

BIOQUÍMICA MÉDICA INTEGRATIVA

DEL METABOLISMO AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Juan Alberto Viteri Rodríguez
Miriam Patricia Razo Romero
Karina Aracely Pilicita Tipán
Jorge Enrique Viteri Rodríguez

ISBN: 978-9907-818-57-4





BIOQUÍMICA MÉDICA INTEGRATIVA

Del metabolismo al diagnóstico clínico

Autores:

Juan Alberto Viteri Rodríguez

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Correo electrónico institucional: juan.viteri@upec.edu.ec

Filiación institucional: Universidad Politécnica Estatal del Carchi

Nombres y apellidos completos: Miriam Patricia Razo Romero

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2791-5150>

Correo electrónico institucional: miriam.razo@upec.edu.ec

Filiación institucional: Universidad Politécnica Estatal del Carchi

Nombres y apellidos completos: Karina Aracely Pilicita Tipán

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7172-2416>

Correo electrónico institucional: karina.pilicita@upec.edu.ec

Filiación institucional: Universidad Politécnica Estatal del Carchi

Nombres y apellidos completos: Jorge Enrique Viteri Rodríguez

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6844-7756>

Correo electrónico institucional: cmvitmed.ec@gmail.com

Filiación institucional: VITMED Centro de Especialidades Médicas

Editorial “ACACFESA SAS”

La presente obra fue revisada por 2 pares académicos externos ciegos conforme al proceso editorial de ACACFESA SAS.

Los rigurosos procedimientos editoriales de ACACFESA SAS garantizan la selección de manuscritos por sus aportes significativos al conocimiento y cualidades científicas.

Editorial: ACACFESA SAS.

Sello editorial: 978-9907-818

Teléfono: (+593) 998955446

Web: <https://acacfesa.com/editorial/index.php/1>

ISBN: 978-9907-818-57-4

Doi: <https://doi.org/10.70577/0kj60k87/ACACFESA.EDITORIAL>

Año: Septiembre 2026

Aviso Legal

El contenido de esta obra, que incluye ilustraciones, textos, tablas, gráficos, cuadros y referencias bibliográficas, es responsabilidad única del autor o autores. Lo que se ha dicho, los criterios y los datos no reflejan necesariamente la posición institucional ni el pensamiento de la Editorial ACACFESA SAS.

Derechos de Autor ©

Este documento se publica conforme los términos y condiciones de la EDITORIAL ACACFESA SAS

Esta obra está bajo una licencia internacional



Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0

La "Editorial ACACFESA SAS " y todos sus autores tienen la propiedad única de los derechos de autor y de propiedad intelectual e industrial relacionados con el contenido de esta publicación. La reproducción total o parcial de esta obra, su almacenamiento en sistemas informáticos, su tratamiento digital y cualquier tipo de distribución, transmisión o comunicación pública por medios electrónicos, ópticos, mecánicos, químicos, fotográficos o de grabación están prohibidos. Esto se encuentra bajo las sanciones que establece la legislación vigente a menos que se cuente con la autorización previa y por escrito de los titulares del copyright.

Queda excluido únicamente el uso con fines académicos o de investigación científica, siempre que no busque objetivos comerciales y se ejecute sin remuneración, debiendo mencionarse en todo momento a la fuente editorial correspondiente. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en los diferentes capítulos, las cuales no necesariamente representan el punto de vista institucional de la editorial.

Constancia de Arbitraje

La Editorial ACACFESA SAS, certifica que este libro es el resultado de un estudio llevado a cabo por los autores, el cual fue evaluado por jurados expertos bajo el sistema de Pares Externos, tanto en contenido como en forma. Asimismo, se llevó a cabo un análisis del método de investigación, paradigma y enfoque; a partir de la matriz epistémica adoptada por los autores, utilizando las normas APA, Séptima Edición y el proceso de antiplagio en línea turniting para asegurar que la obra fuera científica.

Revisor par externo 1

Lema Balla Juan Carlos

Revisor par externo 2

Alexandra Catalina Almeida López

PRÓLOGO

La bioquímica médica es el nexo esencial entre las disciplinas científicas fundamentales y la práctica en la clínica. A lo largo de numerosos años, la forma en que se enseña suele limitarse, en muchos currículos, simplemente a una serie de reacciones químicas y nombres de sustancias que los alumnos recuerdan para superar un examen y, desafortunadamente, olvidan poco después. Tal enfoque, además de generar desánimo en quienes comienzan en el ámbito de la salud, ha fomentado una alarmante desconexión entre el saber molecular y su aplicación en el diagnóstico, el tratamiento y la comprensión profunda de la enfermedad.

El libro que tiene en sus manos surge de una perspectiva diferente: la bioquímica médica no es solo un ejercicio memorístico sin sentido, sino un sistema conceptual dinámico, bien integrado y extremadamente relevante para la práctica clínica diaria. Siempre que un médico analiza un resultado de laboratorio, receta un medicamento, revisa la condición nutricional de un paciente o entiende la fisiopatología de una enfermedad, está aplicando, ya sea de manera consciente o inconsciente, los fundamentos de la bioquímica. Por tanto, el reto educativo no radica en simplificar la complejidad de esta disciplina, sino en presentarla de tal manera que su lógica interna y su relación con la clínica sean claras y evidentes.

El texto aborda la bioquímica médica desde una visión integradora que vincula la estructura molecular con su función fisiológica, el metabolismo con la patología y los mecanismos bioquímicos con las herramientas de diagnóstico. Los autores han estructurado el contenido en cuatro grandes secciones que se desarrollan como una historia lógica: los principios de la bioquímica celular y el equilibrio de líquidos y ácido-base; la hemoglobina y el sistema de coagulación como ejemplos claves de proteínas funcionales; las vitaminas y minerales como nutrientes fundamentales para la actividad enzimática; y los procesos bioenergéticos que sustentan la vida celular.

Cada uno de los capítulos incluye correlaciones clínicas que demuestran la aplicación directa de los principios bioquímicos en el diagnóstico y la gestión de enfermedades: la interpretación de una gasometría arterial, el uso de biomarcadores enzimáticos en el infarto o pancreatitis, la comprensión de la cinética enzimática para la creación de medicamentos o el balance energético en la nutrición clínica. La orientación no es un simple añadido, sino el eje

central de toda la obra, con el objetivo de que tanto el estudiante como el profesional de la salud no solo adquieran conocimiento, sino que también desarrollen una forma de razonamiento fisiopatológica.

La Universidad Politécnica Estatal del Carchi (UPEC), al poner a disposición este texto, reafirma su dedicación a la formación de profesionales de la salud que cuenten con una base científica sólida y una visión humanista de la medicina. La bioquímica no es un objetivo en sí misma; es una herramienta para entender al ser humano en su totalidad, para interpretar sus síntomas y signos, para tomar decisiones terapéuticas informadas y, en última instancia, para aliviar el dolor. Este libro busca contribuir a esa misión, ofreciendo un recurso educativo que acompañe a estudiantes y profesionales en su proceso de aprendizaje continuo.

Los Autores

Tulcán, 2026

INTRODUCCIÓN

La bioquímica médica constituye el puente fundamental entre las ciencias básicas y la práctica clínica, ofreciendo el lenguaje molecular que explica la transición entre la salud y la enfermedad. Sin embargo, durante décadas, su enseñanza se ha limitado con frecuencia a la memorización de reacciones químicas aisladas y nombres de compuestos, generando en los estudiantes una desconexión entre el saber molecular y su aplicación en el diagnóstico, el tratamiento y la comprensión profunda de la fisiopatología. Este libro surge de una premisa diferente: la bioquímica médica no es un ejercicio memorístico sin sentido, sino un sistema conceptual dinámico, bien integrado y extremadamente relevante para la práctica clínica diaria.

La obra se estructura en seis capítulos que siguen una progresión lógica y pedagógica, desde los fundamentos físico-químicos del medio interno hasta los sistemas de transporte y defensa más complejos del organismo. El primer capítulo sienta las bases del agua, los electrolitos y el equilibrio ácido-base, estableciendo el escenario donde transcurren todos los procesos metabólicos. A continuación, se aborda la catálisis biológica y la bioenergética, explorando el mundo de las enzimas, la cinética enzimática, la generación de ATP y los fundamentos termodinámicos de la nutrición. El tercer capítulo está dedicado a las vitaminas y los minerales, nutrientes esenciales que actúan como cofactores y reguladores del metabolismo. Los capítulos cuarto y quinto se centran en la hemoglobina, desde su estructura y síntesis hasta su función en el transporte de oxígeno y las alteraciones patológicas que afectan a este sistema. Finalmente, el sexto capítulo aborda la hemostasia y la coagulación sanguínea, un sistema de defensa vascular que integra plaquetas, factores plasmáticos y mecanismos de regulación.

Cada capítulo incorpora correlaciones clínicas que demuestran la aplicación directa de los principios bioquímicos en el diagnóstico y manejo de enfermedades: desde la interpretación de una gasometría arterial y el uso de biomarcadores enzimáticos en el infarto o la pancreatitis, hasta la comprensión de la cinética enzimática para el diseño de fármacos y el balance energético en la nutrición clínica. La orientación clínica no es un añadido, sino el eje central de toda la obra, con el objetivo de que el lector no solo adquiera conocimiento, sino que también desarrolle un razonamiento fisiopatológico fundamentado.

El texto incluye numerosas tablas, figuras y recuadros de aplicación clínica que facilitan la comprensión y la retención de los conceptos. Además, se ha prestado especial atención a la actualización bibliográfica, incorporando referencias de los últimos años que reflejan los avances en metabolómica, proteómica, terapia génica y farmacología molecular. El glosario final y el índice analítico permiten una consulta rápida y eficiente, convirtiendo esta obra en una herramienta de referencia tanto para el estudio como para la práctica profesional.

La Universidad Politécnica Estatal del Carchi (UPEC), al poner a disposición este texto, reafirma su compromiso con la formación de profesionales de la salud que cuenten con una base científica sólida y una visión humanista de la medicina. La bioquímica no es un fin en sí misma; es una herramienta para entender al ser humano en su totalidad, para interpretar sus síntomas y signos, para tomar decisiones terapéuticas informadas y, en última instancia, para aliviar el dolor. Este libro busca contribuir a esa misión, ofreciendo un recurso educativo que acompañe a estudiantes y profesionales en su proceso de aprendizaje continuo.

Los Autores

Tulcán, 2026

ÍNDICE DE CONTENIDO

PRÓLOGO.....	v
INTRODUCCIÓN.....	vii
ÍNDICE DE CONTENIDO	ix
LISTA DE TABLAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvii
CAPÍTULO 1. FUNDAMENTOS DEL MEDIO INTERNO: AGUA, ELECTROLITOS Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE	1
1.1. Fundamentos Conceptuales de la Bioquímica Médica	1
1.2. Naturaleza y alcance de la bioquímica.....	3
1.3. Fundamentos de la Bioquímica	4
1.3.1. Fundamentos celulares	5
1.3.2. Fundamentos químicos	6
1.3.3. Fundamentos físicos	9
1.4. Agua y Electrolitos en el Organismo.....	10
1.4.1. Ionización del agua.....	12
1.4.2. Ingesta diaria de agua	12
1.4.3. Pérdida diaria de agua corporal	13
1.4.4. Distribución del líquido corporal	14
1.4.5. Composición del líquido extracelular e intracelular.....	15
1.4.6. Transporte de sustancias a través de las membranas.....	16
1.4.7. Ósmosis y tonicidad	17
1.4.8. Sodio (Na^+).....	18
1.4.9. Potasio (K^+).....	18
1.4.10. Cloruro (Cl^-).....	19

1.4.11.	Alteraciones de los electrolitos: un enfoque clínico.....	20
1.5.	Equilibrio Ácido-Base y Regulación del pH.....	20
1.5.1.	El concepto de pH	22
1.5.2.	Ácidos y bases débiles	22
1.5.3.	Ecuación de Henderson-Hasselbalch.....	23
1.5.4.	Producción de ácidos en el organismo.....	23
1.5.5.	Tampones del líquido extracelular	24
1.5.6.	Tampones del líquido intracelular.....	24
1.5.7.	Mecanismos renales en el equilibrio ácido-base	24
1.5.8.	Alteraciones ácido-base.....	25
1.6.	Integración Clínica y Actualización Conceptual	27
CAPÍTULO 2. CATÁLISIS BIOLÓGICA Y BIOENERGÉTICA: ENZIMAS, CINÉTICA Y METABOLISMO ENERGÉTICO.....		29
2.1.	Catálisis Biológica.....	29
2.1.1.	Perspectiva histórica: del vitalismo a la enzimología molecular.....	30
2.1.2.	Naturaleza química de las enzimas y concepto de sitio activo	30
2.1.3.	Especificidad catalítica y conformación tridimensional	32
2.1.4.	Nomenclatura IUBMB: las seis clases de enzimas y su actualización.....	34
2.2.	Enzimas Séricas y Diagnóstico.....	35
2.2.1.	Aminotransferasas ALT y AST: marcadores hepatocelulares	37
2.2.2.	Lipasa y amilasa en el diagnóstico de pancreatitis aguda	38
2.2.3.	Otros biomarcadores enzimáticos de relevancia diagnóstica.....	39
2.3.	Mecanismos de Acción Enzimática.....	41
2.3.1.	Las cuatro estrategias catalíticas fundamentales	42
2.3.2.	El modelo de ajuste inducido y la plasticidad conformacional	43
2.3.3.	Inhibición enzimática y diseño racional de fármacos.....	44

2.4.	Cinética Enzimática y Regulación	45
2.4.1.	La ecuación de Michaelis-Menten: fundamentos, derivación e interpretación.....	45
2.4.2.	Regulación alostérica: el "termostato molecular" del metabolismo.....	46
2.4.3.	Modificación covalente reversible: fosforilación y cascadas de señalización	47
2.5.	Termodinámica y Nutrición	48
2.5.1.	Energía libre de Gibbs: principios y aplicación al metabolismo	48
2.5.2.	El ATP: estructura, función y regeneración.....	49
2.5.3.	Valores energéticos nutricionales: bases bioquímicas y relevancia clínica	50
2.5.4.	Calorimetría e integración clínica del metabolismo energético	53
CAPÍTULO 3. MICRONUTRIENTES ESENCIALES: VITAMINAS Y MINERALES EN LA FUNCIÓN METABÓLICA.....		55
3.1.	Vitaminas: los compuestos esenciales de la vida.....	55
3.2.	Vitaminas Liposolubles.....	59
3.2.1.	Vitamina A (Retinol)	60
3.2.2.	Vitamina D (Calciferol)	62
3.2.3.	Vitamina E (Tocoferoles)	63
3.2.4.	Vitamina K (Filoquinona y Menaquinona).....	64
3.3.	Vitaminas Hidrosolubles	65
3.3.1.	Vitamina C (Ácido Ascórbico).....	67
3.3.2.	Vitamina B ₁ (Tiamina).....	68
3.3.3.	Vitamina B ₂ (Riboflavina)	69
3.3.4.	Vitamina B ₃ (Niacina).....	69
3.3.5.	Vitamina B ₅ (Ácido Pantoténico).....	70
3.3.6.	Vitamina B ₆ (Piridoxina)	70
3.3.7.	Vitamina B ₇ /B ₈ (Biotina).....	71
3.3.8.	Vitamina B ₉ (Ácido Fólico)	72

3.3.9.	Vitamina B ₁₂ (Cobalamina).....	72
3.4.	Minerales: elementos constructores y reguladores	74
3.4.1.	Calcio (Ca).....	76
3.4.2.	Fósforo (P)	76
3.4.3.	Magnesio (Mg)	77
3.4.4.	Hierro (Fe)	77
3.4.5.	Zinc (Zn).....	79
3.4.6.	Yodo (I).....	79
3.4.7.	Selenio (Se).....	80
3.5.	Recomendaciones: ingestas diarias y contexto global.....	81
3.5.1.	Radicales libres y nutrientes antioxidantes.....	83
CAPÍTULO 4. SISTEMAS DE TRANSPORTE Y DEFENSA: HEMOGLOBINA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA.....		86
4.1.	Síntesis de hemoglobina y del grupo hemo	86
4.2.	Hemoglobina y hierro	90
4.3.	Propiedades alostéricas de las hemoglobinas.....	93
4.4.	Las globinas	96
4.4.1.	Mioglobina.....	97
4.4.2.	Neuroglobina y citoglobina.....	99
CAPÍTULO 5 . FISIOLÓGÍA DEL TRANSPORTE DE OXÍGENO Y ALTERACIONES DE LA HEMOGLOBINA		100
5.1.	Transporte de oxígeno y papel esencial de la hemoglobina en la perfusión tisular.....	100
5.2.	Unión cooperativa del oxígeno y la curva de disociación.....	103
5.3.	Transporte de CO ₂ y H ⁺ : Efectos Bohr y Haldane	107
5.3.1.	El efecto Bohr.....	109
5.3.2.	El efecto Haldane	110

5.3.3.	Integración fisiológica de los efectos Bohr y Haldane	111
5.4.	El papel del 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG)	112
5.5.	Alteraciones patológicas de la hemoglobina y la oxigenación de los tejidos	116
5.5.1.	Carboxihemoglobina (HbCO)	117
5.5.2.	Metahemoglobina y hemoglobina M.....	118
5.5.3.	Sulfohemoglobina	119
5.5.4.	Hemoglobina S (anemia falciforme)	119
5.5.5.	Talasemias	120
5.5.6.	Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c})	121
5.5.7.	Mioglobinuria.....	122
5.5.8.	Alteraciones en la difusión de oxígeno	122
5.6.	Degradación del hemo a bilirrubina	123
CAPÍTULO 6. Hemostasia y Coagulación Sanguínea		127
6.1.	Fundamentos de la Hemostasia: Componentes Celulares y Vasculares	127
6.1.1.	El endotelio vascular y sus propiedades antitrombóticas.....	129
6.1.2.	Plaquetas: hemostasia primaria	129
6.1.3.	Factores plasmáticos de la coagulación	130
6.2.	Cascada de Coagulación y Papel de la Vitamina K	132
6.2.1.	Vía intrínseca, vía extrínseca y vía común	133
6.2.2.	Vitamina K: γ -carboxilación y papel en la coagulación	134
6.2.3.	Etapas secuenciales de la coagulación: iniciación, amplificación y propagación.....	136
6.2.4.	Aplicación clínica: antagonistas de la vitamina K y monitorización del INR	136
6.3.	Regulación de la Coagulación: Inhibidores Naturales.....	137
6.3.1.	Antitrombina (antiguamente antitrombina III).....	138
6.3.2.	Sistema de la proteína C y la proteína S	139
6.3.3.	Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).....	140

6.3.4.	Otros inhibidores plasmáticos y mecanismos físicos	141
6.4.	Fibrinólisis: Degradación del Coágulo	143
6.4.1.	El sistema plasminógeno-plasmina	144
6.4.2.	Activadores del plasminógeno: tPA y uPA	144
6.4.3.	Productos de degradación de la fibrina y D-dímero.....	145
6.4.4.	Inhibición de la fibrinólisis: PAI-1, α_2 -antiplasmina y TAFI	146
6.4.5.	Mecanismo de activación localizada de la fibrinólisis	146
6.4.6.	Agentes trombolíticos y aplicaciones clínicas	147
6.5.	Integración Clínica: Trastornos Hemorrágicos y Trombóticos.....	148
6.5.1.	Trastornos hemorrágicos (diátesis hemorrágica).....	150
6.5.2.	Trastornos trombóticos (trombofilias).....	153
6.5.3.	Fármacos anticoagulantes, antiagregantes y trombolíticos	155
6.5.4.	Integración fisiopatológica y enfoque terapéutico	156
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....		158

