PRL) u hormona luteotrópica

Estimula el desarrollo de los acinos mamarios y estimula la traducción de los genes para las proteínas de la leche. Las demás hormonas son hormonas tróficas que tienen su efecto en algunas glándulas endocrinas periféricas:

- Hormona estimulante del tiroides (TSH) o tirotropina. Estimula la producción de hormonas por parte del tiroides
- Hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) o corticotropina. Estimula la producción de hormonas por parte de las glándulas suprarrenales
- Hormona luteizante (LH). Estimulan la producción de hormonas por parte de las gónadas y la ovulación.
- Hormona estimulante del folículo (FSH). Misma función que la anterior.
- la LH y la FSH se denominan gonadotropinas, ya que regulan la función de las gónadas.

NEUROHIPOFISIS

Las células de la neurohipófisis se conocen como pituicitos y no son más que células gliales de sostén. Por tanto, la neurohipófisis no es en realidad una glándula secretora ya que se limita a almacenar los productos de secreción del hipotálamo. En efecto, los axoplasmas de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo secretan la ADH y la oxitocina, que se almacenan en las vesículas de los axones que de él llegan a la neurohipófisis; dichas hormonas son secretadas por el estímulo de impulsos eléctricos por parte del hipotálamo.

Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina

Se secreta en estímulo a una disminución del volumen plasmático y como consecuencia de la disminución en la presión arterial que esto ocasiona, y su secreción aumenta la reabsorción de agua desde los túbulos colectores renales por medio de la translocación a

la membrana de la acuaporina II; también provoca una fuerte vasoconstricción por lo que también es llamada vasopresina.

Oxitocina

Estimula la contracción de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias lo que causa la eyección de leche por parte de la mama, y se estimula por la succión. También causa las contracciones uterinas típicas de la etapa final del parto.

Hormona adrenocorticotropa

La hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. La ACTH es polipéptido de 39 aminoácidos cuya secuencia varía según las especies. De los 39 aminoácidos, sólo 13 tienen actividad biológica conocida. Los restantes determinan la actividad inmunológica.

La ACTH estimula dos de las tres zonas de la corteza suprarrenal que son la zona fascicular donde se secretan los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y la zona reticular que produce andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstendiona. La ACTH es permisiva, aunque no necesaria, sobre la síntesis y secreción de mineralcorticoides.

La ACTH es sintetizada por células basófilas de la hipófisis anterior o adenohipófisis por estímulo del factor hipotalámico estimulante de la corticotropina (CRF), a partir de un precursor que es la preopiomelanocortina, que también da lugar a opiáceos endógenos como betaendorfinas y metaencefalinas, lipotropina (LPH) y hormona estimulante de melanocitos (MSH).

La regulación de la síntesis de ACTH se produce de la siguiente manera: En situación de estrés físico o psicológico como el dolor, el cansancio, miedo o cambios de la temperatura, es estimulada intensamente la secreción del factor hipotalámico CRH (del inglés *corticotropin releasing hormone*), que por medio de la ACTH se induce a la liberación de glucocorticoides. También estimulan la síntesis de ACTH otras hormonas como la arginina-vasopresina (AVP), las catecolaminas, la angiotensina II, la serotonina, la oxitocina, el péptido natriurético atrial (ANF), la colecistoquinina, y el péptido vasoactivo intestinal (VIP), entre otros.

Inversamente, existe un retrocontrol negativo (*feedback* negativo) para los glucocorticoides, que se fijan sobre los receptores del hipotálamo e inhiben la secreción de CRH. Los glucocorticoides actúan igualmente sobre la hipófisis bloqueando la liberación de ACTH a la circulación sanguínea.

La ACTH se fija a los receptores de membrana de la glándula corticosuprarrenal. Esta unión produce un aumento de la concentración intracelular de AMPc, que activa a la adenilciclase (una proteína quinasa), que a su vez activa las enzimas (enzima P450_{scc}) responsables de la transformación del colesterol en pregnenolona, un precursor de los glucocorticoides. La ACTH también estimula, entre otras proteínas necesarias para la esteroidogénesis, los receptores para la lipoproteína LDL, y en la suprarrenal fetal, la hidroximetil glutamil coenzima reductasa (HMG-CoA), necesaria para la síntesis de novo del colesterol.