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	<i>Funciones y Relevancia Clínica de los Orgánulos Celulares.....</i>	6
Tabla 2	<i>Características y Ejemplos Biológicos de las Interacciones Químicas Fundamentales.....</i>	7
Tabla 3	<i>Consideraciones Clínicas para la Ingesta de Agua según Situación Fisiológica o Patológica..</i>	13
Tabla 4	<i>Composición Iónica Comparativa del Líquido Extracelular e Intracelular</i>	15
Tabla 5	<i>Valores de Referencia, Función y Comentario Clínico de los Electrolitos Séricos Principales .</i>	19
Tabla 6	<i>Características Diferenciales de los Trastornos Ácido-Base Primarios.....</i>	26
Tabla 7	<i>Preguntas Guía y Aplicación Clínica de los Temas Bioquímicos Fundamentales</i>	27
Tabla 8	<i>Clasificación de las Enzimas según la IUBMB: Seis Clases Principales.....</i>	34
Tabla 9	<i>Principales Marcadores Enzimáticos de Uso Clínico.....</i>	36
Tabla 10	<i>Valores Energéticos de Macronutrientes (Factores de Atwater) y Características Metabólicas</i>	51
Tabla 11	<i>Guía Maestra de Vitaminas: Función, Fuentes y Déficit.....</i>	57
Tabla 12	<i>Vitaminas Liposolubles: Características Diferenciales y Relevancia Clínica</i>	59
Tabla 13	<i>Vitaminas Hidrosolubles: Funciones, Fuentes y Déficit.....</i>	65
Tabla 14	<i>Minerales Esenciales: Funciones, Fuentes y Déficit.....</i>	75
Tabla 15	<i>Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de Micronutrientes por Etapa de la Vida.....</i>	81
Tabla 16	<i>Nutrientes Antioxidantes: Fuentes y Mecanismos de Acción</i>	83
Tabla 17	<i>Porfirias: Enzimas Afectadas, Manifestaciones Clínicas y Factores Desencadenantes</i>	88
Tabla 18	<i>Comparación Estructural y Funcional entre Hemoglobina y Mioglobina</i>	92
Tabla 19	<i>Composición de Subunidades de las Principales Hemoglobinas.....</i>	93
Tabla 20	<i>Globinas Humanas: Estructura, Distribución y Función.....</i>	96
Tabla 21	<i>Variables del Transporte de Oxígeno y Condiciones Clínicas Asociadas</i>	102
Tabla 22	<i>Factores que Modifican la Afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno</i>	106
Tabla 23	<i>Comparación de los Efectos Bohr y Haldane</i>	110

Tabla 24	<i>Condiciones Clínicas Asociadas a Niveles Alterados de 2,3-BPG.....</i>	114
Tabla 25	<i>Alteraciones Patológicas de la Hemoglobina: Mecanismos y Manifestaciones Clínicas</i>	116
Tabla 26	<i>Clasificación de las Ictericias según el Tipo de Bilirrubina Elevada</i>	125
Tabla 27	<i>Factores de Coagulación: Nomenclatura, Función y Dependencia de Vitamina K.....</i>	131
Tabla 28	<i>Factores Dependientes de Vitamina K: Funciones y Consecuencias de la Deficiencia</i>	135
Tabla 29	<i>Inhibidores Naturales de la Coagulación: Mecanismos y Relevancia Clínica.....</i>	142
Tabla 30	<i>Agentes Trombolíticos: Mecanismo, Administración e Indicaciones Clínicas.....</i>	148
Tabla 31	<i>Trastornos Hemorrágicos: Defecto, Diagnóstico y Tratamiento</i>	152
Tabla 32	<i>Fármacos Anticoagulantes, Antiagregantes y Trombolíticos</i>	155

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Niveles de organización en el análisis bioquímico.....	4
Figura 2 Compartimentos líquidos corporales y proporciones aproximadas	11
Figura 3 Mecanismos de transporte a través de la membrana celular.....	16
Figura 4 Efecto de la tonicidad de las soluciones sobre el volumen celular	17
Figura 5 Participación coordinada de tampones, pulmón y riñón en el equilibrio ácido-base.....	21
Figura 6 Modelos de especificidad enzima-sustrato: llave-cerradura y ajuste inducido	33
Figura 7 Evolución temporal de los marcadores enzimáticos y cardiacos tras un infarto agudo de miocardio.....	40
Figura 8 Clasificación de las vitaminas según su solubilidad	56
Figura 9 Estructura química del retinol (Vitamina A).....	61
Figura 10 Estructura química del calciferol (Vitamina D).....	62
Figura 11 Estructura de la cobalamina (Vitamina B ₁₂)	73
Figura 12 Biodisponibilidad del hierro: origen animal vs. Vegetal.....	78
Figura 13 Prevalencia global de ingesta inadecuada de micronutrientes	82
Figura 14 Vía de síntesis del hemo: compartimentalización y puntos de regulación	87
Figura 15 Estructura cuaternaria de la hemoglobina	91
Figura 16 Curva de disociación de la oxihemoglobina y factores moduladores	94
Figura 17 Estructura tridimensional de la mioglobina.....	97
Figura 18 Transporte de oxígeno: desde el pulmón hasta la mitocondria	101
Figura 19 Curva de disociación de la oxihemoglobina y sus desplazamientos	104
Figura 20 Intercambio dinámico de gases: pulmón y tejidos periféricos	108
Figura 21 Desviación de Rapoport-Luebering: síntesis y regulación del 2,3-BPG.....	112
Figura 22 Catabolismo del hemo: desde la hemoglobina hasta la excreción.....	124
Figura 23 Rotura vascular y formación del tapón hemostático	128

Figura 24 <i>Cascada de coagulación: vías intrínseca, extrínseca y común.....</i>	133
Figura 25 <i>Inhibidores naturales de la coagulación: puntos de acción.....</i>	138
Figura 26 <i>Sistema de la fibrinólisis: activación, degradación de fibrina e inhibición</i>	143
Figura 27 <i>Equilibrio hemostático y puntos de acción de fármacos</i>	149

CAPÍTULO 1.

FUNDAMENTOS DEL MEDIO INTERNO: AGUA, ELECTROLITOS Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La comprensión integral de la fisiología humana exige, como punto de partida inexcusable, el dominio de los principios físico-químicos que gobiernan el medio interno. Este capítulo inaugural sienta las bases conceptuales de la bioquímica médica, explorando la naturaleza del agua como solvente universal, la distribución de los electrolitos en los compartimentos corporales y las leyes termodinámicas que rigen el transporte de solutos a través de las membranas. Asimismo, se analiza en profundidad el delicado equilibrio ácido-base, cuyas alteraciones constituyen algunas de las emergencias clínicas más frecuentes y de mayor impacto pronóstico en la práctica hospitalaria. Comprender este escenario molecular es el primer paso para interpretar la fisiopatología y fundamentar el razonamiento diagnóstico.

1.1. Fundamentos Conceptuales de la Bioquímica Médica

La bioquímica médica, a diferencia de la bioquímica general o clínica, integra los conocimientos de la química biológica con la fisiopatología y el diagnóstico, situándose como un puente entre las ciencias básicas y la práctica asistencial. Constituye, por tanto, la disciplina que estudia los procesos moleculares que sustentan la vida y explican la transición entre el estado fisiológico y la enfermedad. Su objeto no se limita a describir la composición química de los organismos, sino que busca comprender cómo las estructuras moleculares se organizan en sistemas dinámicos. Estos sistemas son capaces de mantener la homeostasis, responder a estímulos del entorno y adaptarse a condiciones cambiantes (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021).

Históricamente, la biología y la química se desarrollaron como disciplinas independientes, bajo la influencia del vitalismo, que postulaba que las sustancias de los seres vivos poseían una "fuerza vital" inaccesible para la química convencional. Este paradigma comenzó a desmoronarse en 1828, cuando Friedrich Wöhler logró sintetizar urea, un compuesto orgánico a partir de cianato de amonio, una sustancia inorgánica, demostrando que los compuestos biológicos obedecen a las mismas leyes químicas que la materia no viva. Este hito marcó el inicio de la integración entre química y biología, fundamento sobre el cual se construye la bioquímica moderna.

En el contexto de la medicina actual, este enfoque integrador permite comprender fenómenos fisiopatológicos complejos desde una base molecular, desde cómo una mutación puntual puede alterar la estructura y función de una enzima, hasta cómo disfunciones en proteínas de membrana modifican gradientes iónicos con consecuencias clínicas graves, o cómo las alteraciones en la ventilación alveolar impactan de manera directa el equilibrio ácido-base y el pH sanguíneo (Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2023).

En la práctica clínica actual, la bioquímica sirve como la unión indispensable entre la fisiología básica, la patología y la medicina de precisión. Los exámenes de laboratorio rutinarios y especializados, la examinación meticulosa de los electrolitos séricos, el estudio detallado del equilibrio ácido-base mediante gasometrías, la valoración exhaustiva del estado nutricional, la monitorización del daño renal a través de la creatinina y del daño hepático mediante las transaminasas, e incluso la farmacogenómica —rama que estudia cómo las variantes genéticas condicionan la respuesta a los fármacos— dependen intrínsecamente de conceptos bioquímicos sólidos (Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2023).

Respecto a lo anterior, se explica de manera contundente por qué la bioquímica ya no se enseña en las carreras de ciencias de la salud como una lista aislada y tediosa de reacciones y fórmulas para memorizar, sino como una disciplina integradora, viva y palpitante, que ayuda al profesional a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas que salvan vidas a diario (Aldea et al., 2023; Gillette et al., 2024; Lin et al., 2024; Mani et al., 2025).

Además, la bioquímica moderna no existe en el vacío; convive y se nutre de disciplinas de rápido crecimiento tecnológico como la biología molecular, la metabolómica (estudio global de los perfiles de metabolitos en muestras biológicas), la proteómica (análisis a gran escala de las proteínas y sus modificaciones) y la bioinformática (aplicación de herramientas computacionales para el manejo y análisis de datos biológicos). Estas áreas han permitido, por ejemplo, identificar biomarcadores tempranos de enfermedades oncológicas o metabólicas mediante la detección de metabolitos específicos en sangre u orina, antes incluso de que aparezcan los síntomas clínicos.

La integración de estas disciplinas ha ampliado exponencialmente la capacidad de la ciencia para estudiar redes metabólicas completas en tiempo real y relacionar cambios moleculares microscópicos con fenotipos clínicos macroscópicos. El estudiante de ciencias de la salud y el profesional médico necesitan, por tanto, dominar tanto los principios clásicos e inmutables de la

termodinámica y la cinética, como su aplicación en la investigación de frontera y en la atención directa al paciente (Kennelly et al., 2022; Lieberman & Peet, 2023; Nelson & Cox, 2021).

Idea Clave

La bioquímica médica no explica solo "qué moléculas hay" en un organismo, sino "cómo interactúan" en el espacio y el tiempo, "cómo se regulan" ante los cambios del entorno y, lo más importante para el médico, "qué ocurre cuando el equilibrio se rompe" dando lugar a la patología (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021).

1.2. Naturaleza y alcance de la bioquímica

El lenguaje bioquímico aparece de manera constante e ineludible en la historia clínica, en los reportes de laboratorio y en la planificación terapéutica. Valores cotidianos como la glucosa en ayunas, la creatinina sérica, el sodio, el potasio, el cloruro, el lactato, la albúmina o el bicarbonato adquieren pleno sentido clínico únicamente cuando el profesional comprende su origen metabólico, sus mecanismos de regulación fisiológica y su relación dinámica con el medio interno del paciente (Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2023).

La interpretación clínica jamás debe ser mecánica; depende absolutamente del contexto del paciente. Por ejemplo, una hiponatremia (sodio plasmático bajo) no siempre indica una pérdida real de sodio. En la práctica clínica, lo más frecuente es que exista un exceso de agua corporal que diluye el sodio presente, más que una disminución absoluta de este. Tratar esta condición administrando simplemente sodio, sin comprender la fisiología subyacente, puede resultar fatal.

Del mismo modo, una acidosis metabólica severa no constituye una enfermedad en sí misma que deba tratarse ciegamente con bicarbonato; es la manifestación bioquímica de un desequilibrio más profundo, como una hipoperfusión tisular (shock), una falla renal aguda, una pérdida masiva de bases por diarrea o una cetoacidosis diabética. La bioquímica ofrece al clínico el marco conceptual riguroso para distinguir entre la causa raíz, el mecanismo fisiopatológico y la consecuencia observable (Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2023).

En síntesis, el dominio de la bioquímica médica:

- Permite interpretar los resultados de laboratorio mediante un razonamiento fisiopatológico fundamentado, superando la simple comparación con valores de referencia.
- Facilita la integración de signos y síntomas clínicos con procesos moleculares y celulares subyacentes, aportando coherencia mecanística a la comprensión de la enfermedad.

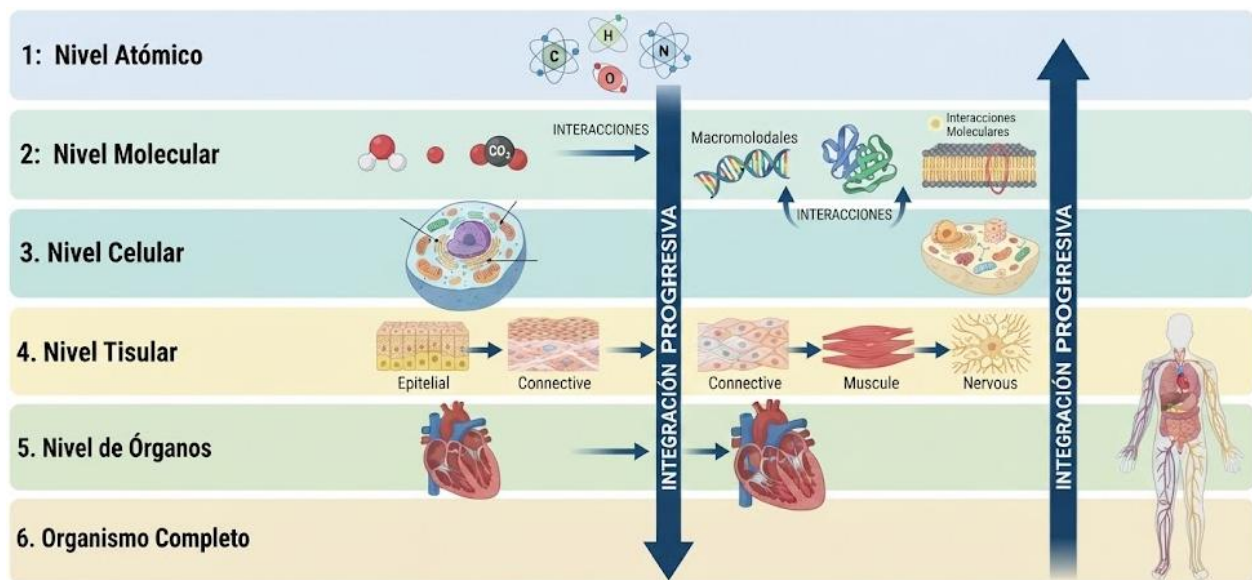
- Favorece la comprensión de la farmacocinética y la farmacodinamia, así como de la acción de las hormonas y el impacto metabólico de los nutrientes.
- Sustenta la medicina basada en la evidencia y el uso de biomarcadores en la práctica clínica, promoviendo un enfoque preventivo, predictivo y personalizado.

1.3. Fundamentos de la Bioquímica

Para comprender la complejidad del cuerpo humano, los fundamentos de la bioquímica pueden ordenarse pedagógicamente en tres planos complementarios e interconectados: el plano celular, escenario donde ocurren los procesos; el plano químico, que define la naturaleza íntima de los compuestos y la fuerza de sus enlaces; y el plano físico, que gobierna el movimiento de la materia y el intercambio de energía. Estudiar estos planos por separado es una herramienta útil para el aprendizaje inicial, pero es vital recordar que, en el organismo vivo, los tres niveles funcionan simultáneamente como un sistema único e indivisible (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021). La Figura 1 presenta los niveles de organización en el análisis bioquímico, evidenciando cómo la complejidad biológica emerge de la integración jerárquica de interacciones moleculares altamente específicas.

Figura 1

Niveles de organización en el análisis bioquímico



Nota. La figura ilustra la progresión desde átomos y moléculas hasta células, tejidos, órganos y el organismo completo. La complejidad biológica surge de la integración jerárquica de interacciones moleculares altamente específicas. Adaptado de Nelson & Cox (2021) y Kennelly et al. (2022).

1.3.1. Fundamentos celulares

La célula constituye la unidad estructural, funcional y genética fundamental de la vida (Devlin, 2017; Nelson & Cox, 2015). Desde una perspectiva estrictamente bioquímica, cada célula humana no es una caja cerrada, sino un sistema termodinámicamente abierto y dinámico que intercambia continuamente agua, iones, gases respiratorios, nutrientes, productos de desecho y señales químicas con su entorno inmediato. La membrana plasmática —una bicapa lipídica fluida con proteínas incrustadas y carbohidratos de reconocimiento— funciona simultáneamente como una barrera selectiva y como una plataforma de comunicación altamente sofisticada. Gracias a la selectividad de esta membrana, impulsada por bombas que consumen energía, la célula mantiene gradientes de concentración iónica, un potencial eléctrico de reposo vital para la excitabilidad, y una distribución desigual y controlada de metabolitos (Bar-Peled & Kory, 2022; Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021).

En la célula, la compartimentalización metabólica es un principio organizativo clave que permite la coexistencia eficiente de rutas bioquímicas potencialmente incompatibles. El núcleo regula la expresión génica; las mitocondrias concentran la producción de ATP mediante la fosforilación oxidativa; el retículo endoplasmático coordina la síntesis y el control de calidad de proteínas y lípidos; el aparato de Golgi modifica y distribuye macromoléculas; los lisosomas degradan y reciclan componentes celulares; y el citoesqueleto sostiene la organización, el transporte y la división celular. Esta organización espacial evita interferencias entre procesos opuestos, como la lipogénesis y la β -oxidación, y optimiza la eficiencia termodinámica del metabolismo (De Pasquale et al., 2022; He et al., 2025; Sak et al., 2024; Zong et al., 2024).

Desde una perspectiva clínica y patológica, la lesión celular y el desarrollo de enfermedad se originan cuando se pierde la capacidad de sostener funciones críticas: producción de ATP mitocondrial, integridad de la membrana, homeostasis del calcio, equilibrio redox y síntesis proteica. Agresores como la isquemia, la hipoxia, los tóxicos, las alteraciones osmóticas y el estrés oxidativo pueden desestabilizar rápidamente este equilibrio. En consecuencia, numerosas

enfermedades crónicas se inician a partir de una incapacidad celular para mantener la homeostasis frente a condiciones de estrés.

La Tabla 1 sintetiza las funciones de los principales orgánulos celulares y su implicación fisiopatológica directa en enfermedades de alta prevalencia.

Tabla 1

Funciones y Relevancia Clínica de los Orgánulos Celulares

Orgánulo	Función principal	Relevancia médica y patológica
Membrana plasmática	Barrera selectiva, transporte activo/pasivo y transducción de señalización.	Alteraciones genéticas o adquiridas en canales iónicos, bombas y receptores cambian la excitabilidad celular (ej. arritmias, epilepsia), el volumen celular y la respuesta a hormonas (ej. resistencia a la insulina).
Mitocondria	Producción de ATP (fosforilación oxidativa), beta oxidación de ácidos grasos, ciclo de Krebs, regulación de la apoptosis.	Participa centralmente en el daño por hipoxia/isquemia, miopatías mitocondriales hereditarias, estrés oxidativo, envejecimiento y falla orgánica múltiple.
Retículo endoplasmático	Síntesis, modificación y plegamiento de proteínas (RER); síntesis de lípidos y detoxificación (REL).	Su estrés (acumulación de proteínas mal plegadas) contribuye a la inflamación crónica, resistencia a la insulina, enfermedades neurodegenerativas y muerte celular.
Lisosoma	Digestión intracelular de macromoléculas, autofagia y reciclaje de componentes.	Su disfunción enzimática hereditaria causa enfermedades de depósito lisosomal (ej. Gaucher, Tay-Sachs, Pompe), con acumulación tóxica de sustratos.
Núcleo	Replicación del ADN, transcripción a ARN y modulación epigenética de la expresión génica.	Integra señales hormonales y ambientales; las mutaciones en su ADN o alteraciones epigenéticas se relacionan directamente con la expresión fenotípica de enfermedades y el cáncer.

Nota. Tabla elaborada a partir de la integración de fuentes: Bar-Peled & Kory (2022); De Pasquale et al. (2022); He et al. (2025); Sak et al. (2024); Zong et al. (2024). RER = retículo endoplasmático rugoso; REL = retículo endoplasmático liso.

1.3.2. Fundamentos químicos

La bioquímica se erige sobre los cimientos inamovibles de la química general y orgánica. La materia viva, a pesar de su asombrosa diversidad, está compuesta en más de un 99% por tan solo seis bioelementos principales: carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O), nitrógeno (N), fósforo (P) y azufre (S). A estos se suman oligoelementos esenciales —como hierro, zinc, cobre y

selenio— que, aunque presentes en cantidades minúsculas, son absolutamente vitales para la catálisis enzimática y la estructura proteica. El carbono es el elemento estrella y el pilar de la vida por su capacidad química única para formar hasta cuatro enlaces covalentes estables, permitiendo la construcción de cadenas largas, estructuras ramificadas complejas y anillos tridimensionales (Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021).

Enlaces covalentes y no covalentes

Los enlaces químicos determinan la estabilidad, la conformación y la reactividad de las moléculas. Los enlaces covalentes, basados en la compartición de electrones, confieren un armazón estructural robusto y estable. No obstante, la funcionalidad biológica depende en gran medida de las interacciones no covalentes: puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals. Aunque individualmente son débiles, su acción cooperativa y aditiva en macromoléculas genera una alta especificidad y estabilidad estructural. Esta combinación permite mantener arquitecturas tridimensionales complejas con la flexibilidad necesaria para procesos dinámicos de reconocimiento molecular, como la interacción enzima-sustrato o anticuerpo-antígeno (Nelson & Cox, 2021).

La Tabla 2 presenta las características físico-químicas de las interacciones moleculares fundamentales que determinan la estructura y función de las biomoléculas.

Tabla 2

Características y Ejemplos Biológicos de las Interacciones Químicas Fundamentales

Interacción	Características físico-químicas	Ejemplo biológico fundamental
Enlace covalente	Fuerte, direccional, requiere mucha energía para romperse; confiere estabilidad estructural a largo plazo.	Enlace peptídico que conecta los aminoácidos en la estructura proteica; enlace fosfodiéster en el esqueleto del ADN.
Puente de hidrógeno	Interacción dipolo-dipolo entre un átomo electronegativo y un hidrógeno; direccional, importante para especificidad y plegamiento.	Apareamiento específico de bases nitrogenadas en la doble hélice de ADN (A-T, C-G); estructura secundaria de proteínas (hélices alfa).
Interacción iónica	Atracción o repulsión entre átomos con carga eléctrica completa; depende del pH del medio y de las cargas de los grupos involucrados.	Unión de aminoácidos con cargas opuestas en el interior de proteínas (puentes salinos); unión de histonas cargadas positivamente al ADN cargado negativamente.
Interacción hidrofóbica	No es un enlace real, sino la tendencia termodinámica que favorece la	Formación espontánea de la bicapa lipídica de las membranas celulares; ocultamiento de

Fuerzas de Van der Waals	agregación de regiones apolares para minimizar su contacto con el agua. Atracciones transitorias muy débiles y de corto alcance, debidas a fluctuaciones en las nubes electrónicas; altamente aditivas.	aminoácidos apolares en el núcleo de las proteínas globulares. Ajuste fino y empaquetamiento denso entre una enzima y su sustrato específico; interacciones entre las colas de ácidos grasos en las membranas.
--------------------------	---	--

Nota. Adaptado de Nelson & Cox (2021) y Kennelly et al. (2022). Las interacciones no covalentes, aunque individualmente débiles, son esenciales para la estructura tridimensional y la función de las biomoléculas.

Grupos funcionales y biomoléculas

Los grupos funcionales son conjuntos específicos de átomos dentro de una molécula que determinan sus propiedades químicas y su reactividad característica. Su presencia define patrones de comportamiento predecibles, ya que actúan como sitios clave de interacción y transformación en reacciones bioquímicas, condicionando así la función biológica de las moléculas. Los grupos hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), amino (-NH₂), fosfato (-PO₄) y carbonilo (C=O) modifican drásticamente la polaridad, la solubilidad en agua, la acidez, la basicidad y la capacidad de reacción de la molécula que los porta. Por ello, una misma cadena carbonada básica puede tener propiedades biológicas y funciones fisiológicas diametralmente opuestas según los grupos funcionales que posea en su estructura.

Las biomoléculas principales que construyen la célula se agrupan en cuatro grandes familias: carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los carbohidratos (azúcares y almidones) aportan energía inmediata, sirven como reservas a corto plazo (glucógeno) e intervienen en el reconocimiento celular en la superficie de las membranas. Los lípidos (grasas, aceites, esteroides) son la forma más eficiente de almacenar energía a largo plazo, forman la matriz impermeable de las membranas biológicas y actúan como potentes señales hormonales (hormonas esteroideas). Las proteínas, formadas por cadenas de aminoácidos, son los "obreros" de la célula: ejecutan la inmensa mayoría de las funciones dinámicas, actuando como enzimas, transportadores, anticuerpos y elementos estructurales.

Finalmente, los ácidos nucleicos (ADN y ARN) son los depositarios de la memoria biológica: almacenan, transcriben y transmiten la información genética heredada de una generación a otra. Es crucial entender que ninguna de estas familias actúa de manera aislada; el metabolismo celular es una red intrincada que integra continuamente su síntesis (anabolismo),

degradación (catabolismo) y transformación mutua (Kennelly et al., 2022; Lieberman & Peet, 2023; Nelson & Cox, 2021).

1.3.3. Fundamentos físicos

La célula, los tejidos y el organismo en su totalidad obedecen inexorablemente a las leyes de la física. Comprender estos principios es vital para la medicina. La difusión describe el movimiento térmico espontáneo y aleatorio de partículas desde áreas de mayor concentración hacia áreas de menor concentración, buscando el equilibrio termodinámico; es el mecanismo por el cual el oxígeno se transfiere a la sangre en los alvéolos pulmonares. La ósmosis representa un fenómeno específico y crítico: el movimiento neto de agua a través de una membrana semipermeable hacia el compartimento que posee una mayor concentración efectiva de solutos (osmoles) que no pueden cruzar la membrana.

La filtración, por su parte, depende de gradientes de presión hidrostática, empujando líquidos a través de barreras porosas. Estos principios físicos son absolutamente indispensables para entender fenómenos clínicos cotidianos como el intercambio capilar de nutrientes, la formación de orina mediante el transporte renal, la generación de edemas y el manejo del equilibrio de líquidos intravenosos en pacientes hospitalizados (Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021).

Difusión, ósmosis y filtración

La comprensión de estos fenómenos físicos permite al médico interpretar por qué se forma un edema en la insuficiencia cardíaca, cómo tratar una deshidratación severa, los peligros neurológicos de una hiponatremia mal manejada, las alteraciones del volumen celular en estados patológicos y la elección correcta de la tonicidad de las soluciones intravenosas (suero salino, Ringer lactato, dextrosa) en la sala de urgencias (Chen, 2025; Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021).

Aplicación Clínica Directa

Comprender a fondo los principios físicos de difusión, ósmosis y gradientes electroquímicos no es teoría abstracta; es lo que permite al médico interpretar por qué se forma un edema en la insuficiencia cardíaca, cómo tratar una deshidratación severa, los peligros neurológicos de una hiponatremia mal manejada y la elección correcta de la acción y tonicidad de las soluciones intravenosas (suero salino, Ringer lactato, dextrosa) en la sala de urgencias (Chen, 2025; Costanzo, 2022; Hall & Hall, 2021).

Termodinámica y cinética química

Otro fundamento ineludible es la termodinámica. Los sistemas biológicos son altamente ordenados y, según la segunda ley de la termodinámica, mantener ese orden (baja entropía) requiere un gasto constante de energía. Las reacciones químicas en el cuerpo no ocurren simplemente porque sean químicamente posibles en un papel, sino porque el balance energético global (la energía libre de Gibbs) lo permite y lo impulsa. El ATP (adenosín trifosfato) se utiliza universalmente como la moneda energética principal, vinculando procesos que liberan energía con aquellos que la requieren. Sin embargo, la energía biológica también se maneja y almacena de otras formas ingeniosas: gradientes electroquímicos a través de membranas (el gradiente de protones en la mitocondria), potencial redox (moléculas transportadoras de electrones como NADH) y energía de enlace en tioésteres (Kennelly et al., 2022; Nelson & Cox, 2021).

Finalmente, la cinética química explica la velocidad a la que ocurren las reacciones. Desde la perspectiva termodinámica, una reacción puede ser muy favorecedora (liberar mucha energía), pero aun así ser extremadamente lenta a temperatura corporal si la barrera de energía de activación es muy alta. Aquí es donde intervienen las enzimas, los catalizadores biológicos. Las enzimas disminuyen drásticamente la energía de activación, aumentando la velocidad de reacción en millones de veces, aportando una especificidad exquisita y permitiendo una regulación fina y en tiempo real por parte de la célula, mediante la concentración del sustrato y la acumulación del producto, la presencia de cofactores, la modificación covalente (como la fosforilación) o el alosterismo. Este punto es el pilar central para comprender la fisiología normal, la acción de la inmensa mayoría de los fármacos (que suelen ser inhibidores enzimáticos) y la patología metabólica (Bar-Peled & Kory, 2022).

1.4. Agua y Electrolitos en el Organismo

El agua no es simplemente un líquido inerte de relleno; es la molécula más abundante del organismo humano, aproximadamente el 60% del peso corporal en adultos, y el medio dinámico donde se desarrollan la inmensa mayoría de los procesos bioquímicos que sostienen la vida. Además de actuar como solvente universal debido a su naturaleza dipolar y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno, el agua participa directamente como reactivo o producto en innumerables reacciones de hidrólisis y condensación.

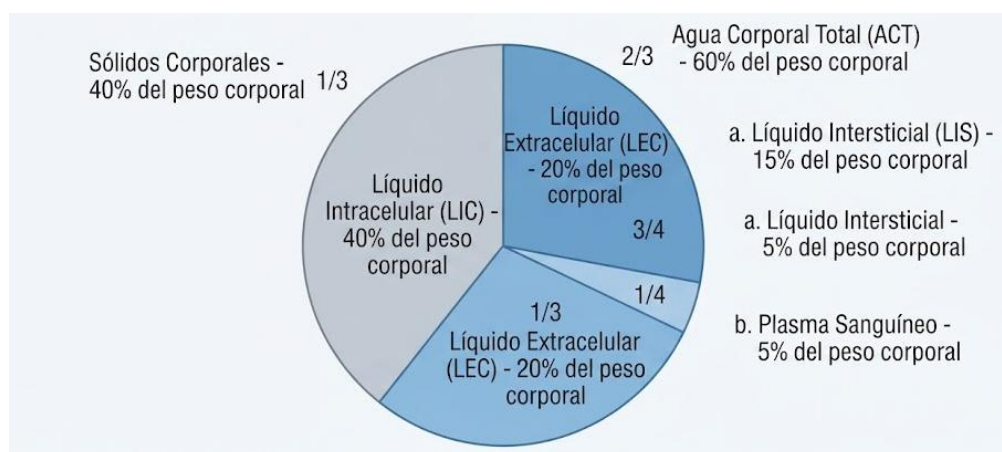
Es fundamental para el control térmico (por su elevado calor específico y calor de vaporización), la lubricación de articulaciones y serosas, y el transporte eficiente de nutrientes,

hormonas, células inmunitarias y productos de desecho a través del sistema circulatorio. Sin un equilibrio hídrico estrictamente regulado, la célula pierde su volumen normal, se hincha hasta estallar o se deshidrata y contrae, alterando fatalmente su capacidad para mantener gradientes iónicos, la estructura de sus proteínas y la continuidad de sus reacciones metabólicas (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021).

Los electrolitos son compuestos que, en solución acuosa, se disocian en iones con carga eléctrica (cationes positivos y aniones negativos). Contribuyen de manera decisiva a la osmolaridad total de los fluidos, determinan la excitabilidad neuromuscular y la conducción eléctrica del corazón, participan en el equilibrio ácido-base y dictan la distribución del agua entre los compartimentos corporales. Entre los electrolitos más relevantes destacan el sodio (Na^+), el potasio (K^+), el cloruro (Cl^-), el calcio (Ca^{2+}), el magnesio (Mg^{2+}), el fosfato (PO_4^{3-}) y el bicarbonato (HCO_3^-). La concentración precisa de cada ion depende de un balance exquisito entre ingesta, excreción, intercambio entre compartimentos y la función coordinada del riñón, los pulmones y una compleja red hormonal (aldosterona, hormona antidiurética, hormona paratiroidea) (Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2022). La Figura 2 ilustra la distribución del agua corporal en los compartimentos intracelular y extracelular según la clásica regla 60-40-20, herramienta fundamental para la estimación clínica de volúmenes.

Figura 2

Compartimentos líquidos corporales y proporciones aproximadas



Nota. La figura representa la distribución del agua corporal total en un adulto promedio de 70 kg. ACT = agua corporal total ($\approx 60\%$ del peso); LIC = líquido intracelular ($\approx 40\%$ del peso); LEC = líquido extracelular ($\approx 20\%$ del peso). Adaptado de Hall & Hall (2021) y Lieberman & Peet (2022).

1.4.1. Ionización del agua

Aunque el agua pura (H_2O) se considera químicamente neutra, una fracción minúscula pero biológicamente trascendental de sus moléculas se ioniza de manera espontánea y reversible para producir protones (H^+ , que en realidad existen como iones hidronio, H_3O^+) e iones hidroxilo (OH^-). Este equilibrio dinámico es la base química absoluta del concepto de pH. A 25 °C, el producto iónico del agua (K_w) es una constante de aproximadamente 1×10^{-14} (Nelson & Cox, 2015; Teijón et al., 2009). En agua pura, las concentraciones de H^+ y OH^- son equivalentes y extremadamente bajas (10^{-7} M cada una), lo que define el pH neutro de 7.0 (Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021).

En los sistemas biológicos, la relevancia de esta ionización va más allá del cálculo químico. La concentración de protones (pH) modifica directamente el estado de ionización y la carga eléctrica neta de las proteínas. Dado que la forma y función de las proteínas dependen de interacciones electrostáticas, cambios en el pH alteran la actividad enzimática, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (efecto Bohr), la distribución de electrolitos a través de las membranas y la estabilidad estructural de las propias membranas celulares. Por ello, variaciones aparentemente minúsculas del pH sanguíneo (rango normal de 7.35 a 7.45) pueden producir consecuencias fisiológicas devastadoras, llevando al coma o a la muerte si no se corrigen rápidamente (Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2022).

1.4.2. Ingesta diaria de agua

La necesidad fisiológica de agua no es un número estático; varía según la edad, el sexo, la composición corporal (el tejido adiposo contiene mucha menos agua que el músculo), la temperatura y humedad ambiental, el nivel de actividad física, la presencia de fiebre, las pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea) y la función renal. En adultos sanos en climas templados, las referencias generales de ingesta total de agua se orientan alrededor de 3.7 litros/día en hombres y 2.7 litros/día en mujeres. Es crucial entender que estas cifras incluyen tanto el agua consumida en bebidas como el agua intrínseca contenida en los alimentos sólidos. No deben interpretarse como una orden médica fija, sino como una guía poblacional para contextos de normalidad (NASEM, 2020).

En la práctica clínica, la recomendación de hidratación debe individualizarse. Un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal crónica avanzada puede requerir

restricciones hídricas severas; por el contrario, un paciente con diarrea profusa, quemaduras extensas o fiebre alta necesitará aumentos específicos en su ingesta de líquidos y electrolitos. En individuos sanos, la sed, el color de la orina (amarillo claro), la osmolaridad urinaria y la evaluación clínica del volumen efectivo circulante son indicadores mucho más útiles que una meta universal de "ocho vasos al día" (NASEM, 2020).

La Tabla 3 resume las consideraciones principales para la ingesta de agua según distintas situaciones clínicas y fisiológicas.

Tabla 3

Consideraciones Clínicas para la Ingesta de Agua según Situación Fisiológica o Patológica

Situación Clínica / Fisiológica	Consideración principal	Comentario clínico útil
Adulto sano en clima templado	Usar el mecanismo fisiológico de la sed, los hábitos personales y las necesidades diarias como guía principal.	La ingesta total incluye el agua de los alimentos y todas las bebidas. No es necesario forzar el consumo si la orina es clara y no hay sed.
Ejercicio intenso o calor extremo	Aumentan drásticamente las pérdidas de agua y electrolitos por la sudoración profusa.	Es vital reponer agua y, si el esfuerzo es prolongado (>1 hora), también es imperativo reponer sodio para evitar la hiponatremia dilucional.
Fiebre alta, vómitos o diarrea	Se incrementa exponencialmente la pérdida insensible (respiratoria/cutánea) o digestiva de fluidos.	La reposición con sales de rehidratación oral debe ser precoz para evitar la hipovolemia, el shock y el daño renal agudo prerrenal.
Insuficiencia renal, hepática o cardíaca	Los mecanismos de excreción de agua y sodio están comprometidos; puede requerirse restricción hídrica estricta.	El manejo depende de la evaluación del volumen extracelular (edemas), la natremia y el plan terapéutico global supervisado por el médico.

Nota. Adaptado de NASEM (2020); Hall & Hall (2021); Taylor & Davis (2025). Las metas exactas cambian radicalmente según la condición clínica subyacente y siempre requieren supervisión profesional.

1.4.3. Pérdida diaria de agua corporal

El organismo pierde agua de forma continua a través de cuatro vías principales: la orina (vía renal), el sudor (vía cutánea activa), las heces (vía digestiva) y la evaporación pasiva por la piel y la respiración (vía insensible). En condiciones fisiológicas normales, la orina es la vía de pérdida cuantitativamente más importante y, crucialmente, la única finamente regulable por el organismo. El volumen urinario cambia minuto a minuto según la acción de la hormona

antidiurética (ADH o vasopresina), la carga osmótica excretada (urea, electrolitos) y la capacidad del riñón para concentrar la orina. Las pérdidas cutáneas y respiratorias, denominadas "pérdidas insensibles", aumentan con la fiebre, la hiperventilación, la exposición a ambientes secos o altitudes elevadas, y de forma masiva en pacientes con quemaduras extensas (Hall & Hall, 2021; Taylor & Davis, 2025).

Cuando las pérdidas totales superan al ingreso, aparece el cuadro clínico de deshidratación. Desde la perspectiva fisiológica, conviene distinguir entre el déficit de agua libre y el déficit de volumen extracelular (hipovolemia). El déficit de agua libre afecta a todos los compartimentos y altera principalmente la tonicidad (causando hipernatremia y deshidratación celular con síntomas neurológicos). El déficit de volumen extracelular, por pérdida de agua y sodio en proporciones isotónicas (hemorragia o diarrea severa), compromete la perfusión tisular y la presión arterial, llevando al shock. Un paciente grave puede presentar ambos trastornos, y el tratamiento intravenoso difiere radicalmente para cada caso (Adrogué et al., 2022; Sonani et al., 2023; Taylor & Davis, 2025).

1.4.4. Distribución del líquido corporal

En un adulto joven de referencia (hombre de 70 kg), el agua corporal total (ACT) constituye cerca del 60% del peso corporal (≈ 42 litros). Esta cifra disminuye con la edad, es menor en mujeres y en personas con mayor proporción de tejido adiposo, ya que la grasa contiene poca agua. De esta agua total, dos tercios ($\approx 40\%$ del peso, 28 litros) se encuentran en el espacio intracelular (LIC). El tercio restante ($\approx 20\%$ del peso, 14 litros) constituye el espacio extracelular (LEC), que se subdivide en líquido intersticial ($\approx 15\%$ del peso) y plasma sanguíneo ($\approx 5\%$ del peso) (Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2022).

La distribución entre compartimentos depende de barreras anatómicas y fuerzas físico-químicas. La membrana celular separa el LIC del LEC; es altamente permeable al agua (mediante acuaporinas), pero selectiva para solutos iónicos. El endotelio capilar separa el plasma del líquido intersticial; permite el paso de agua y pequeños solutos, pero restringe macromoléculas como la albúmina. La composición final de cada compartimento es el resultado dinámico del transporte activo, la selectividad de permeabilidad y el equilibrio de las fuerzas de Starling (Hall & Hall, 2021).