La tasa plasmática de ACTH presenta un ciclo circadiano, con una secreción mayor durante el día y menor durante la noche. Existe un pico de máxima secreción de 7 a 9 de

la mañana. Esto indica que dicha hormona y los glucocorticoides son muy importantes para la normal actividad vigil. El desfase del ciclo circadiano de la ACTH con la hora del lugar es la causa del malestar físico y psíquico surgido tras los viajes intercontinentales, sobre todo si son desde el este al oeste.

La semivida de la ACTH en la sangre humana es de unos diez minutos.

El análisis de ACTH se usa como indicador de la función hipofisaria y es útil en el diagnóstico diferencial de:

- Enfermedad de Addison.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Síndrome de Cushing.

Hormona somatotropa

La hormona somatotropa es un compuesto naturalmente presente en el organismo humano. En su forma sintética, a menudo se administra en caso de un déficit en su concentración endógena, con el objeto de paliar los desórdenes asociados.

Las hormonas del crecimiento es un péptido de una sola cadena de 191 aminoácidos, secretado por la hipófisis anterior o adenohipófisis en respuesta a la producción del factor liberador de hormona del crecimiento (GHRF, growth hormone-releasing factor) en el hipotálamo. La producción de GH es controlada casi exclusivamente por el sistema nervioso central: se produce en distintos impulsos de forma que más de la mitad de la cantidad total liberada diariamente pasa a la sangre durante el sueño. La somatostatina, hormona reguladora de la hipófisis anterior producida en el hipotálamo, inhibe la secreción de GH. La deficiencia de GH produce enanismo y su exceso gigantismo o acromegalia.

La Hormona del crecimiento (HC) o Somatotropina es producida por la glándula Hipófisis (específicamente por la porción anterior o adenohipófisis). La HC facilita el aumento de tamaño de las células y estimula la mitosis, con lo que se desarrolla un número creciente de células y tiene lugar la diferenciación de determinados tipos de celulares, como las células de crecimiento óseo y los miocitos precoces. La hormona de crecimiento intensifica el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares hasta el interior de la célula estimulando la síntesis de ARN mensajero y ARN ribosómico, también induce la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y, por consiguiente, aumenta su concentración en los líquidos corporales. Asimismo, intensifica en todos los tejidos del organismo la conversión de ácidos grasos en acetilcoenzima A (acetil-CoA) y su utilización subsiguiente como fuente de energía en detrimento de los hidratos de carbono y las proteínas. El efecto de la hormona de crecimiento de estimulación de la utilización de las grasas junto con sus efectos anabólicos proteicos produce un incremento de la masa magra. Su acción sobre el crecimiento depende de la presencia de tiroxina, insulina y carbohidratos. Las somatomedinas, proteínas producidas principalmente en el hígado, ejercen una función muy importante en el crecimiento esquelético inducido por la GH, pero la hormona no puede producir la elongación de los huesos largos una vez se han cerrado las epífisis, por lo que la estatura no aumenta tras la pubertad. La GH influye sobre la actividad de diferentes enzimas, aumenta el almacenamiento de fósforo y potasio y promueve una moderada retención de sodio.

La GH es utilizada en el tratamiento del retraso en el crecimiento en niños. En la mayor parte de los casos, este retraso viene de la incapacidad del organismo a generarla por sí mismo o a lo que se conoce como retraso intra uterino. Los efectos secundarios

conocidos son la aparición de diabetes que desaparece una vez se para el tratamiento y algunos problemas ortopédicos en la cabeza del fémur. En ambos casos las estadísticas hablan de un 1 por 1000. Pero no se sabe si es verdad que ayude al crecimiento de las personas.

Hormona luteinizante

La hormona luteoestimulante en el hombre es la proteína reguladora de la secreción de testosterona, actuando sobre los testículos y en la mujer controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona.

Hormona luteinizante (LH), hormona gonadotrópica de naturaleza glicoproteica que, al igual que la hormona foliculoestimulante o FSH, está producida por el lóbulo anterior de la hipófisis. Tiene un papel importante en el proceso de la ovulación. Su acción se manifiesta sobre las células de la granulosa del folículo De Graaf del ovario. La LH induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que incluyen una pequeña cantidad de progesterona, lo que hace que el folículo se rompa, se transforme en el cuerpo lúteo y, por tanto, se produzca la expulsión del óvulo.

Hormona foliculoestimulante

La hormona foliculoestimulante o FSH (acrónimo del inglés *Follicle-Stimulating Hormone*) es una gonadotropina de naturaleza glicoproteica producida por el lóbulo anterior de la glándula hipófisis, que se encuentra en el cerebro. Comienza a sintetizarse en la adolescencia, en torno a los 13 ó 14 años de edad. En la mujer estimula la maduración del folículo De Graaf del ovario y la secreción de estrógenos; en el hombre es responsable en parte de la inducción de la espermatogénesis.

Hormonas producidas en la hipófisis con acción gonadal (FSH y LH). Coriónica: Hormona producida por la placenta durante el embarazo (HCG) es una hormona glucoproteica presente en las mujeres embarazadas, es secretada por las células trofoblásticas de la placenta. Está formada por dos subunidades, las gonadotropinas coriónicas humanas alfa (*) y beta (*) .

Tirotropina

La Tirotropina (TSH), denominada hormona estimulante del tiroides u hormona tirotrópica se trata de una hormona glicoproteica secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) que aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina. Con un peso molecular de unos 28.000 uma, aproximadamente, esta hormona produce unos efectos específicos sobre el tiroides, tales como el aumento de la proteólisis de tiroglobulina (proteína yodada que proporciona los aminoácidos para la síntesis de las hormonas tiroideas), lo que hace que se libere tiroxina y triyodotironina a la sangre; el aumento de la actividad de la bomba de yodo; el aumento de la actividad secretora y del tamaño de las células tiroideas, y el aumento de la yodación del aminoácido tirosina, entre otros.

La TSH aumenta todas las actividades de secreción que tienen lugar en las células glandulares del tiroides. Además, la secreción de tirotropina está controlada por un factor regulador hipotalámico, denominado hormona liberadora de tirotropina (TRH) o tiroliberina. Se trata de un tripéptido secretado por las terminaciones nerviosas del hipotálamo, que posteriormente es transportado hasta las células glandulares de la hipófisis anterior, donde actúa directamente sobre ellas aumentando la producción de tirotropina.

Efectos de la tiotropina sobre la secreción tiroidea

La TSH hormona estimulante del tiroides, aumenta la secreción de tiroxina y Triyodotironina por las glándulas tiroides produciendo la TSH en todas las actividades de las células glandulares tiroides.

- Aumenta la proteólisis de la tiroglobulina intrafolicular, con lo que aumenta la liberación de hormona tiroidea hacia la sangre circulante y disminuye la substancia folicular misma.
- Aumenta la actividad de la bomba de yodo que incrementa el índice de captación de yoduro en las células glandulares.
- Aumenta la yodación de la tirosina y de su acoplamiento para formar hormonas tiroideas.
- Aumenta el tamaño y la función secretoria de células tiroideas.
- Aumenta el número de células de las glándulas y hace que se transformen de cuboides en cilíndricas
- Regulación hipotalámica de la secreción de TSH por la hipófisis anterior
- La estimulación eléctrica del área paraventricular del hipotálamo, aumenta la secreción prehipofisiaria de TSH y en consecuencia aumenta la actividad de la glándula tiroides.

El control de la secreción prehipofisiaria lo ejerce la TRH (hormona de liberación de tiotropina). Esta hormona ejerce una acción directa sobre la hipófisis anterior, aumentando su secreción de TSH. La exposición al frío aumenta el ritmo de secreción de TSH por la prehipofisis. Se ha comprobado que los seres humanos que se desplazan a regiones árticas tienen metabolismos basales de 15% a 20 % superiores al normal, sin embargo si el hombre se abriga el efecto no es mensurable.

Ni los efectos emocionales ni la acción del frío se observan cuando el tallo hipofisiario se ha cortado, demostrando que éstos están medidos por el hipotálamo.

- Efecto inverso de la hormona tiroidea sobre la secreción prehipofisiaria de TSH. Regulación por retroalimentación de la secreción tiroidea.
- Cuando la Hormona tiroidea está aumentada en los líquidos corporales disminuye la secreción de TSH por la prehipofisis.

Es probable que el aumento de la hormona tiroidea inhiba la secreción de TSH por la hipófisis anterior, principalmente debido a un efecto de retroalimentación directa de esta glándula, pero quizás, en forma secundaria, a causa de efectos mucho más débiles que actúan a través del hipotálamo.