1.4.5. Composición del líquido extracelular e intracelular

La composición iónica de los compartimentos es radicalmente diferente, y esta asimetría es la base de la vida celular. El sodio (Na^+) es el catión predominante del espacio extracelular y el principal determinante de su osmolaridad y volumen. El potasio (K^+) es el monarca absoluto del espacio intracelular. En cuanto a los aniones, el cloruro (Cl^-) y el bicarbonato (HCO_3^-) son los más relevantes del espacio extracelular, mientras que en el interior celular predominan los fosfatos orgánicos (ATP) y las proteínas cargadas negativamente (Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021).

Mantener esta distribución desigual contra gradientes es energéticamente costoso. Depende de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, que utiliza hasta un 30% del ATP celular basal para expulsar 3 Na^+ e introducir 2 K^+ por ciclo. La ventaja biológica es incalculable: permite potenciales de acción, contracción muscular, transporte activo secundario de nutrientes, regulación del volumen celular y un medio óptimo para la maquinaria enzimática intracelular (Pirahanchi et al., 2023). La Tabla 4 compara las concentraciones iónicas predominantes en el LEC y el LIC, destacando la relevancia clínica de cada ion.

Tabla 4

Composición Iónica Comparativa del Líquido Extracelular e Intracelular

Componente Iónico	Predomina en LEC (Extracelular)	Predomina en LIC (Intracelular)	Relevancia Fisiológica y Clínica
Sodio (Na^+)	Sí (~140 mEq/L)	No (~10-14 mEq/L)	Determina la tonicidad plasmática y el volumen extracelular. Su alteración causa edema cerebral o deshidratación neuronal.
Potasio (K^+)	No (~4 mEq/L)	Sí (~140-150 mEq/L)	Factor fundamental para el potencial de membrana y la excitabilidad neuromuscular y cardíaca. Alteraciones causan arritmias letales.
Cloruro (Cl^-)	Sí (~100 mEq/L)	Menor (~4 mEq/L)	Acompaña al sodio para mantener la electroneutralidad y participa en el equilibrio ácido-base y la secreción gástrica.
Bicarbonato (HCO_3^-)	Sí (~24 mEq/L)	Limitado (~10 mEq/L)	Principal tampón del LEC, primera línea de defensa contra cambios de pH sanguíneo.

Fosfatos Proteínas	y Menor	Sí (Alta concentración)	Importantes como aniones intracelulares fijos, componentes estructurales, moléculas de energía (ATP) y tampones intracelulares.
-----------------------	------------	-------------------------------	---

Nota. Adaptado de Kennelly et al. (2023); Nelson et al. (2021); Pirahanchi et al. (2023). LEC = líquido extracelular; LIC = líquido intracelular.

1.4.6. Transporte de sustancias a través de las membranas

Para sobrevivir, la célula debe importar nutrientes y exportar desechos a través de su membrana lipídica. El transporte pasivo ocurre sin consumo directo de ATP y sigue gradientes de concentración o electroquímicos. Incluye la difusión simple (gases O_2 y CO_2 , moléculas liposolubles), la difusión facilitada mediante proteínas canal o transportadores (GLUT para glucosa), y la ósmosis para el agua (Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021).

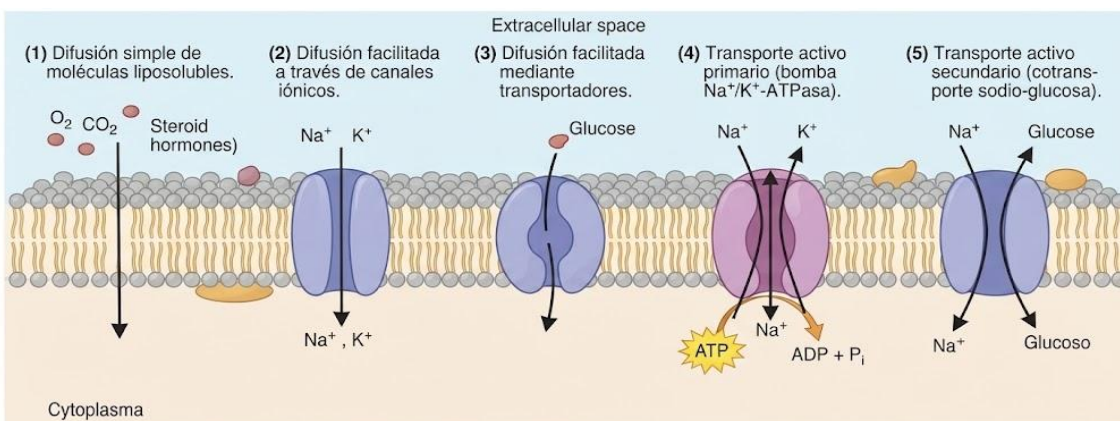
El transporte activo desplaza sustancias contra su gradiente y requiere energía. En el transporte activo primario, la energía deriva de la hidrólisis de ATP (bomba Na^+/K^+ -ATPasa, bombas de calcio). En el transporte activo secundario, se utiliza el gradiente de sodio generado por la bomba primaria para impulsar el movimiento de otra molécula (cotransporte sodio-glucosa SGLT en intestino y riñón) (Pirahanchi et al., 2023; Vallon, 2024).

La práctica clínica depende de estos mecanismos: diuréticos bloquean transportadores renales; inhibidores de canales de calcio tratan hipertensión; defectos genéticos causan fibrosis quística; y toxinas como la del cólera alteran el balance hídrico (Hall & Hall, 2021; Vallon, 2024).

La Figura 3 ilustra los mecanismos de transporte a través de la membrana celular.

Figura 3

Mecanismos de transporte a través de la membrana celular



Nota. La figura ilustra los principales mecanismos por los cuales las sustancias atraviesan la membrana celular. El transporte pasivo sigue gradientes sin consumo de ATP, mientras que el activo requiere energía para mover solutos en contra de su gradiente. Adaptado de Kennelly et al. (2023); Nelson et al. (2021); Pirahanchi et al. (2023).

1.4.7. Ósmosis y tonicidad

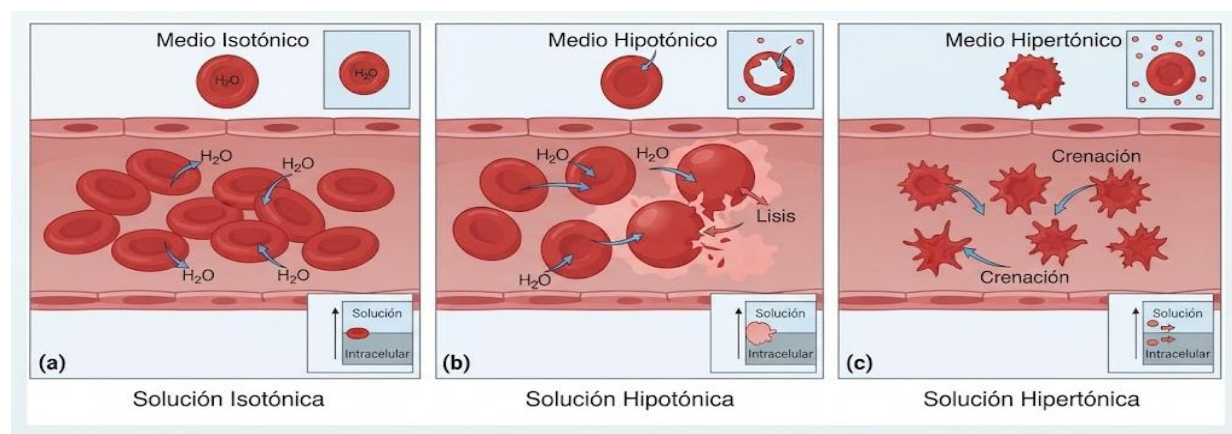
La ósmosis es el movimiento neto de agua a través de una membrana semipermeable desde una solución con menor concentración de solutos no difusibles hacia otra con mayor concentración. Una célula en solución hipotónica (menor concentración de solutos) gana agua, se hincha y puede lisarse. En solución hipertónica, pierde agua y se contrae (crenación). En solución isotónica (suero fisiológico 0.9%), el volumen celular se mantiene (Hall & Hall, 2021; Lieberman & Peet, 2022).

En clínica, la tonicidad (osmolaridad efectiva) es más útil que la osmolaridad total. Sustancias como la urea o el etanol se desplazan libremente a través de las membranas y no generan un gradiente osmótico sostenido. El sodio y sus aniones acompañantes (cloruro, bicarbonato) son los principales osmoles efectivos del espacio extracelular (Adrogué et al., 2022; Hall & Hall, 2021).

La Figura 4 muestra el efecto de la tonicidad sobre el volumen celular.

Figura 4

Efecto de la tonicidad de las soluciones sobre el volumen celular



Nota. La figura ilustra cómo la concentración de solutos no difusibles en el medio extracelular determina el movimiento osmótico de agua y el volumen celular. Los eritrocitos son un modelo

clásico para observar estos fenómenos. Adaptado de Hall & Hall (2021) y Lieberman & Peet (2022).

Correlación Clínica: Síndrome de Desmielinización Osmótica

La rapidez con la que cambia la natremia es tan importante como el valor absoluto del sodio. El cerebro se adapta a variaciones osmóticas crónicas sintetizando o eliminando "osmoles idiogénicos" para evitar cambios bruscos en el volumen neuronal. Si se corrige una hiponatremia crónica demasiado rápido con suero hipertónico, el cerebro sufre una deshidratación brusca que puede provocar mielinólisis pontina central, una condición devastadora e irreversible que puede dejar al paciente con parálisis total (síndrome de cautiverio) (Adrogué et al., 2022; Suppadungsuk et al., 2024; Sterns, 2023).

1.4.8. Sodio (Na^+)

El sodio es el catión dominante del LEC y el principal regulador de su osmolaridad, volumen efectivo circulante y presión arterial. Su concentración sérica normal es de 135-145 mmol/L. Su regulación está ligada al manejo del agua por el riñón, bajo la influencia de la ADH, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los péptidos natriuréticos (Hall & Hall, 2021; Adrogué et al., 2022).

Una idea clínica esencial: la natremia refleja la relación entre sodio y agua en el plasma, no la cantidad absoluta de sodio corporal. Un paciente puede tener hiponatremia severa y, paradójicamente, un exceso de sodio corporal total (estados edematosos como insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico). La hipernatremia casi siempre indica un déficit de agua libre (deshidratación, diabetes insípida), más que un exceso de ingesta de sodio (Adrogué et al., 2022; Sonani et al., 2023).

1.4.9. Potasio (K^+)

El potasio es el catión predominante del LIC (140-150 mmol/L). La enorme diferencia entre su concentración intracelular y extracelular (3.5-5.0 mmol/L en suero) determina el potencial de membrana en reposo, vital para la excitabilidad neuromuscular y la conducción cardíaca. Desviaciones de este rango pueden ser mortales (De Nicola et al., 2023; Simon et al., 2025).

La homeostasis del potasio depende de la distribución rápida entre compartimentos (insulina y catecolaminas beta-adrenérgicas favorecen la entrada celular; la acidosis metabólica desplaza K^+ al exterior) y de la eliminación renal a largo plazo (regulada por aldosterona). Alteraciones pequeñas en el potasio sérico (hipo o hiperpotasemia) tienen repercusiones eléctricas

cardíacas inmediatas, manifestándose en el ECG y pudiendo desencadenar arritmias ventriculares fatales (De Nicola et al., 2023; KDIGO, 2024).

1.4.10. Cloruro (Cl⁻)

El cloruro es el anión extracelular más abundante (96-106 mmol/L) y acompaña al sodio para mantener la electroneutralidad, la osmolaridad y el volumen del LEC. Además, participa en el transporte transepitelial, es componente del HCl gástrico y juega un papel vital en el equilibrio ácido-base a nivel renal y eritrocitario (efecto Hamburger) (Hall & Hall, 2021; Sagar et al., 2024).

La hipercloremia puede acompañar pérdidas de bicarbonato (diarrea, acidosis tubular renal) o ser iatrogénica por exceso de suero salino, induciendo acidosis metabólica hiperclorémica. La hipocloremia se observa en vómitos prolongados, alcalosis metabólica o por diuréticos de asa (Sagar et al., 2024; Aletras et al., 2025).

La Tabla 5 resume los valores de referencia, funciones y comentarios clínicos de los electrolitos séricos principales.

Tabla 5

Valores de Referencia, Función y Comentario Clínico de los Electrolitos Séricos Principales

Analito	Rango orientativo en suero	Función predominante	fisiológica	Comentario clínico y patológico
Sodio (Na ⁺)	135 - 145 mmol/L	Principal determinante del volumen y la tonicidad del LEC.		La natremia nunca se interpreta sola; debe evaluarse junto con la volemia.
Potasio (K ⁺)	3.5 - 5.0 mmol/L	Mantenimiento del potencial de membrana y excitabilidad neuromuscular y cardíaca.		Cambios rápidos o severos son urgencias médicas por alto riesgo de arritmias.
Cloruro (Cl ⁻)	96 - 106 mmol/L	Mantenimiento de la electroneutralidad y participación en el equilibrio ácido-base.		Su medición es indispensable para calcular el anión gap y clasificar alteraciones metabólicas.
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	22 - 29 mEq/L	Principal tampón del LEC contra ácidos metabólicos.		Su valor es el pilar para diagnosticar trastornos ácido-base de origen metabólico.

Nota. Los intervalos pueden variar entre laboratorios; siempre deben interpretarse con el contexto clínico. Adaptado de Adrogué et al. (2022); Hall & Hall (2021); Sagar et al. (2024).

1.4.11. Alteraciones de los electrolitos: un enfoque clínico

Las alteraciones de sodio, potasio y cloruro no son simples trastornos numéricos; su causa puede ser un problema de agua, de volumen circulante, de desplazamiento entre compartimentos o de excreción renal. El abordaje clínico requiere correlacionar el valor con la osmolaridad plasmática y urinaria, la función renal (creatinina, urea), la glucosa, el estado ácido-base, la presión arterial, el historial de medicamentos (diuréticos) y un examen físico exhaustivo (Adrogué et al., 2022; KDIGO, 2024).

Las alteraciones del sodio se manifiestan por síntomas neurológicos (letargo, confusión, convulsiones, coma); las del potasio por debilidad muscular, parálisis y cambios electrocardiográficos (ondas T picudas en hiperpotasemia, ondas U en hipopotasemia); y las del cloruro por su asociación con trastornos ácido-base y del volumen extracelular (Adrogué et al., 2022; Suppadungsuk et al., 2024; Sagar et al., 2024). Ante cualquier trastorno electrolítico, la prioridad clínica es:

1. Confirmar la veracidad del resultado: Determinar si es real o existe interferencia analítica (pseudohiponatremia por hiperlipidemia) o redistribución celular.
2. Valorar el estado de volemia y tonicidad: Evaluar clínicamente si el paciente está deshidratado, euvolémico o edematoso.
3. Identificar la etiología subyacente: Buscar causas renales, gastrointestinales, endocrinas, farmacológicas o iatrogénicas.
4. Corregir con prudencia: Instaurar el tratamiento con la velocidad y el fluido adecuados para evitar complicaciones iatrogénicas graves (ej. daño neurológico por corrección rápida del sodio)

1.5. Equilibrio Ácido-Base y Regulación del pH

El metabolismo celular normal es una máquina productora de ácidos. La degradación de carbohidratos y grasas produce enormes cantidades de dióxido de carbono (CO_2), un ácido volátil, mientras que el metabolismo de proteínas y otras moléculas genera ácidos fijos o no volátiles (como el ácido sulfúrico y fosfórico). A pesar de esta avalancha ácida diaria, el organismo humano tolera solo oscilaciones minúsculas del pH sanguíneo (entre 7.35 y 7.45) para sobrevivir.

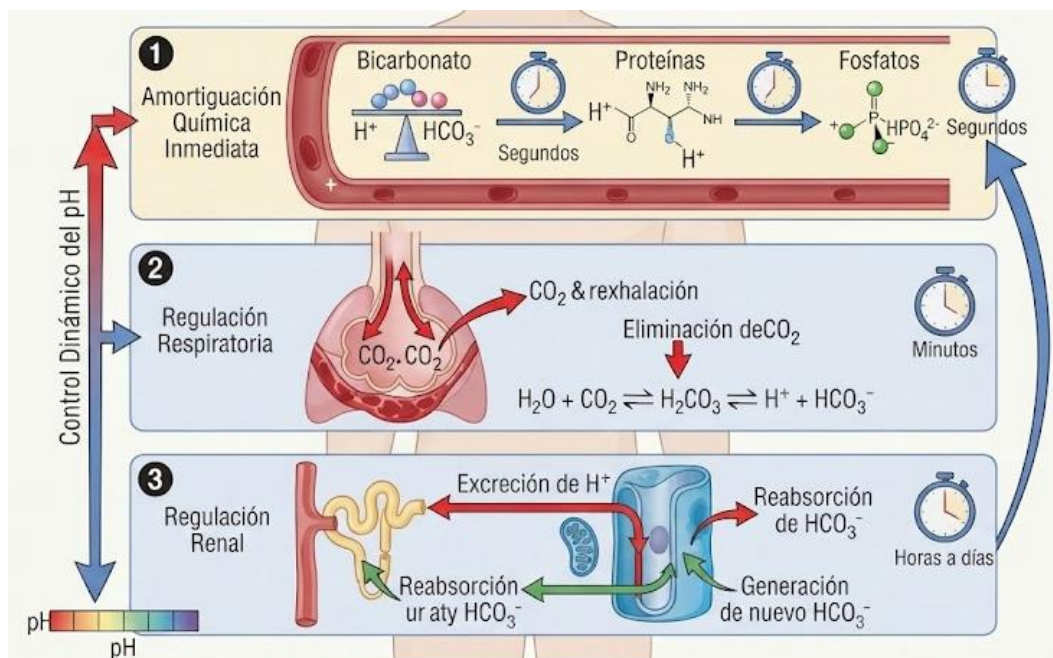
Para lograr esta hazaña, la evolución ha desarrollado un sistema de control redundante y altamente sofisticado que opera en tres niveles temporales: los amortiguadores químicos (tampones) inmediatos en la sangre y las células (fracciones de segundo); la regulación respiratoria, que ajusta la eliminación de CO_2 por vía pulmonar (minutos); y el manejo renal, que excreta protones y regenera bicarbonato (horas o días). Cuando estos mecanismos fallan o son sobrepasados, aparecen los trastornos ácido-base (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2023; Shaw, 2022).

El análisis del equilibrio ácido-base representa uno de los ejemplos más hermosos de integración fisiológica en medicina. Ningún valor de gasometría arterial se interpreta de forma aislada: el pH final depende de la relación entre el componente metabólico (bicarbonato, regulado por el riñón) y el componente respiratorio (pCO_2 , regulado por el pulmón). Entender esta relación permite al médico reconocer si está ante una acidosis o alcalosis, identificar su origen primario y evaluar si la compensación es adecuada (Hall & Hall, 2021; Yee et al., 2022).

La Figura 5 ilustra la participación coordinada de los tampones químicos, el pulmón y el riñón en el mantenimiento del equilibrio del pH.

Figura 5

Participación coordinada de tampones, pulmón y riñón en el equilibrio ácido-base



Nota. El equilibrio del pH depende de la interacción dinámica entre la amortiguación química inmediata (segundos), la ventilación pulmonar (minutos) y la excreción renal de ácidos fijos (horas a días). Adaptado de Hall & Hall (2021); Shaw (2022); Yee et al. (2022).

1.5.1. El concepto de pH

El pH es una medida logarítmica inversa de la concentración de iones hidrógeno (H^+): $pH = -\log[H^+]$. Debido a la escala logarítmica, un descenso de una unidad en el pH implica un aumento de diez veces en la concentración de protones. En la sangre arterial humana, el pH normal se mantiene entre 7.35 y 7.45, lo que corresponde a una concentración de protones de apenas 40 nanomoles por litro (Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021; Shaw, 2022).