Se ha sugerido que la hormona tiroidea reduce el número de receptores TRH en las células que secretan hormonas tiroestimulante. Por tanto, disminuyen considerablemente en estas células el efecto estimulante de la hormona de liberación de tiotropina del hipotálamo.

El efecto del mecanismo de retroalimentación consiste en conservar en los líquidos circulantes del organismo una concentración casi constante de hormona tiroidea libre. Si hay un efecto de retroalimentación, a través del hipotálamo, además de la referida anteriormente, opera muy despacio y podría ser causado en parte por cambios en la temperatura del termostato hipotalámico, que ejerce efectos importantes en el control del sistema de la hormona tiroidea.

Los niveles de TSH se testean en la sangre de pacientes sospechados de sufrir de exceso (hipertiroidismo), o deficiencia (hipotiroidismo) de la hormona tiroidea. Generalmente, un rango normal posológico para TSH está entre 0,3 y 3 mIU/mL, pero la interpretación depende también del nivel plasmático de las hormonas tiroideas (T3 y T4).

Prolactina

La prolactina es una hormona segregada por la parte anterior de la hipófisis, la adenohipófisis, que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo. Las hormonas que tienen un efecto sinérgico són: los estrógenos, la progesterona y la GH. Su secreción es continuamente inhibida por la dopamina.

Hiperprolactinemia: aumento de los niveles de prolactina en sangre. (Niveles normales < 580 mIU/L para mujeres, y menores de 450 mIU/L en hombres.) En los hombres puede provocar impotencia y en las mujeres amenorrea.

Macroprolactinemia: aumento de los niveles de prolactina que carece de efectos biológicos significativos.

Oxitocina

La oxitocina es una hormona relacionada con los patrones sexuales y con las conductas maternal y paternal. También se asocia con la afectividad, la ternura y el acto de tocar. Algunos la llaman la "molécula de la monogamia" o "molécula de la confianza". La oxitocina influye en funciones tan básicas como el enamoramiento, el orgasmo, el parto y la lactancia.

La hormona es un neuropéptido, sintetizada por células nerviosas en el núcleo paraventricular del hipotálamo, de donde es transportada por los axones de las neuronas hipotalámicas hasta sus terminaciones en la porción posterior de la hipófisis (neurohipófisis), donde se almacena y desde donde es segregada al torrente sanguíneo. Los principales estímulos que provocan la liberación de la oxitocina hacia la corriente sanguínea son la succión del pezón, estimulación de genitales y distensión del cuello uterino, conociéndose a este estímulo reflejo de Ferguson.

Desde la circulación sanguínea produce una muy amplia serie de efectos, casi todos relacionados con el sexo o con los efectos posteriores al acto sexual. Tanto en hombres como en mujeres, el clímax sexual provoca el fluir de esta hormona y por consiguiente, facilita la circulación del esperma y la contracción de los músculos en los canales reproductores de ambos sexos.

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH), o arginina vasopresina (AVP), es una hormona liberada principalmente en respuesta a cambios en la osmolaridad sérica o en el volumen sanguíneo. También conocida como argipresina. Hace que los riñones conserven agua mediante la concentración de orina y la reducción de su volumen, estimulando la reabsorción de agua y sales. Recibe su nombre de esta importante función como regulador homeostático de fluidos. También tiene funciones en el cerebro y en los vasos sanguíneos.

Es una hormona pequeña (oligopéptido) constituida por nueve aminoácidos: NH₂-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂.

Las vasopresinas son hormonas péptidas producidas en el hipotálamo. La mayoría se almacenan en la parte posterior de la glándula pituitaria (neurohipófisis) con el fin de ser liberadas en la corriente sanguínea, siendo algunas de ellas liberadas incluso directamente en el cerebro. La vasopresina está en elevadas concentraciones en el *locus coeruleus* y en la sustancia negra, que son núcleos catecolaminérgicos.

La vasopresina es secretada desde la glándula pituitaria anterior en respuesta a la reducción del volumen de plasma o en respuesta al aumento de osmolaridad en el plasma. La angiotensina II estimula la secreción de vasopresina. La vasopresina que se extrae de la sangre periférica suele haber sido producido por la glándula pituitaria posterior, excepto en condiciones de un tumor generador de vasopresina.

Se sintetiza en el retículo endoplasmático, con una secuencia señal, y es procesada a través del aparato de Golgi. Luego, las vesículas que salen de Golgi, por transporte axonal, llegan hasta la terminal presináptica. Las vesículas que almacenan neurotransmisor o bien se destruyen o bien se reutilizan pero después de que vuelva a ser transportadas al soma. Los péptidos necesitan concentraciones de calcio más bajas para conseguir la liberación de los neurotransmisores.

Funciones

Actúa en los tubos colectores renales. Provoca un aumento de la reabsorción de agua (mayor expresión de canales de acuaporina en membranas). Este aumento de la reabsorción provocará:

- disminución de la osmolaridad plasmática,
- aumento del volumen sanguíneo, retorno venoso, volumen latido y por consecuencia aumento del gasto cardíaco (GC).

La vasopresina promueve la excreción de agua desde los riñones. Así pues, altas concentraciones de vasopresina provocan una mayor retención renal de agua, y se excretaría la cantidad justa para eliminar los productos de desecho. Es por esto que durante una deshidratación los niveles de vasopresina están altos: para así evitar perder más agua.

Actúa sobre el músculo liso vascular provocando una vasoconstricción (via IP3) y por ello un aumento de la resistencia vascular periférica (RVP).

Funciona como neurotransmisor. Las concentraciones de vasopresina son mucho más pequeñas que las de los péptidos convencionales, pero con efectos muy potentes. Posee efectos sobre las neuronas de los núcleos paraventriculares y supraópticos que sintetizan y segregan hormonas, y se conoce desde hace tiempo la existencia de fibras colaterales que controlan estas neuronas mediante retroalimentación negativa. La vasopresina inhibe las descargas del núcleo supraóptico y paraventricular.

Cuando se administra la vasopresina intracerebralmente se altera la presión sanguínea y actúa como agente antipirético y analgésico.

Ha sido implicada en la formación de memoria, incluyendo reflejos retrasados, imágenes, memoria a corto y largo plazo, aunque el mecanismo todavía no ha sido aclarado. Estos hallazgos resultan controvertidos.

Aunque no todos los estudios están de acuerdo, un estudio de 2006 sobre paros cardíacos aportó pruebas de la mayor efectividad de la vasopresina respecto a la epinefrina en casos de paro cardíaco asistólico.

El consumo de alcohol hace que esta hormona se inhiba y no se produzca la reabsorción del agua. Este agua es desechada por la orina, razón por la cual se acude tanto al servicio cuando se bebe alcohol.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica que interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo. Específicamente, reduce los niveles sanguíneos de calcio de tres formas: disminuye la absorción intestinal, incrementa el almacenamiento de Ca por los huesos e incrementa excreción de calcio a través de los riñones. La mayor parte de la calcitonina se produce en la glándula tiroides.

Hormona paratiroidea

La hormona Paratiroidea o Parathormona (PTH), es una hormona peptídica producida por las células de las glándulas Paratiroides. El principal estímulo para su secreción es la disminución de la calcemia (concentración sanguínea de Calcio).

Su principal función es estimular al Osteoclasto, célula encargada de la reabsorción ósea, esto es liberación de calcio del hueso aumentando la concentración del mismo en sangre. En el intestino estimula la síntesis de una proteína, la calbindina, que aumenta el transporte de calcio desde el intestino hacia la sangre. En los túbulos renales, no solo estimula la disminución de la excreción urinaria de Calcio sino que también aumenta la de fosfato. Otro efecto renal es la estimulación de la enzima 1 - a - hidroxilasa que convierte al 25 hidroxicolecalciferol en su forma activa, la Vitamina D o Calcitriol cuyos efectos también son hipercalcemiantes.

Gonadotrofina coriónica humana

Es una glucoproteína sintetizada en las células del sincitiotrofoblasto de la placenta, formada por dos cadenas una α y otra β . Aumenta en sangre y orina poco tiempo después de la implantación y sirve para pruebas de embarazo. Actualmente se la denomina HCG por la sigla de su nombre en inglés Human Chorionic Gonadotropin.

La HCG es la base histórica y actual del diagnóstico de embarazos, su diferenciación de los falsos embarazos que pueden constituirse en tumores así como de los cánceres de próstata, molahidatiforme (lleva al aborto) y cariocarcinoma (mal formaciones al feto y hay q impedir embarazos posteriores durante 3 años, ya que pueden afectarlo).