El mantenimiento riguroso del pH es indispensable para la vida. La disposición espacial de las proteínas —de la cual depende su función— está dictada por cargas eléctricas sensibles al pH. Tanto la acidemia ($pH < 7.35$) como la alcalemia ($pH > 7.45$) alteran la actividad enzimática, la excitabilidad de membranas neuronales y cardíacas (arritmias o depresión del sensorio), y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Estos efectos sistémicos ocurren incluso cuando la causa primaria se localiza en un solo órgano (Hall & Hall, 2021; Palmer & Clegg, 2023; Shaw, 2022).

1.5.2. Ácidos y bases débiles

Según la teoría de Brønsted-Lowry, un ácido es un donador de protones (H^+), mientras que una base es una aceptora. En biología humana, predominan los pares ácido-base débiles. A diferencia de los ácidos fuertes (como el HCl gástrico), los ácidos débiles (como el carbónico o el láctico) no se disocian por completo; establecen un equilibrio reversible con su base conjugada. Esta propiedad es vital, ya que les permite actuar como sistemas amortiguadores o tampones, absorbiendo o liberando protones para minimizar cambios bruscos de pH. La eficacia de un tampón depende de su concentración total y de la cercanía entre el pH del medio y su pKa (el pH al cual está disociado al 50%) (Kennelly et al., 2023; Nelson et al., 2021).

El sistema bicarbonato-ácido carbónico es el principal tampón del LEC. Su eficacia no radica en que su pKa (6.1) esté muy cerca del pH sanguíneo (7.4), sino en su enorme abundancia y en que es un sistema "abierto": el organismo regula sus dos componentes mediante la respiración (eliminando CO_2) y la función renal (reteniendo o excretando bicarbonato). Los fosfatos y las

proteínas (incluida la hemoglobina) son tampones importantes en el medio intracelular y en los túbulos renales (Hall & Hall, 2021; Shaw, 2022).

1.5.3. Ecuación de Henderson-Hasselbalch

La ecuación de Henderson-Hasselbalch describe la relación entre el pH, un ácido débil y su base conjugada. En el contexto del sistema bicarbonato, se expresa como:

$$\text{pH} = 6.1 + \log [\text{HCO}_3^- / (0.03 \times \text{pCO}_2)]$$

Esta fórmula resume una idea fisiológica fundamental: el pH sanguíneo es directamente proporcional a la relación entre el bicarbonato (componente metabólico) y la presión parcial de CO₂ (componente respiratorio). El pH aumenta (alcalosis) cuando el bicarbonato sube o cuando el CO₂ disminuye (hiperventilación). El pH baja (acidosis) cuando el bicarbonato se consume o se pierde, o cuando el CO₂ se acumula (hipoventilación) (Hall & Hall, 2021; Yee et al., 2022).

Más que memorizar la fórmula, el clínico debe usarla para razonar en la cabecera del paciente. Si el bicarbonato cae por diarrea severa o acidosis láctica, el pH desciende; el centro respiratorio detecta la acidez y ordena hiperventilar (respiración de Kussmaul) para disminuir la pCO₂ y compensar. Si el CO₂ aumenta por EPOC, el riñón compensa reteniendo bicarbonato y excretando H⁺. La ecuación une la clínica, el laboratorio y la fisiología compensatoria (Barletta et al., 2023; Hall & Hall, 2021; Yee et al., 2022).

1.5.4. Producción de ácidos en el organismo

El cuerpo humano es un productor incesante de ácidos. El principal es el ácido volátil, derivado del CO₂ generado por el metabolismo oxidativo (ciclo de Krebs). Un adulto en reposo produce unos 15,000 mmol de CO₂ al día. Aunque el CO₂ es un gas, al disolverse en el plasma y en los eritrocitos, la anhidrasa carbónica lo convierte en ácido carbónico (H₂CO₃), que se disocia liberando protones. La eliminación pulmonar de CO₂ es el componente cuantitativamente más esencial de la homeostasis ácido-base (Hall & Hall, 2021; Shaw, 2022).

Además del CO₂, el metabolismo de proteínas (aminoácidos azufrados) y fosfolípidos produce diariamente entre 50 y 100 mmol de ácidos no volátiles o fijos (sulfúrico, fosfórico). A estos se suman ácidos orgánicos como el láctico (hipoxia o ejercicio anaeróbico) y los cuerpos cetónicos (ayuno prolongado o cetoacidosis diabética). Estos ácidos fijos no se exhalan; dependen de la perfusión tisular y de la función renal para ser excretados. El riñón debe excretar esta carga

ácida diaria y regenerar el bicarbonato consumido (Imenez Silva et al., 2022; Kuhn & Wagner, 2024).

1.5.5. Tampones del líquido extracelular

En el LEC y el plasma, el sistema bicarbonato/ácido carbónico es el tampón cuantitativamente más importante y la primera línea de defensa. Su eficacia excepcional se debe a que el organismo ajusta sus dos componentes por separado: los pulmones regulan la $p\text{CO}_2$ y el riñón regula el bicarbonato (Hall & Hall, 2021; Shaw, 2022).

Las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina, también contribuyen a la amortiguación, aunque en menor magnitud. La albúmina posee múltiples residuos que pueden aceptar o ceder protones. En la práctica clínica, una hipoalbuminemia severa (desnutrición, cirrosis) modifica la interpretación del "anión gap", requiriendo fórmulas de corrección para no pasar por alto trastornos ocultos (Barletta et al., 2023; American Thoracic Society, s. f.).

1.5.6. Tampones del líquido intracelular

Dentro de la célula, el ambiente es rico en proteínas, grupos fosfato orgánicos (ATP, ADP) y otros tampones que absorben una proporción significativa de la carga ácida o alcalina generada por el metabolismo local. La hemoglobina, confinada en los eritrocitos, merece una mención especial: no solo transporta oxígeno, sino que es un tampón intracelular extraordinariamente potente gracias a sus abundantes residuos de histidina. Facilita el transporte de CO_2 desde los tejidos a los pulmones y participa en el acoplamiento entre la respiración celular y el equilibrio ácido-base (efectos Bohr y Haldane) (Hall & Hall, 2021; Shaw, 2022).

El medio intracelular no es un espectador pasivo. Muchos intercambios iónicos (H^+ , K^+ , Cl^-) dependen del estado ácido-base extracelular. Por ejemplo, en una acidosis metabólica severa, el exceso de protones extracelulares entra a la célula; para mantener la neutralidad eléctrica, el potasio intracelular sale a la sangre, provocando hiperpotasemia. Así, la regulación intracelular explica hallazgos plasmáticos secundarios observados en los análisis (Hall & Hall, 2021; Kennelly et al., 2023).

1.5.7. Mecanismos renales en el equilibrio ácido-base

El riñón es el principal órgano del equilibrio ácido-base a largo plazo. Lo hace mediante tres procesos interconectados: reabsorber casi todo el bicarbonato filtrado (para no perder esta base

en la orina), generar bicarbonato "nuevo" para reemplazar el consumido, y excretar protones. La reabsorción masiva de bicarbonato (~85%) ocurre en el túbulo contorneado proximal, donde la anhidrasa carbónica es central (Hall & Hall, 2021; Imenez et al., 2022; Takvam et al., 2023).

En los segmentos distales (túbulo distal y colector), las células intercaladas tipo A secretan H^+ mediante bombas de protones. El riñón no puede excretar H^+ libres indefinidamente (el pH urinario mínimo es ~4.5); por ello, excreta protones unidos a tampones urinarios: amoníaco ($NH_3 \rightarrow NH_4^+$) y fosfatos (acidez titulable). La respuesta renal es más lenta que la respiratoria (3-5 días), pero decisiva para el mantenimiento a largo plazo. Sin el riñón, la producción diaria de ácidos fijos llevaría a una acidemia letal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada desarrollan acidosis metabólica, requiriendo suplementación con bicarbonato (Harris & Weiner, 2023; Korus et al., 2025; Kuhn & Wagner, 2024; Takvam et al., 2023).

1.5.8. Alteraciones ácido-base

Los trastornos primarios del equilibrio ácido-base se clasifican en cuatro categorías: acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica y alcalosis metabólica. Cada trastorno primario desencadena una respuesta compensatoria previsible del sistema no afectado (el pulmón compensa los problemas metabólicos, y el riñón compensa los respiratorios). La compensación nunca normaliza completamente el pH (7.40); solo lo acerca a la normalidad. Si los cambios no coinciden con las fórmulas de compensación esperada, se sospecha un trastorno mixto (Barletta et al., 2023; Yee et al., 2022).

- Acidosis metabólica: Caída primaria del bicarbonato. Puede ser con anion gap elevado (cetoacidosis diabética, acidosis láctica, insuficiencia renal, intoxicaciones) o anion gap normal (acidosis hiperclorémica por diarrea o acidosis tubular renal) (Barletta et al., 2023; Bonner et al., 2025).
- Alcalosis metabólica: Elevación primaria del bicarbonato. Se relaciona con pérdida de H^+ (vómitos, aspiración nasogástrica) o ganancia de bicarbonato. Se perpetua por la reducción del volumen extracelular y pérdida de potasio y cloruro (diuréticos).
- Acidosis respiratoria: Hipoventilación alveolar (sobredosis de opiáceos, asma severa, EPOC, debilidad muscular) que eleva la pCO_2 .

- Alcalosis respiratoria: Hiperventilación (ansiedad, dolor, fiebre, sepsis, hipoxia en grandes altitudes) que reduce excesivamente la $p\text{CO}_2$ (Palmer & Clegg, 2023; Yee et al., 2022).

La Tabla 6 resume las características diferenciales de los cuatro trastornos ácido-base primarios.

Tabla 6

Características Diferenciales de los Trastornos Ácido-Base Primarios

Trastorno Primario	pH Sanguíneo	$p\text{CO}_2$ (Respiratorio)	HCO_3^- (Metabólico)	Ejemplos Clínicos Típicos
Acidosis respiratoria	↓ (Bajo)	↑ (Alto, primaria) causa	↑ (Aumento compensatorio renal)	Hipoventilación por sedantes, EPOC severo, apnea del sueño.
Alcalosis respiratoria	↑ (Alto)	↓ (Bajo, primaria) causa	↓ (Descenso compensatorio renal)	Hiperventilación por ansiedad, dolor, sepsis, tromboembolismo pulmonar.
Acidosis metabólica	↓ (Bajo)	↓ (Descenso compensatorio pulmonar)	↓ (Bajo, primaria) causa	Acumulación de lactato (shock), cetoacidosis diabética, diarrea severa.
Alcalosis metabólica	↑ (Alto)	↑ (Aumento compensatorio pulmonar)	↑ (Alto, primaria) causa	Vómitos repetidos, uso excesivo de diuréticos, hiperaldosteronismo.

Nota. Adaptado de Barletta et al. (2023); Palmer & Clegg (2023); Yee et al. (2022). Las flechas indican la dirección del cambio respecto al valor normal. La compensación fisiológica nunca normaliza completamente el pH.

Enfoque Práctico para el Médico

Ante una gasometría arterial, siga este orden lógico:

- Identifique si el paciente tiene acidemia ($\text{pH} < 7.35$) o alcalemia ($\text{pH} > 7.45$).
- Determine si el cambio principal que explica ese pH está en la $p\text{CO}_2$ (origen respiratorio) o en el HCO_3^- (origen metabólico).
- Calcule si la respuesta de compensación del otro sistema es la apropiada; si no lo es, existe un trastorno mixto oculto que requiere atención inmediata (American Thoracic Society, s. f.; Barletta et al., 2023; Yee et al., 2022).

1.6. Integración Clínica y Actualización Conceptual

Los temas de este capítulo no deben aprenderse como compartimentos estancos. En la fisiología real, la distribución del agua condiciona la concentración de electrolitos; los electrolitos modifican la excitabilidad de los tejidos, el volumen celular y el transporte de nutrientes; y el equilibrio ácido-base altera la distribución iónica transmembrana y la función catalítica de las proteínas. En un paciente real, estos sistemas se retroalimentan, creando cuadros clínicos complejos que exigen una mente analítica (Hall & Hall, 2021; Yee et al., 2022).

La actualización más importante en la enseñanza médica es el paso de definiciones rígidas a un razonamiento fisiopatológico integrador. Hoy se insiste en interpretar el sodio sérico como un marcador del equilibrio entre agua y sodio, en valorar el cloruro dentro del análisis del anión gap y la fluidoterapia, y en considerar datos contextuales como la osmolaridad medida, la función renal, el lactato y los gases arteriales (Hammond et al., 2020; Sagar et al., 2024).

La seguridad terapéutica es suprema: la corrección rápida de sodio produce mielinólisis; el manejo de la hiperpotasemia prioriza estabilizar la membrana cardíaca antes de eliminar el ion; y la reposición de líquidos en shock exige elegir soluciones con precisión según su tonicidad y composición. La bioquímica no solo diagnostica: orienta decisiones terapéuticas que determinan la diferencia entre la vida y la muerte (Hall & Hall, 2021; Sagar et al., 2024; Yee et al., 2022).

La Tabla 7 sintetiza las preguntas guía y las aplicaciones clínicas inmediatas de los principales temas bioquímicos del capítulo.

Tabla 7

Preguntas Guía y Aplicación Clínica de los Temas Bioquímicos Fundamentales

Tema Bioquímico	Pregunta Guía para el Clínico	Aplicación Clínica Inmediata
Agua corporal	¿Dónde está distribuida el agua y qué fuerza osmótica u oncótica la mueve?	Entender la formación de edema, diagnosticar deshidratación y elegir el uso correcto de soluciones intravenosas.
Sodio	¿El problema subyacente es un exceso/déficit de agua libre, de sodio total, o de ambos?	Clasificar correctamente una hiponatremia o hipernatremia para evitar tratamientos iatrogénicos.
Potasio	¿Hay riesgo inminente de toxicidad eléctrica cardíaca o parálisis muscular?	Reconocer y tratar urgencias cardiometabólicas antes de que ocurra un paro cardíaco.

Cloruro bicarbonato	y	¿Qué información aportan sobre el volumen extracelular y el equilibrio ácido-base?	Apoyar la clasificación precisa de acidosis (cálculo del anión gap) y alcalosis metabólicas.
pH compensación	y	¿El trastorno primario es metabólico o respiratorio, y la compensación es adecuada o hay un trastorno mixto?	Interpretar sistemáticamente la gasometría arterial y priorizar el manejo ventilatorio o metabólico.

Nota. Adaptado de Hall & Hall (2021); Sagar et al. (2024); Yee et al. (2022).

Se ha establecido, pues, el escenario acuoso y electrolítico donde transcurre toda la vida celular, así como los sistemas amortiguadores que defienden la homeostasis del pH. Sin embargo, este medio interno no es un contenedor pasivo; en su seno operan maquinarias moleculares extraordinariamente eficientes que aceleran y regulan las reacciones químicas. Para comprender cómo el organismo transforma los nutrientes en energía y mantiene su orden estructural, resulta imperativo abordar ahora los principios de la catálisis biológica y los mecanismos enzimáticos que constituyen el verdadero motor del metabolismo.

CAPÍTULO 2.

CATÁLISIS BIOLÓGICA Y BIOENERGÉTICA: ENZIMAS, CINÉTICA Y METABOLISMO ENERGÉTICO

La vida es, en esencia, un sistema químico dinámico mantenido lejos del equilibrio gracias a la acción de catalizadores especializados: las enzimas. Este capítulo se adentra en la naturaleza proteica de estos biocatalizadores, desvelando los mecanismos moleculares que confieren una especificidad y una velocidad de reacción extraordinarias, así como los principios cinéticos que rigen su actividad. Se exploran las estrategias de regulación —desde la modulación alostérica hasta la fosforilación reversible— que permiten a la célula ajustar el flujo metabólico con precisión milimétrica.

Se analiza el papel central del ATP como moneda energética universal y los fundamentos termodinámicos que sustentan el valor calórico de los macronutrientes, conectando la bioquímica con la nutrición clínica. El dominio de estos conceptos resulta indispensable para comprender la fisiopatología de enfermedades metabólicas, la acción de numerosos fármacos y la interpretación de biomarcadores enzimáticos en el diagnóstico de laboratorio.

2.1. Catálisis Biológica

La catálisis biológica constituye el pilar funcional del metabolismo, permitiendo que las reacciones químicas esenciales para la vida ocurran a velocidades compatibles con las demandas celulares. Los catalizadores biológicos, fundamentalmente proteínas denominadas enzimas, aunque también existen ribozimas de ARN con capacidad catalítica, aceleran selectivamente estas reacciones sin ser consumidos en el proceso, y su estudio abarca desde su estructura molecular hasta su regulación fisiológica. Comprender la naturaleza de las enzimas implica reconocerlas como catalizadores altamente específicos, cuya función esencial es acelerar reacciones que, en su ausencia, transcurrirían a velocidades incompatibles con las necesidades metabólicas de un organismo vivo.

A diferencia de los catalizadores inorgánicos empleados en procesos industriales —como el platino en la síntesis de amoníaco o el paladio en la hidrogenación catalítica—, las enzimas operan en condiciones fisiológicas suaves (temperatura corporal, pH próximo a la neutralidad, presión atmosférica) y exhiben una selectividad molecular extraordinaria tanto por el tipo de

reacción que catalizan como por la estructura específica del sustrato que reconocen (Nelson & Cox, 2021).

2.1.1. Perspectiva histórica: del vitalismo a la enzimología molecular

La historia de la bioquímica moderna está indisolublemente ligada al descubrimiento y la comprensión de las enzimas. A finales del siglo XIX, el pensamiento científico dominante sostenía que los procesos fermentativos y digestivos solo podían ocurrir en presencia de células vivas, una posición filosófica conocida como vitalismo. El experimento de Eduard Buchner en 1897 resultó decisivo para dismantelar esta concepción: al preparar extractos libres de células de levadura y demostrar que estos extractos acelulares eran capaces de fermentar azúcares con producción de etanol y CO₂, Buchner estableció inequívocamente que la catálisis biológica es una propiedad química de las moléculas, no de la célula como entidad viviente. Este hallazgo, reconocido con el Premio Nobel de Química en 1907, abrió la era de la enzimología experimental y sentó las bases para la comprensión molecular de la vida.

En las décadas siguientes, la purificación y caracterización de las primeras enzimas permitió avanzar en la comprensión de su naturaleza química. James Sumner cristalizó la ureasa en 1926 y demostró que era una proteína pura, disipando las dudas que aún persistían sobre si las enzimas tenían naturaleza proteica. John Northrop y Moses Kunitz cristalizaron posteriormente la pepsina, la tripsina y la quimotripsina, confirmando el paradigma proteico. Hoy sabemos, además, que existen catalizadores biológicos de naturaleza ribonucleica —las ribozimas, descubiertas por Thomas Cech y Sidney Altman (Nobel de Química 1989)— que catalizan reacciones de corte y empalme del ARN y que tienen implicaciones profundas para comprender el origen evolutivo del metabolismo en el mundo del ARN primigenio. Sin embargo, las proteínas enzimáticas siguen siendo los principales catalizadores biológicos tanto en diversidad como en importancia metabólica (Nelson & Cox, 2021).

2.1.2. Naturaleza química de las enzimas y concepto de sitio activo

Comprender la naturaleza de las enzimas implica reconocerlas como catalizadores biológicos altamente específicos, cuya función esencial es acelerar reacciones químicas que, en su ausencia, transcurrirían a velocidades incompatibles con las demandas metabólicas de un organismo vivo. A diferencia de los catalizadores inorgánicos empleados en procesos industriales, como el platino en la síntesis de amoníaco o el paladio en la hidrogenación catalítica, las enzimas

operan en condiciones fisiológicas suaves (temperatura corporal, pH próximo a la neutralidad, presión atmosférica) y exhiben una selectividad molecular extraordinaria tanto por el tipo de reacción que catalizan como por la estructura específica del sustrato que reconocen.