Uso ExtraMedicinal, en el caso de la HCG, es particularmente usada en el Varón después de Ciclos de Crecimiento a base de anabólicos, su presencia en la sangre determina el término del ciclo, por lo general, en el ámbito de el culturismo, se usa como reactivador de las funciones de gonado-producción de espermatozoides, y reactivación de la producción de estanozolol de procedencia natural (originado en los Testículos). Científicamente no comprobado que cumple esta función, pero estimula la activación de las gonadas indirectamente.

Insulina

La insulina (Latín insula, "isla") es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos. Es segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor inactivo (proinsulina), el cual pasa al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro.

Frederick Grant Banting, Charles Best, James Collip, y J.J.R. Macleod de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1922. El Doctor Banting recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir esta hormona.

Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los hidratos de carbono. Su déficit provoca la diabetes mellitus y su exceso provoca hiperinsulinismo con hipoglucemia.

La insulina es la hormona "anabólica" por excelencia; es decir, permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía, que luego por glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP (mononucleótido de adenosina trifosforilado) que usa el metabolismo como unidad de energía transportable para dichos procesos.

Mantiene la concentración de glucosa en nuestra sangre. Lo consigue porque cuando el nivel de glucosa es elevada el *páncreas* lo libera a la sangre. Su función es favorecer la absorción celular de la glucosa.

Es una de las 2 hormonas que produce el páncreas junto con el glucagón (al contrario de la insulina, cuando el nivel de glucosa disminuye es liberado a la sangre). La insulina se produce en el Páncreas en los "Islotes de Langerhans", mediante unas células llamadas Beta.

Una manera de detectar si las Células beta producen insulina, es haciendo una prueba, para ver si existe péptido C en sangre. El péptido C se libera a la sangre cuando las células Beta procesan la proinsulina, convirtiéndola en insulina. Cuando sólo entre un 10% y un 20% de las células Beta están en buen estado, comienzan a aparecer los síntomas de la diabetes, pasando primero por un estado previo denominado luna de miel, en el que el páncreas aún segrega algo de insulina.

Glucagón

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos que actúa en el metabolismo de los hidratos de carbono. Tiene un peso molecular de 3.485 daltons y fue descubierto en 1923 por Kimball and Murlin. Esta hormona es sintetizada por las células α del Páncreas (en lugares denominados islotes de Langerhans) .

Su estructura primaria es:

NH₂-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH

Es una hormona que eleva el nivel de glucosa en la sangre, al revés que la insulina que lo baja. Cuando el organismo requiere más azúcar en la sangre, las células alfa del páncreas elaboran glucagón. Este glucagón moviliza las reservas de glucosa presentes en el hígado en forma de glucógeno.

Aunque en los músculos hay reservas de glucógeno no son movilizadas por el glucagón. En caso de necesidad la hormona del estrés, adrenalina, si puede movilizar las reservas musculares.

Una de las consecuencias de la secreción de glucagón es la disminución de la fructosa-2,6-bisfosfato y el aumento de la gluconeogénesis

A veces se usa glucagón inyectable en los casos de choque insulínico. La inyección de glucagón ayuda a elevar el nivel de glucosa en la sangre. Las células reaccionan usando la insulina adicional para producir más energía de la cantidad de glucosa en la sangre.

Somatostatina

La somatostatina es una hormona proteica producida por las células delta del páncreas, en lugares denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glicemia, e inhibe la secreción de insulina y glucagón. La secreción de la somatostatina está regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos y de glucagón. Su déficit o su exceso provocan indirectamente trastornos en el metabolismo de los carbohidratos.

La somatostatina es también secretada por el hipotálamo y otras zonas del sistema nervioso central (región paraventricular anterior, capa externa de la eminencia media, órgano subcomisural, glándula pineal). Esta hormona inhibe la síntesis y/o secreción de la hormona del crecimiento (GH, STH o Somatotropina) por parte de la adenohipófisis o hipófisis anterior. También inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, bloqueando la respuesta de la hormona estimulante del tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina o TRH.

La somatostatina no sólo es secretada a nivel hipotalámico y pancreático sino que además es secretada endócrinamente en la mucosa gastrointestinal; por otra parte se le ha encontrado como neurotransmisor en el sistema nervioso central.