El mecanismo fundamental mediante el cual consiguen esta proeza consiste en estabilizar el estado de transición de la reacción, reduciendo de forma significativa la energía de activación necesaria para que los sustratos se conviertan en productos. Como señalan Nelson & Cox (2021), esta reducción de la barrera energética puede alcanzar magnitudes de 10 a 20 kcal/mol, lo que se traduce en incrementos de velocidad de hasta 10^{17} veces respecto de la reacción no catalizada. Desde el punto de vista termodinámico, es crucial entender que las enzimas no alteran el equilibrio final de la reacción ni el cambio de energía libre de Gibbs (ΔG) asociado a ella; su acción se limita a la cinética del proceso: aceleran igualmente la reacción directa y la inversa, de modo que el cociente de equilibrio permanece inalterado.

El sitio activo, la región funcional donde se produce la catálisis, es una cavidad tridimensional formada por residuos aminoacídicos que frecuentemente están muy distantes en la secuencia primaria pero que la plegación proteica aproxima en el espacio. Su arquitectura es complementaria al estado de transición del sustrato —no al sustrato en estado basal ni al producto—, lo que explica la extraordinaria aceleración cinética que pueden lograr (Nelson & Cox, 2021).

Al respecto, esta complementariedad es tan precisa que pequeñas modificaciones en el sustrato pueden reducir la afinidad en varios órdenes de magnitud, y la quiralidad molecular es un ejemplo paradigmático: la mayoría de las enzimas reconocen exclusivamente un enantiómero de su sustrato quiral, con profundas implicaciones en farmacología, donde la diferencia en potencia y toxicidad entre enantiómeros de un mismo fármaco puede ser dramática —como ilustran los casos del ibuprofeno, la talidomida y el omeprazol (Bisswanger, 2022).

Muchas enzimas requieren la presencia de cofactores no proteicos para ser catalíticamente activas. Los cofactores pueden ser iones metálicos (Mg^{2+} , Zn^{2+} , $Fe^{2+/3+}$, Cu^{2+} , Mn^{2+}) que participan directamente en la catálisis o estabilizan la conformación del sitio activo, o moléculas orgánicas más complejas denominadas coenzimas (NAD^+ , FAD, CoA, piridoxal fosfato, biotina, tiamina pirofosfato). Cuando el cofactor está unido de forma covalente y permanente a la proteína se denomina grupo prostético; cuando se une de forma no covalente y puede disociarse se denomina

coenzima en sentido estricto. La holoenzima (proteína + cofactor) es la forma catalíticamente activa, mientras que la apoenzima (proteína sin cofactor) es inactiva. Esta distinción tiene implicaciones clínicas directas: las deficiencias de vitaminas B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina, cobalamina, ácido fólico) se traducen en pérdida de actividad de las enzimas que dependen de las coenzimas derivadas de esas vitaminas, generando los cuadros de beriberi, pelagra, anemia megaloblástica y otras enfermedades por deficiencia vitamínica (Bisswanger, 2022).

2.1.3. Especificidad catalítica y conformación tridimensional

La especificidad catalítica de las enzimas, su capacidad de reconocer y transformar únicamente uno o unos pocos sustratos entre los miles de moléculas presentes en el entorno intracelular— es una de sus propiedades más fascinantes y biológicamente relevantes. Esta selectividad está íntimamente ligada a la conformación tridimensional de la proteína. Las enzimas se pliegan espontáneamente, o asistidas por chaperonas moleculares como Hsp70 y GroEL/GroES, adoptando una estructura globular que genera una cavidad funcional conocida como sitio activo, donde se concentra toda la maquinaria catalítica necesaria para reconocer al sustrato y ejecutar la transformación química. Este sitio activo comprende únicamente una fracción de los residuos totales de la proteína, típicamente entre 3 y 20 aminoácidos, pero es responsable de toda la actividad funcional observable (Bisswanger, 2022).

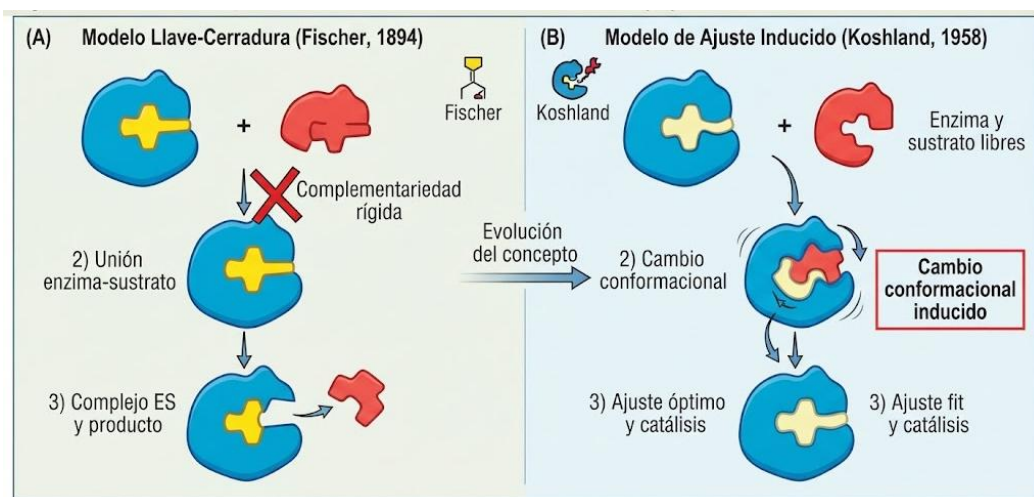
El reconocimiento sustrato-enzima se produce a través de interacciones no covalentes de alta complementariedad estérica y electrostática: enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas e iónicas cooperan para generar una unión selectiva y reversible que posiciona al sustrato exactamente donde los grupos catalíticos pueden actuar. Esta complementariedad estructural es tan precisa que pequeñas modificaciones en el sustrato pueden reducir la afinidad en varios órdenes de magnitud.

La quiralidad molecular es un ejemplo paradigmático: la mayoría de las enzimas reconocen exclusivamente un enantiómero de su sustrato quiral. Esta estereoespecificidad es una propiedad intrínseca de los centros catalíticos quirales de los sitios activos proteicos y tiene profundas implicaciones en farmacología, donde la diferencia en potencia y toxicidad entre enantiómeros de un mismo fármaco puede ser dramática, como ilustran los casos del ibuprofeno, la talidomida y el omeprazol (Bisswanger, 2022).

La Figura 6 ilustra los modelos clásicos que explican la especificidad enzimática, contrastando la rigidez del modelo llave-cerradura con la plasticidad funcional del modelo de ajuste inducido.

Figura 6

Modelos de especificidad enzima-sustrato: llave-cerradura y ajuste inducido



Nota. El modelo llave-cerradura (Fischer, 1894) propone una complementariedad estricta y rígida entre enzima y sustrato. El modelo de ajuste inducido (Koshland, 1958) propone que la unión del sustrato induce un cambio conformacional en la enzima que optimiza el posicionamiento de los grupos catalíticos. La evidencia experimental actual favorece el modelo de ajuste inducido como el mecanismo predominante en la mayoría de las enzimas. Adaptado de Nelson & Cox (2021) y Bisswanger (2022).

La conformación tridimensional es el depositario de la información catalítica y de la especificidad enzimática. Cualquier factor que altere esa conformación repercutirá directamente en la actividad enzimática observable. La desnaturalización térmica (que ocurre cuando la temperatura supera el umbral de estabilidad térmica de la proteína, generalmente entre 40 y 60 °C para enzimas de mamíferos) es el ejemplo más intuitivo.

Sin embargo, también los cambios de pH que modifican el estado de ionización de los residuos catalíticos del sitio activo (especialmente la histidina y la cisteína) afectan profundamente la actividad; cada enzima tiene un pH óptimo que coincide con las condiciones del compartimento en que ejerce su función (por ejemplo, la pepsina gástrica tiene un pH óptimo de 1.5-2.0, mientras

que la tripsina pancreática opera óptimamente a pH 7.5-8.0). Las mutaciones puntuales en regiones estructuralmente críticas pueden abolir la actividad enzimática con consecuencias clínicas severas, constituyendo las enzimopatías hereditarias (Bisswanger, 2022).

2.1.4. Nomenclatura IUBMB: las seis clases de enzimas y su actualización

El creciente descubrimiento de nuevas actividades catalíticas a lo largo del siglo XX generó la necesidad de un sistema de clasificación riguroso y universalmente aceptado. La International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) estableció su sistema de nomenclatura enzimática desde 1961, basado en el tipo de reacción catalizada. Este sistema asigna a cada enzima un número EC (Enzyme Commission) de cuatro dígitos que refleja de forma jerárquica la clase, subclase, sub-subclase y número de serie (IUBMB, 2024).

La Tabla 8 sintetiza las seis clases enzimáticas según la IUBMB, proporcionando ejemplos representativos y su relevancia clínica o metabólica, lo que facilita la correlación con la práctica médica.

Tabla 8

Clasificación de las Enzimas según la IUBMB: Seis Clases Principales

Clase (EC)	Tipo de Reacción	Ejemplo Representativo	Relevancia Clínica / Bioquímica
EC 1	Reacciones de óxido-reducción (redox)	Lactato deshidrogenasa (LDH)	Marcador de daño tisular inespecífico; sus isoformas ayudan a diferenciar infarto, hemólisis o hepatopatía.
EC 2	Transferencia de grupos funcionales	Alanina aminotransferasa (ALT)	Biomarcador de daño hepatocelular; su elevación orienta hacia hepatitis virales o esteatohepatitis.
EC 3	Hidrólisis de enlaces	Lipasa pancreática	Diagnóstico de pancreatitis aguda; alta sensibilidad y especificidad frente a la amilasa.
EC 4	Ruptura o formación de enlaces sin hidrólisis	Fumarasa (ciclo de Krebs)	Enzima clave del metabolismo energético aerobio; su déficit congénito causa acidosis metabólica grave.
EC 5	Reordenamiento intramolecular (isomerización)	Fosfoglucosa isomerasa	Convierte glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato en la glucólisis; paso inicial de la vía energética.
EC 6	Formación de enlaces acoplada a hidrólisis de NTP	Piruvato carboxilasa	Enzima gluconeogénica que requiere biotina (cofactor); su disfunción afecta la homeostasis de la glucosa.

Nota. EC = Enzyme Commission. NTP = nucleósido trifosfato (usualmente ATP o GTP). La clasificación se basa en el tipo de reacción química catalizada y no en la estructura de la enzima. Adaptado de IUBMB (2024); Nelson & Cox (2021); Bisswanger (2022).

Las seis clases principales abarcan la totalidad de las transformaciones enzimáticas conocidas. La versión 2024 de la clasificación IUBMB incorpora nuevas actividades catalíticas descubiertas por estudios de genómica funcional y enzimología computacional (IUBMB, 2024). La era genómica y post-genómica ha revelado que los organismos vivos codifican miles de enzimas cuya función aún no ha sido caracterizada experimentalmente, un espacio denominado por los bioinformáticos "oscuridad enzimática" (enzyme dark matter).

De hecho, iniciativas globales como la base de datos UniProtKB, el Protein Data Bank (PDB), que en 2024 supera las 200,000 estructuras depositadas, y el proyecto de inteligencia artificial AlphaFold de DeepMind (que ha predicho estructuras para casi todos los proteomas conocidos) están transformando radicalmente la capacidad de asignar función a nuevas secuencias enzimáticas. La actualización de la nomenclatura IUBMB refleja este dinamismo, incorporando nuevas reacciones identificadas en organismos extremófilos, en la microbiota intestinal humana y en el metabolismo secundario de plantas y microorganismos.

2.2. Enzimas Séricas y Diagnóstico

La medición de la actividad enzimática en suero o plasma representa una de las herramientas diagnósticas más poderosas y ampliamente utilizadas en medicina interna. Su fundamento fisiopatológico es elegante en su simplicidad: en condiciones fisiológicas normales, las concentraciones plasmáticas de la mayoría de las enzimas intracelulares son extremadamente bajas, dado que estas proteínas ejercen su función en el interior de los compartimentos celulares y carecen de actividad conocida en el torrente sanguíneo. Sin embargo, cuando una célula sufre daño subletal o necrosis, su membrana plasmática pierde integridad y libera su contenido al espacio extracelular, incluidas las enzimas citosólicas, mitocondriales y membranosas. Este fenómeno constituye el fundamento de la enzimología clínica: la medición de la actividad catalítica de enzimas específicas en suero o plasma refleja de manera indirecta pero sensible el grado y la localización del daño tisular (McPherson & Pincus, 2022).

La velocidad con la que una enzima aparece en suero tras una lesión, la magnitud del incremento y el perfil temporal de elevación y descenso dependen de varios factores: la

concentración intracelular de la enzima en el tejido lesionado, la extensión del área dañada, la permeabilidad de la membrana celular, la vida media sérica de la enzima (que varía desde minutos para algunas fosfatasa hasta varios días para la LDH), la filtración renal y la captación por el sistema reticuloendotelial. El concepto de isoenzima o isoforma enzimática —formas moleculares distintas de una misma actividad catalítica, codificadas por genes diferentes o generadas por procesamiento diferencial— es fundamental para aumentar la especificidad diagnóstica, ya que las diferentes isoformas tienen distribuciones tisulares características que permiten localizar la fuente del daño (McPherson & Pincus, 2022).

La Tabla 9 resume los principales biomarcadores enzimáticos utilizados en la práctica clínica, especificando su localización tisular, las causas más frecuentes de elevación y su utilidad diagnóstica, lo que facilita la correlación entre el perfil enzimático y la patología sospechada.

Tabla 9

Principales Marcadores Enzimáticos de Uso Clínico

Enzima	Localización tisular principal	Causas de elevación	Utilidad diagnóstica
ALT (GPT)	Hepatocito (citosol)	Hepatitis virales, esteatohepatitis, hepatotoxicidad	Marcador específico de daño hepatocelular
AST (GOT)	Hepatocito, miocardio, músculo esquelético	Hepatitis, IAM, rabdomiólisis	Marcador inespecífico; cociente AST/ALT orienta a etiología
Lipasa	Páncreas exocrino	Pancreatitis aguda, obstrucción ductal	Marcador de elección para pancreatitis aguda
Amilasa	Páncreas, glándulas salivales	Pancreatitis, parotiditis, insuficiencia renal	Menor especificidad que lipasa
CK total	Músculo esquelético, cardíaco, cerebro	Rabdomiólisis, IAM, distrofias musculares	Marcador de daño muscular
CK-MB	Miocardio (predominante)	Infarto agudo de miocardio	Marcador cardíaco (desplazado por troponinas)
LDH	Ubicua (citosol)	Hemólisis, infarto, neoplasias, hepatopatías	Marcador inespecífico; isoformas orientan al origen
Fosfatasa alcalina (FA)	Hígado, hueso, intestino, placenta	Colestasis, enfermedad ósea, embarazo	Marcador de colestasis y metabolismo óseo
GGT	Hígado (microsomas), riñón, páncreas	Consumo de alcohol, colestasis, fármacos	Marcador de inducción microsomal y consumo de alcohol

Nota. ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CK = creatina quinasa; IAM = infarto agudo de miocardio; LDH = lactato deshidrogenasa; GGT = gamma-glutamyl transferasa. Adaptado de McPherson & Pincus (2022); Henry (2022).

2.2.1. Aminotransferasas ALT y AST: marcadores hepatocelulares

Entre los marcadores enzimáticos de mayor relevancia en la práctica médica cotidiana destacan las aminotransferasas alanina aminotransferasa (ALT, EC 2.6.1.2) y aspartato aminotransferasa (AST, EC 2.6.1.1). Ambas catalizan la transferencia reversible de grupos amino desde sus sustratos específicos hacia el α -cetoglutarato, generando glutamato y el correspondiente α -cetoácido, una reacción fundamental en el metabolismo de aminoácidos y en la interconexión del ciclo de la urea con el ciclo de Krebs. Esta reacción de transaminación requiere piridoxal fosfato (vitamina B₆) como coenzima, de modo que las deficiencias de vitamina B₆ pueden reducir la actividad de estas enzimas tanto en tejidos como en el laboratorio (Henry, 2022).

La ALT se expresa predominantemente en el citoplasma de los hepatocitos y en menor medida en músculo, riñón y corazón; su elevación sérica tiene alta especificidad para daño hepatocelular y es el marcador de elección para el cribado de hepatopatías. La AST, en cambio, se encuentra tanto en citoplasma como en mitocondrias de hepatocitos, y también se expresa abundantemente en músculo cardíaco y esquelético, riñón, páncreas y eritrocitos; por ello es un marcador menos específico, pero de utilidad complementaria. La clave interpretativa es el cociente AST/ALT (índice de De Ritis): valores > 2 sugieren hepatopatía alcohólica, mientras que valores < 1 son más característicos de hepatitis viral aguda. En la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), el cociente suele ser < 1 en estadios iniciales, pero puede invertirse a medida que progresa la fibrosis hepática (Henry, 2022).

Desde el punto de vista cuantitativo, la magnitud de la elevación de aminotransferasas orienta sobre el tipo e intensidad del daño hepático. En la hepatitis viral aguda (A, B, C, E), los niveles pueden superar 20-100 veces el límite superior normal (LSN), con un pico en la primera o segunda semana seguido de descenso gradual. En la hepatitis alcohólica aguda, las elevaciones son habitualmente más moderadas ($< 8 \times \text{LSN}$), pero el cociente AST/ALT > 2 es altamente orientador.

En la hepatotoxicidad por paracetamol —que actúa a través del metabolito reactivo N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) generado por el citocromo P450 2E1—, los niveles de ALT pueden superar 10,000 U/L en casos de sobredosis masiva, representando el daño hepatocelular más agudo de presentación frecuente en urgencias. En el hígado congestivo por insuficiencia cardíaca derecha ("hepatitis isquémica" o "hígado de shock"), la elevación brusca de aminotransferasas puede alcanzar $100 \times \text{LSN}$ y simular una hepatitis viral, distinguiéndose por el

contexto clínico de bajo gasto cardíaco y por la normalización rápida al recuperar la perfusión (McPherson & Pincus, 2022).

La interpretación clínica de estas enzimas se integra siempre con otros parámetros bioquímicos: bilirrubina total y directa (reflejo de la capacidad de conjugación y excreción biliar), albúmina sérica y tiempo de protrombina (marcadores de función sintética hepática), fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa (marcadores de colestasis e inducción microsomal), y técnicas de imagen como la ecografía abdominal, la elastografía hepática transitoria y la resonancia magnética. Esta integración multiparamétrica permite clasificar el daño hepático como hepatocelular, colestásico o mixto, estadificar la fibrosis y monitorizar la respuesta a tratamientos antivirales, inmunosupresores o hepatoprotectores (Henry, 2022).

2.2.2. Lipasa y amilasa en el diagnóstico de pancreatitis aguda

En el contexto de la patología pancreática, la lipasa sérica (EC 3.1.1.3) ha consolidado su posición como el biomarcador de elección para el diagnóstico de la pancreatitis aguda. La lipasa pancreática es una serina hidrolasa secretada por las células acinares del páncreas exocrino que cataliza la hidrólisis de triglicéridos en el intestino delgado mediante acción concertada con la colipasa y con los ácidos biliares, que actúan como "activadores interfaciales" a nivel de la interfase lípido-agua. En condiciones de inflamación pancreática, la obstrucción del drenaje ductal o la activación prematura de proenzimas dentro de la glándula libera grandes cantidades de lipasa al torrente sanguíneo, donde su actividad puede medirse con técnicas espectrofotométricas de alta sensibilidad (Boxhoorn et al., 2020).

Según la revisión sistemática de Boxhoorn et al. (2020) en The Lancet, el diagnóstico de pancreatitis aguda requiere al menos dos de los tres criterios siguientes: dolor abdominal típico (inicio agudo en epigastrio con irradiación dorsal), elevación de lipasa o amilasa sérica superior a tres veces el LSN, y hallazgos compatibles en imagen (TC con contraste o RM). La sensibilidad de la lipasa para pancreatitis aguda supera el 90%, y su especificidad es mayor que la de la amilasa porque la lipasa no se eleva en condiciones como la parotiditis, la insuficiencia renal aislada o el embarazo, que sí pueden elevar la amilasa. Además, la lipasa permanece elevada durante más tiempo (hasta 7-14 días vs. 24-72 horas para la amilasa), lo que la hace más útil en pacientes que consultan tardíamente.

La fisiopatología de la pancreatitis aguda ilustra perfectamente el concepto de activación enzimática intracelular inadecuada o "autodigestión". Normalmente, las enzimas digestivas pancreáticas se sintetizan como zimógenos inactivos —tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa, profosfolipasa A₂— que solo se activan en la luz duodenal por acción de la enteroquinasa duodenal. En la pancreatitis aguda, factores desencadenantes como la hiperpresión ductal por litiasis biliar (la causa más frecuente, responsable del 40-50% de los casos en países occidentales), el consumo excesivo de alcohol, la hipertrigliceridemia severa (> 1,000 mg/dL) o las mutaciones en el gen PRSS1 del tripsinógeno catiónico provocan la activación prematura de tripsinógeno a tripsina dentro del propio parénquima pancreático, desencadenando una cascada de activación de todas las demás proenzimas que genera autodigestión tisular, respuesta inflamatoria sistémica y, en los casos graves, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con fallo multiorgánico (Boxhoorn et al., 2020).

2.2.3. Otros biomarcadores enzimáticos de relevancia diagnóstica

Más allá de las aminotransferasas y la lipasa, el arsenal de biomarcadores enzimáticos disponibles en el laboratorio clínico es amplio y sigue expandiéndose. La creatina quinasa (CK, EC 2.7.3.2) y sus isoformas —CK-MB (específica de músculo cardíaco), CK-MM (músculo esquelético) y CK-BB (sistema nervioso central)— fueron durante décadas los marcadores estándar del infarto agudo de miocardio (IAM). Aunque las troponinas cardíacas de alta sensibilidad (cTnI y cTnT) las han desplazado como marcadores de elección en la cardiopatía isquémica por su mayor especificidad miocárdica y su capacidad de detección ultra-precoz (elevación en las primeras 1-3 horas del IAM), la CK total mantiene plena vigencia en el diagnóstico de rabdomiólisis, miopatías inflamatorias como la polimiositis y la dermatomiositis, y en la monitorización de toxicidad muscular por estatinas (Bell, 2023).

La lactato deshidrogenasa (LDH, EC 1.1.1.27) es otra enzima con amplia distribución tisular y utilidad diagnóstica en múltiples contextos clínicos. Cataliza la reducción reversible del piruvato a lactato, con regeneración de NAD⁺, y es esencial para sostener la glucólisis anaeróbica en condiciones de hipoxia tisular. Su elevación inespecífica en diversas patologías —hemólisis, neoplasias hematológicas, infarto pulmonar, hepatopatías, miopatías— la convierte en un marcador sensible pero poco específico. Sin embargo, el análisis de sus cinco isoformas electroforéticas (LDH1-LDH5) aumenta su valor diagnóstico: LDH1 (predominante en corazón y

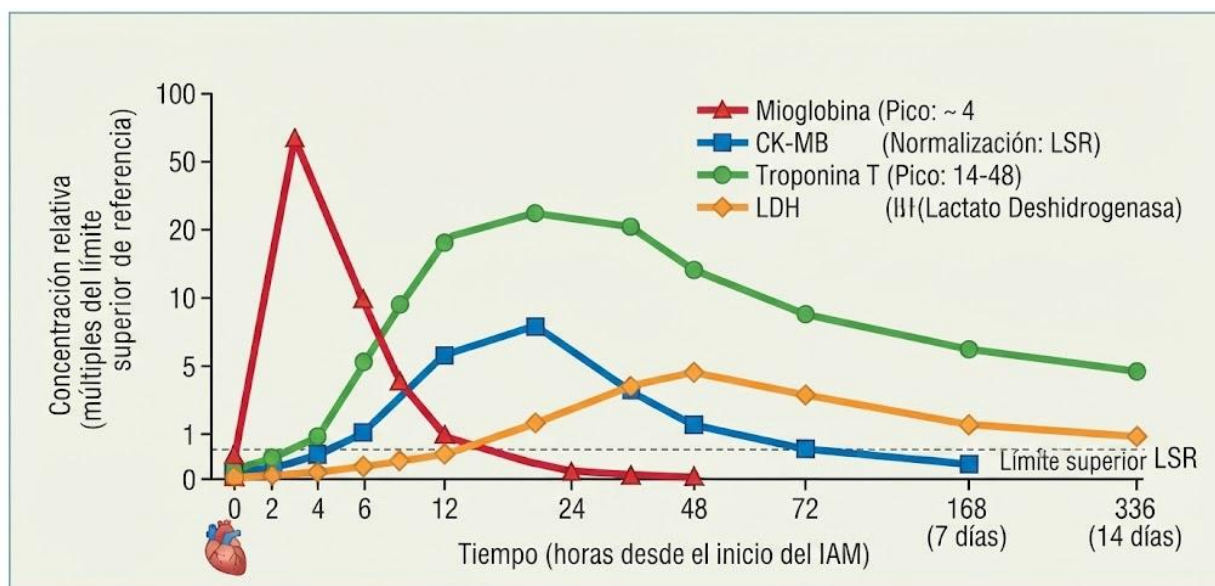
eritrocitos) se eleva en IAM y hemólisis; LDH5 (predominante en hígado y músculo esquelético) se eleva en hepatopatías agudas. Durante la pandemia de COVID-19, la LDH sérica fue reconocida como marcador pronóstico de gravedad, ya que sus niveles elevados correlacionan con peor evolución clínica en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (Bell, 2023).

La fosfatasa alcalina (FA, EC 3.1.3.1) y la gamma-glutamyl transferasa (GGT, EC 2.3.2.2) son los marcadores enzimáticos primarios de colestasis e inducción microsomal hepática, respectivamente. La FA tiene cuatro isoenzimas principales (hepática, ósea, intestinal y placentaria), todas ellas con actividad óptima en pH alcalino, lo que explica su nombre. En la colestasis (obstrucción biliar intrahepática o extrahepática), la FA se sintetiza de novo por los colangiocitos y hepatocitos periportales en respuesta a los ácidos biliares retenidos, con elevaciones de $3-10 \times \text{LSN}$ en colestasis moderada y $> 10 \times \text{LSN}$ en obstrucción completa. En el metabolismo óseo acelerado (enfermedad de Paget, fracturas, metástasis óseas, raquitismo), la isoforma ósea se eleva sin que exista patología hepática. La GGT, por su parte, es inducida por el etanol, los antiepilépticos y los glucocorticoides, siendo el marcador más sensible de consumo de alcohol incluso en ausencia de daño hepático establecido (McPherson & Pincus, 2022).

La Figura 7 ilustra el patrón temporal de elevación de los principales biomarcadores enzimáticos y cardíacos tras un infarto agudo de miocardio, evidenciando cómo la cinética de liberación y la vida media sérica determinan la ventana diagnóstica de cada marcador.

Figura 7

Evolución temporal de los marcadores enzimáticos y cardíacos tras un infarto agudo de miocardio



Nota. La figura compara la cinética de elevación y descenso de los principales marcadores utilizados en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. La mioglobina es el marcador más precoz pero inespecífico; la CK-MB fue el estándar durante décadas; las troponinas cardíacas son actualmente los marcadores de elección por su alta especificidad y sensibilidad; la LDH tiene la ventana diagnóstica más amplia pero baja especificidad. Adaptado de Bell (2023) y McPherson & Pincus (2022).

2.3. Mecanismos de Acción Enzimática

Para entender cómo las enzimas ejecutan su función con la velocidad y la especificidad que exhiben, es necesario adentrarse en los mecanismos moleculares que operan en el sitio activo durante cada ciclo catalítico. La bioquímica estructural contemporánea ha identificado cuatro grandes estrategias que las enzimas despliegan, frecuentemente de forma combinada y sinérgica: catálisis ácido-base general, catálisis covalente, catálisis por proximidad y orientación, y catálisis mediada por iones metálicos. Como subraya Copeland (2021), ningún mecanismo individual explica por sí solo las aceleraciones cinéticas observadas; es la combinación estratégica de estas contribuciones lo que convierte a las enzimas en los catalizadores más eficientes de la naturaleza.

El estudio de estos mecanismos no es un ejercicio académico abstracto; sus implicaciones se extienden al diseño de antibióticos, antivirales, antineoplásicos y terapias para enzimopatías hereditarias. La comprensión profunda de cómo una enzima acelera una reacción específica permite a la farmacología moderna diseñar inhibidores selectivos que bloquean la actividad patológica sin afectar a otras enzimas del organismo.

2.3.1. Las cuatro estrategias catalíticas fundamentales

La catálisis enzimática se sustenta en cuatro estrategias moleculares que, aunque descritas por separado, operan de manera integrada y sinérgica en la mayoría de los sitios activos.

- Catálisis ácido-base general: Consiste en la transferencia de protones entre el sitio activo y el sustrato durante la reacción, sin necesidad de los iones H_3O^+ u OH^- del medio. En las enzimas, los residuos de histidina ($\text{pK}_a \approx 6\text{-}7$), glutámico, aspártico, lisina, tirosina y cisteína pueden actuar como ácidos o bases generales según las condiciones del microentorno del sitio activo. La histidina es particularmente versátil porque su pK_a fisiológico la mantiene en equilibrio entre las formas protonada e imidazol libre, permitiéndole alternar roles de ácido y base en el mismo ciclo catalítico.
- Catálisis covalente: Implica la formación transitoria de un intermediario covalente entre el sustrato y un residuo nucleofílico del sitio activo. Este intermediario divide la barrera energética original en dos barreras menores, facilitando la conversión global. Las serina proteasas (quimotripsina, tripsina, elastasa) constituyen el ejemplo paradigmático: la Ser195 del sitio activo ataca nucleofílicamente el enlace amida del sustrato, formando un intermediario acil-enzima covalente que es hidrolizado posteriormente por una molécula de agua.
- Catálisis por proximidad y orientación: Aprovecha el hecho de que la unión del sustrato al sitio activo lo concentra y orienta con precisión espacial respecto a los grupos catalíticos. Los estudios comparativos de reacciones en solución frente a reacciones en medios confinados han estimado que la proximidad y orientación correctas pueden contribuir factores cinéticos de hasta 10^8 , explicando una parte sustancial de la aceleración enzimática total.
- Catálisis por iones metálicos: Las metaloproteínas utilizan cationes metálicos como ácidos de Lewis que estabilizan cargas negativas en estados de transición (carboxipeptidasa A con Zn^{2+}), como mediadores de reacciones redox de un electrón (citocromos con $\text{Fe}^{2+}/^{3+}$, superóxido dismutasa con $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$), o como organizadores de la geometría del sitio activo (Mg^{2+} en las quinasas, que estabiliza el trifosfato del ATP) (Copeland, 2021).

2.3.2. El modelo de ajuste inducido y la plasticidad conformacional

Uno de los conceptos más influyentes para explicar la especificidad y la eficiencia catalítica es el modelo de ajuste inducido (induced fit), propuesto por Daniel Koshland en 1958 como corrección al modelo rígido "llave-cerradura" de Emil Fischer (1894). Según el ajuste inducido, la unión del sustrato no ocurre entre dos estructuras complementarias rígidas, sino que induce un cambio conformacional en la enzima que optimiza las interacciones de contacto y posiciona correctamente los grupos catalíticos. Este reajuste puede involucrar desde movimientos locales de bucles flexibles (1-2 Å) hasta reordenaciones de dominios completos (5-15 Å), detectables por cristalografía de rayos X, RMN en estado sólido y criomicroscopía electrónica (Fischer & Smith, 2023).

La criomicroscopía electrónica (cryo-EM) ha revolucionado nuestra comprensión de la dinámica conformacional enzimática. Los estudios de cryo-EM publicados entre 2020 y 2023 han revelado con detalle sin precedente los movimientos de dominio en la ARN polimerasa bacteriana (donde el dominio "pinza" se cierra sobre el ADN molde tras la unión del NTP entrante), en las helicasas del replisoma bacteriano y en el proteasoma 26S (donde la apertura del canal de entrada requiere desfosforilación ATP-dependiente). Fischer & Smith (2023) destacan que la plasticidad conformacional observada no es ruido estructural sino información funcional codificada evolutivamente en la secuencia aminoacídica para optimizar la catálisis.

Más allá de la descripción estática del ajuste inducido, la investigación reciente ha revelado que la dinámica proteica en escalas de tiempo múltiples —desde movimientos de enlaces en femtosegundos hasta oscilaciones de dominios en microsegundos a milisegundos— participa activamente en la catálisis. Henzler-Wildman (2021) argumenta que las fluctuaciones térmicas de la proteína no son accidentales sino que están sintonizadas evolutivamente para facilitar el acceso al estado de transición.

Este concepto, denominado "muestreo conformacional" (conformational sampling), sugiere que la enzima explora continuamente un paisaje de energía con múltiples mínimos conformacionales, y que la unión del sustrato o de un modulador alostérico desplaza el equilibrio poblacional hacia el conformero catalíticamente activo. Las simulaciones de dinámica molecular de escala de microsegundos y la espectroscopía de correlación de fluorescencia (FCS) han

aportado evidencia directa de este muestreo conformacional en la adenilato quinasa, la dihidrofolato reductasa y la proteína quinasa A (Henzler-Wildman, 2021).

2.3.3. Inhibición enzimática y diseño racional de fármacos

Esta visión dinámica de la catálisis enzimática tiene implicaciones directas en el diseño racional de fármacos. El paradigma clásico buscaba moléculas que compitieran con el sustrato por el sitio activo (inhibición competitiva) o que bloquearan la actividad en sitios alostéricos (inhibición alostérica). Sin embargo, el reconocimiento del dinamismo conformacional enzimático ha abierto estrategias complementarias de gran potencial: el diseño de inhibidores que atrapan a la enzima en un estado inactivo ("bloqueo conformacional" o conformational locking), como el imatinib que estabiliza la forma DFG-out inactiva de BCR-ABL quinasa en la leucemia mieloide crónica; los PROTACs (proteolysis targeting chimeras) que reclutan ubiquitin ligasas E3 para degradar selectivamente enzimas patológicas; y los inhibidores de cavidades crípticas que solo se revelan durante los movimientos conformacionales dinámicos y que son inaccesibles a los inhibidores de sitio activo convencionales (Fischer & Smith, 2023).

El campo de la inhibición enzimática tiene además una dimensión antimicrobiana crítica. Las betalactamasas bacterianas —enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de penicilinas y cefalosporinas, confiriendo resistencia antibiótica— son el objetivo de los inhibidores de betalactamasas combinados como el ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y los nuevos inhibidores no betalactámicos (avibactam, relebactam, vaborbactam). La neuraminidasa del virus influenza, que facilita la liberación de nuevos viriones de la superficie celular al escindir los ácidos siálicos de las glicoproteínas superficiales, es el blanco del oseltamivir (Tamiflu®) y el zanamivir, inhibidores de la neuraminidasa influenzal. El diseño de estos fármacos fue posible gracias a la elucidación cristalográfica del sitio activo de la neuraminidasa y al modelado computacional de inhibidores con máxima complementariedad estructural con el sitio de unión del ácido siálico (Copeland, 2021).

En definitiva, el estudio de los mecanismos de acción enzimática no es solo un ejercicio académico: sus implicaciones se extienden al diseño de antibióticos, antivirales, antineoplásicos y terapias para enzimopatías hereditarias. La terapia de reemplazo enzimático (TRE), por ejemplo, consiste en la administración intravenosa de la enzima recombinante purificada en pacientes con enfermedades lisosomales por depósito (Gaucher, Fabry, Pompe, mucopolisacaridosis),

restaurando parcialmente la actividad catalítica deficiente. La terapia génica de nueva generación busca corregir la causa raíz —la mutación en el gen que codifica la enzima— mediante vectores virales adenoasociados (AAV) o herramientas de edición genómica como CRISPR-Cas9. Ambas estrategias requieren una comprensión profunda del mecanismo catalítico de la enzima afectada para validar la eficacia del enfoque terapéutico (Henzler-Wildman, 2021).

2.4. Cinética Enzimática y Regulación

El análisis cuantitativo de la actividad enzimática y sus mecanismos de control en la célula viva constituye uno de los pilares de la bioquímica metabólica. La velocidad a la que una enzima convierte su sustrato en producto, así como su capacidad para ajustarse a las demandas metabólicas cambiantes, determina el flujo de toda una ruta bioquímica. Comprender estos principios es esencial para interpretar la fisiología normal, la acción de los fármacos (muchos de los cuales son inhibidores enzimáticos) y la fisiopatología de enfermedades metabólicas. La cinética enzimática proporciona el marco matemático para cuantificar la actividad catalítica, mientras que los mecanismos de regulación —alostéricos y covalentes— permiten a la célula integrar señales metabólicas y hormonales para mantener la homeostasis.

2.4.1. La ecuación de Michaelis-Menten: fundamentos, derivación e interpretación

El análisis cuantitativo de la actividad enzimática se fundamenta, desde hace más de un siglo, en la ecuación propuesta por Leonor Michaelis y Maud Menten en 1913, perfeccionada por George Briggs y John Haldane en 1925 con la hipótesis del estado estacionario. La elegancia conceptual de este modelo reside en su capacidad de describir con solo dos parámetros — K_m y V_{max} — la relación hiperbólica entre la velocidad inicial (v_0) y la concentración de sustrato $[S]$:

$$v_0 = V_{max} \cdot [S] / (K_m + [S])$$

La derivación parte del esquema enzimático básico: $E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$. Bajo la hipótesis de estado estacionario ($d[ES]/dt \approx 0$), se obtiene $K_m = (k_{-1} + k_2) / k_1$, donde k_1 y k_{-1} son las constantes de asociación y disociación del complejo ES, y k_2 es la constante de velocidad del paso catalítico. Cuando $k_{-1} \gg k_2$, K_m se aproxima a la constante de disociación K_d y es una medida directa de la afinidad enzimática. Un K_m bajo indica que la enzima se satura a concentraciones bajas de sustrato (alta afinidad), mientras que un K_m alto indica lo contrario. La V_{max} representa la velocidad máxima alcanzable cuando todos los sitios activos están ocupados por sustrato, y la

constante catalítica $k_{cat} = V_{max} / [E]$, (número de recambio) refleja la eficiencia catalítica intrínseca de la enzima (Bisswanger, 2022).

A concentraciones bajas ($[S] \ll K_m$), la velocidad es proporcional a $[S]$ (cinética de primer orden aparente). A concentraciones altas ($[S] \gg K_m$), la velocidad se satura en V_{max} (cinética de orden cero aparente). El cociente de especificidad k_{cat}/K_m es el parámetro más informativo para comparar la eficiencia de diferentes enzimas o de diferentes sustratos para una misma enzima, ya que integra la eficiencia catalítica y la afinidad.

La determinación experimental de K_m y V_{max} se realiza clásicamente mediante la transformación lineal de Lineweaver-Burk (doble recíproco: $1/v$ vs. $1/[S]$), que permite identificar gráficamente el tipo de inhibición. Aunque esta representación amplifica los errores experimentales a bajas concentraciones de sustrato, sigue siendo de utilidad pedagógica. Métodos más robustos estadísticamente incluyen la transformación de Eadie-Hofstee (v vs. $v/[S]$) y, fundamentalmente, el ajuste no lineal por mínimos cuadrados de los datos directos de v_0 vs. $[S]$ mediante programas computacionales, que es el estándar actual en investigación (Copeland, 2021).

La ecuación de Michaelis-Menten simple se complementa con modelos más sofisticados para situaciones que exhiben desviaciones del comportamiento hiperbólico. Los modelos cooperativos (ecuación de Hill: $v = V_{max} \cdot [S]^n / (K_{0.5}^n + [S]^n)$) se aplican a enzimas alostéricas multiméricas como la fosfofructoquinasa-1 y la hemoglobina, cuya curva sigmoideal y coeficiente de Hill $n > 1$ refleja cooperatividad positiva en la unión del sustrato (Bisswanger, 2022).

2.4.2. Regulación alostérica: el "termostato molecular" del metabolismo

La regulación de la actividad enzimática en la célula viva va mucho más allá de la simple competencia por el sustrato. Los organismos vivos han desarrollado mecanismos de regulación de extraordinaria sofisticación para ajustar el flujo metabólico con precisión y rapidez en respuesta a señales nutricionales, hormonales y energéticas. La regulación alostérica y la modificación covalente reversible son los dos mecanismos principales, y su comprensión integrada es indispensable para entender el control metabólico en salud y enfermedad (Nelson & Cox, 2021).

La regulación alostérica se produce cuando una molécula pequeña —el efector alostérico o modulador— se une a un sitio de la enzima distinto del sitio activo (el sitio alostérico), induciendo un cambio conformacional que modifica la actividad catalítica. Los

efectores activadores aumentan la afinidad por el sustrato (disminuyen el K_m aparente, efecto K) o la V_{max} (efecto V), mientras que los inhibidores producen los efectos contrarios. La regulación alostérica es especialmente prevalente en enzimas que controlan pasos comprometidos de rutas metabólicas, donde actúa como "termostato molecular": el producto final de la ruta inhibe la primera enzima de la secuencia (inhibición por retroalimentación), evitando la acumulación excesiva de intermediarios (Nelson & Cox, 2021).

El ejemplo más ilustrativo es la regulación de la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1), la enzima que cataliza el paso más regulado de la glucólisis (fructosa-6-fosfato + ATP $\rightarrow$ fructosa-1,6-bisfosfato + ADP). La PFK-1 es inhibida alostéricamente por ATP (señal de energía abundante) y citrato (que indica abundancia de acetil-CoA mitocondrial), y activada por AMP, ADP (señales de baja energía) y fructosa-2,6-bisfosfato (F2,6BP), cuya concentración es controlada por la enzima bifuncional PFK-2/FBPasa-2 bajo regulación hormonal por insulina y glucagón. Cuando la insulina activa la PFK-2 y eleva la F2,6BP, la glucólisis se activa; cuando el glucagón activa la PKA que fosforila y cambia la actividad de la PFK-2/FBPasa-2, la F2,6BP disminuye y la gluconeogénesis se favorece. Esta integración de la regulación alostérica con la señalización hormonal ilustra la elegancia molecular del control metabólico (Nelson & Cox, 2021).

2.4.3. Modificación covalente reversible: fosforilación y cascadas de señalización

La modificación covalente reversible opera mediante la adición o eliminación de grupos químicos a residuos específicos de la enzima, catalizadas por otras enzimas reguladoras. La fosforilación-desfosforilación de residuos de serina, treonina o tirosina es la modificación más extendida en eucariotas; el genoma humano codifica más de 500 proteínas quinasas —la mayor superfamilia de enzimas en el proteoma humano— y aproximadamente 150 fosfatasa, lo que da idea de la centralidad de esta modificación en la regulación celular. Las proteínas quinasas dependientes del AMP cíclico (PKA), las quinasas dependientes de calcio-calmodulina (CaMKII, CaMKIV) y las MAP quinasas (ERK, p38, JNK) son los principales transductores de señales extracelulares al metabolismo enzimático intracelular (Nelson & Cox, 2021).

La glucógeno fosforilasa hepática ilustra con claridad el impacto fisiológico de la modificación covalente. En el estado postabsortivo (ayuno), el glucagón se secreta desde las células α pancreáticas y se une a su receptor en hepatocitos, activando la adenilil ciclasa y elevando el AMP cíclico intracelular. El cAMP activa la PKA, que fosforila y activa la fosforilasa quinasa,

que a su vez fosforila la glucógeno fosforilasa en la Ser14, convirtiéndola de la forma b (inactiva) a la forma a (activa). La glucógeno fosforilasa a cataliza la glucogenólisis (fosfórolisis del glucógeno), liberando glucosa-1-fosfato que se convierte en glucosa-6-fosfato y finalmente en glucosa libre por la glucosa-6-fosfatasa hepática. Por el contrario, tras la ingesta de alimentos, la insulina activa la fosfatasa PP1 (proteína fosfatasa 1) que desfosforila la glucógeno fosforilasa, inactivándola y reorientando el metabolismo hacia la síntesis de glucógeno (Nelson & Cox, 2021).

La comprensión de estas cascadas de señalización que regulan enzimas metabólicas tiene implicaciones terapéuticas directas. La metformina, el hipoglucemiante más prescrito del mundo, actúa activando la AMPK (quinasa activada por AMP), que inhibe las enzimas lipogénicas y gluconeogénicas (acetil-CoA carboxilasa y glucosa-6-fosfatasa) y activa las enzimas de la oxidación de ácidos grasos, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la producción hepática de glucosa. Los inhibidores de SGLT2 (gliflozinas) actúan sobre el cotransportador renal de sodio-glucosa, indirectamente modificando el estado energético celular y activando la AMPK de forma secundaria. En oncología, la vía PI3K-Akt-mTOR, que regula múltiples enzimas del metabolismo energético en células tumorales, es uno de los blancos terapéuticos más intensamente estudiados (Bisswanger, 2022).

2.5. Termodinámica y Nutrición

La termodinámica bioquímica proporciona el marco teórico imprescindible para comprender por qué ciertas reacciones metabólicas ocurren espontáneamente mientras otras requieren acoplamiento energético. Esta perspectiva termodinámica coloca la nutrición en su contexto biofísico correcto: comer es, en última instancia, importar energía y entropía negativa (negentropía) del ambiente para mantener el orden biológico. La comprensión de los principios energéticos que rigen el metabolismo es fundamental para la práctica clínica, desde el cálculo del gasto energético basal hasta la prescripción dietética en patologías crónicas y el diseño de la nutrición artificial en pacientes críticos.

2.5.1. Energía libre de Gibbs: principios y aplicación al metabolismo

La función termodinámica central en bioquímica es la energía libre de Gibbs (G), formulada por Josiah Willard Gibbs en el siglo XIX, que integra entalpía (H) y entropía (S) en la expresión $G = H - T \cdot S$, donde T es la temperatura en Kelvin. El cambio de energía libre, ΔG , determina la espontaneidad a temperatura y presión constantes: $\Delta G < 0$ implica reacción

exergónica espontánea; $\Delta G > 0$, endergónica no espontánea; $\Delta G = 0$, sistema en equilibrio (Nelson & Cox, 2021).

La relación entre el ΔG° (estándar bioquímico, reactivos y productos a 1 M, pH 7.0, 25 °C) y el ΔG real intracelular está dada por $\Delta G = \Delta G^\circ + RT \cdot \ln([P]/[S])$, donde R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta y $[P]/[S]$ el cociente entre concentraciones de productos y reactivos. Esta ecuación revela que muchas reacciones con ΔG° positivo son termodinámicamente espontáneas in vivo porque la célula mantiene la razón $[P]/[S]$ muy baja mediante acoplamiento con reacciones subsiguientes, extracción de productos o compartimentalización. Los pasos irreversibles de la glucólisis —hexoquinasa ($\Delta G^\circ = -16.7$ kJ/mol), fosfofructoquinasa-1 ($\Delta G^\circ = -14.2$ kJ/mol) y piruvato quinasa ($\Delta G^\circ = -31.4$ kJ/mol)— presentan ΔG real altamente negativo en la célula y actúan como válvulas de control del flujo metabólico, no siendo catalizados de vuelta por esas mismas enzimas en la gluconeogénesis (Nelson & Cox, 2021).

La entropía merece una reflexión especial en el contexto del metabolismo. Los seres vivos son sistemas altamente organizados que operan lejos del equilibrio termodinámico, manteniendo estructuras ordenadas (proteínas, membranas, genoma, orgánulos) a expensas de la degradación continua de macronutrientes. Este proceso es compatible con el segundo principio de la termodinámica porque el incremento de entropía del universo total (organismo + entorno) es siempre positivo: la disminución local de entropía en el organismo vivo es compensada con creces por la entropía generada al liberar calor al entorno durante la oxidación de nutrientes (Berg et al., 2021).

2.5.2. El ATP: estructura, función y regeneración

En este contexto termodinámico, el adenosín trifosfato (ATP) desempeña un papel protagónico como intermediario universal de transferencia energética en todas las células vivas sin excepción conocida. La molécula de ATP consiste en una base adenina unida a la ribosa (adenosina) que porta una cadena de tres grupos fosfato (α , β y γ) en sus extremos. Los dos enlaces fosfoanhídridos (que unen fosfatos β - γ y α - β) tienen una energía libre de hidrólisis estándar de aproximadamente -30.5 kJ/mol cada uno, la cual puede ser aún más negativa en condiciones intracelulares reales (-45 a -65 kJ/mol) debido a las bajas concentraciones de ADP y P_i mantenidas por el metabolismo activo. Este alto potencial de transferencia de fosfato es lo que confiere al ATP su capacidad de impulsar procesos endergónicos (Berg et al., 2021).

Berg et al. (2021) ofrecen una descripción exhaustiva de cómo la célula mantiene la relación ATP/ADP a niveles que maximizan el potencial de transferencia energética. La ATP sintasa mitocondrial (complejo V, F_0F_1 -ATPasa) es el principal generador de ATP en células aerobias, aprovechando el gradiente electroquímico de protones (fuerza protón motriz, Δp) generado por los complejos I-IV de la cadena de transporte de electrones al oxidar NADH y $FADH_2$ producidos en el ciclo de Krebs y la β -oxidación de ácidos grasos. El mecanismo de enlace conformacional (binding change mechanism) de Paul Boyer, confirmado cristalográficamente por John Walker (Nobel 1997), revela que los tres sitios catalíticos del dominio F_1 transitan cíclicamente entre tres estados conformacionales (abierto, flojo/loose y tenso/tight) impulsados por la rotación de la subunidad γ acoplada al flujo de H^+ a través del anillo c del dominio F_0 . Cada rotación de 120° del eje central produce una molécula de ATP en el sitio en estado "tenso" (Berg et al., 2021).

El rendimiento energético de la oxidación completa de una molécula de glucosa en condiciones aerobias se estima hoy en 30-32 moléculas de ATP, una cifra que actualiza el valor clásico de 38 ATP citado en libros más antiguos, que sobreestimaba la eficiencia al asumir rendimientos estequiométricos perfectos para la fosforilación oxidativa. De esas 30-32 ATP, aproximadamente 25 provienen de la fosforilación oxidativa mitocondrial (acoplada a la oxidación de 10 NADH y 2 $FADH_2$ generados por la glucólisis y el ciclo de Krebs), 2 de la glucólisis a nivel de sustrato y 2 GTP del ciclo de Krebs. Para comparación, la fermentación anaeróbica de glucosa a lactato solo genera 2 ATP netos, lo que explica la enorme ventaja energética de la aerobiosis. En consecuencia, tejidos con alta demanda energética y suministro de O_2 garantizado —como el corazón, el cerebro y el músculo en ejercicio aerobio— dependen de la fosforilación oxidativa como principal fuente de ATP (Nelson & Cox, 2021).

2.5.3. Valores energéticos nutricionales: bases bioquímicas y relevancia clínica

La comprensión termodinámica del metabolismo tiene una dimensión aplicada de gran relevancia en nutrición y dietética. Los valores energéticos nutricionales expresan la cantidad de energía metabólica que el organismo puede extraer de cada clase de macronutriente. La actualización de la FAO (2023) confirma los parámetros que la evidencia experimental ha consolidado: los carbohidratos y las proteínas aportan aproximadamente 4 kcal/g (17 kJ/g), los lípidos aportan aproximadamente 9 kcal/g (37 kJ/g) y el etanol aporta aproximadamente 7

kcal/g (29 kJ/g). Estos valores, conocidos como factores de Atwater (por Wilbur Atwater, que los estableció a finales del siglo XIX mediante calorimetría de bomba y ensayos de digestibilidad), siguen siendo el estándar de la nutriología cuantitativa.

Las diferencias en densidad energética entre macronutrientes reflejan diferencias en el estado de oxidación del carbono. Los ácidos grasos tienen la fórmula general $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, con un estado de oxidación promedio del carbono de -2 (muy reducido), lo que significa que cada carbono puede liberar más energía al oxidarse a CO_2 que los carbohidratos, cuyo carbono ya está parcialmente oxidado ($(\text{CH}_2\text{O})_n$, estado de oxidación 0). Esta es la razón fundamental por la que los lípidos almacenan aproximadamente 2.25 veces más energía por gramo que los carbohidratos, y explica por qué el tejido adiposo es el principal reservorio energético del organismo: un kilogramo de grasa almacena $\approx 9,000$ kcal, comparado con las $\approx 1,700$ kcal del glucógeno corporal total (almacenado principalmente en hígado y músculo esquelético y asociado a ≈ 3 g de agua por gramo de glucógeno) (FAO, 2023).

La Tabla 10 resume los valores energéticos de los macronutrientes (factores de Atwater), sus formas de almacenamiento y características metabólicas relevantes para la práctica clínica.

Tabla 10

Valores Energéticos de Macronutrientes (Factores de Atwater) y Características Metabólicas

Macronutriente	Valor Calórico (kcal/g)	Forma de Almacenamiento	Estado de Oxidación del Carbono	Efecto Térmico de los Alimentos (ETA)	Comentario Clínico
Carbohidratos	4	Glucógeno (hígado y músculo)	0 (parcialmente oxidado)	5-10%	Fuente de energía de rápida disponibilidad; la oxidación completa produce CO_2 y H_2O .
Lípidos	9	Triglicéridos (tejido adiposo)	-2 (muy reducido)	2-3%	Mayor densidad energética; almacenamiento eficiente sin agua asociada.
Proteínas	4	Proteínas estructurales y funcionales	Variable	20-30%	Su oxidación requiere excreción de nitrógeno (urea), con costo

Etanol	7	No se almacena	Variable (parcialmente oxidado)	—	energético (ciclo de la urea). Carece de valor nutricional; su metabolismo altera el estado redox hepático (aumenta NADH/NAD ⁺).
--------	---	----------------	---------------------------------	---	--

Nota. Factores de Atwater estándar (FAO, 2023). ETA = efecto térmico de los alimentos (energía perdida como calor en el proceso digestivo y metabólico). La oxidación de proteínas implica un costo adicional de 3 equivalentes de ATP por urea sintetizada en el ciclo de la urea, reduciendo el rendimiento energético neto. El etanol, aunque metabolizable, carece de nutrientes esenciales y su consumo crónico se asocia con esteatosis hepática y alteraciones metabólicas.

Las proteínas presentan un caso particular desde el punto de vista bioenergético. Su catabolismo con fines energéticos queda reservado preferentemente para situaciones de ayuno prolongado o depleción de carbohidratos y grasas, ya que en condiciones normales las proteínas se utilizan como materiales estructurales y reguladores. Además, la oxidación de proteínas implica la necesidad de excretar nitrógeno en forma de urea, lo que supone un costo metabólico adicional (el ciclo de la urea consume 3 equivalentes de ATP por urea sintetizada) y exige la participación conjunta del hígado y el riñón. Este "costo de disposición del nitrógeno" reduce el rendimiento energético neto de las proteínas, aunque en términos calóricos brutos su valor siga siendo de 4 kcal/g. El efecto térmico de los alimentos (ETA) también difiere entre macronutrientes: las proteínas tienen un ETA de aproximadamente 20-30% de su energía bruta (energía perdida como calor en el proceso digestivo y de síntesis proteica), comparado con 5-10% para carbohidratos y 2-3% para grasas (FAO, 2023).

La actualización de la FAO (2023) subraya también la importancia de distinguir entre valor calórico bruto y valor calórico neto o disponible. Para los carbohidratos, la digestibilidad varía según la estructura del polisacárido: los almidones resistentes y la fibra fermentable aportan energía parcial (≈ 2 kcal/g) a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) por la microbiota colónica. El butirato, en particular, es la principal fuente de energía de los colonocitos y tiene efectos antiinflamatorios y antiproliferativos bien documentados en el epitelio colónico, constituyendo un vínculo mecanístico entre la dieta rica en fibra y la protección contra el cáncer colorrectal.

El etanol merece consideración especial. Con 7 kcal/g, es técnicamente una fuente de energía metabolizable, pero carece de valor nutricional y presenta efectos tóxicos dosis-dependientes. Su metabolismo por la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en el hígado genera grandes cantidades de NADH, elevando drásticamente la relación NADH/NAD⁺ hepática. Esta alteración del estado redox hepático inhibe la gluconeogénesis (predisponiendo a hipoglucemia por ayuno), promueve la lipogénesis de novo, inhibe la β -oxidación de ácidos grasos y altera el metabolismo del lactato (provocando hiperlactatemia y acidosis láctica en casos extremos). El acetaldehído, intermediario tóxico, forma aductos proteicos y daña directamente las mitocondrias hepáticas, explicando la progresión de esteatosis simple a hepatitis alcohólica, fibrosis y cirrosis con el consumo crónico (FAO, 2023).

2.5.4. Calorimetría e integración clínica del metabolismo energético

En síntesis, la termodinámica bioquímica sustenta el cálculo del gasto energético total, la prescripción dietética en patologías crónicas y el diseño de la nutrición clínica artificial. La tasa metabólica basal (TMB), que representa la energía mínima para mantener las funciones vitales en reposo en condiciones de temperatura termoneutral y ayuno de 12 horas, puede estimarse mediante fórmulas predictivas (Mifflin-St Jeor: $TMB = 10 \times \text{peso [kg]} + 6.25 \times \text{talla [cm]} - 5 \times \text{edad [años]} + 5$ para hombres o -161 para mujeres) o medirse directamente por calorimetría indirecta, que determina el consumo de O₂ y la producción de CO₂ para calcular el gasto energético a partir de las reacciones de oxidación de sustratos (FAO, 2023).

El cociente respiratorio ($CR = VCO_2/VO_2$) es un índice termodinámico de gran utilidad clínica. Un CR de 1.0 indica oxidación predominante de carbohidratos; de 0.7, oxidación de ácidos grasos; de 0.85, dieta mixta equilibrada. Un $CR > 1.0$ indica lipogénesis neta. En pacientes con soporte nutricional artificial, la monitorización del CR permite ajustar la composición para evitar la sobrealimentación con carbohidratos (que eleva el CR y aumenta la producción de CO₂, incrementando el trabajo ventilatorio en pacientes con insuficiencia respiratoria) y la infranutrición proteica (que provoca catabolismo muscular y mala cicatrización). La calorimetría indirecta es especialmente valiosa en pacientes críticos y en obesos, en quienes las fórmulas predictivas presentan mayor error (Berg et al., 2021).

La perspectiva termodinámica del metabolismo permite apreciar la extraordinaria integración interorgánica de los procesos energéticos. El hígado, los músculos, el tejido adiposo,

el cerebro y el riñón intercambian sustratos metabólicos —glucosa, lactato (ciclo de Cori), cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, glutamina, alanina (ciclo de glucosa-alanina)— de manera coordinada y regulada por hormonas (insulina, glucagón, adrenalina, cortisol, leptina, ghrelina, FGF21). Cada hormona actúa sobre las enzimas clave de cada tejido mediante los mecanismos alostéricos y de modificación covalente analizados en la sección anterior, coordinando el metabolismo de todo el organismo en respuesta al estado nutricional. La diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad de hígado graso no alcohólico son, en última instancia, trastornos de esta regulación integrada del metabolismo energético, cuyo fundamento molecular descansa en la bioquímica de las enzimas y sus principios termodinámicos (Nelson & Cox, 2021).

De esa forma a lo largo del capítulo, se ha explorado el intrigante universo de las enzimas y la producción de energía, entendiendo cómo las células obtienen y cambian la energía química de los alimentos mediante mecanismos catalíticos de alta precisión. Desde los aspectos cinéticos que describen la teoría de Michaelis-Menten hasta la regulación alostérica y las cascadas de fosforilación, este capítulo ha revelado el "motor metabólico" que sustenta la existencia, así como los principios termodinámicos que controlan el intercambio de energía en el cuerpo. Conocer estos procesos es esencial para entender la fisiopatología de enfermedades metabólicas, la acción de varios medicamentos y el valor diagnóstico de los biomarcadores enzimáticos en el entorno de un laboratorio clínico.

No obstante, esta maquinaria catalítica no funciona de manera aislada; su rendimiento óptimo depende de la presencia de pequeñas moléculas orgánicas y iones inorgánicos que son cofactores esenciales para la actividad enzimática. En el próximo capítulo se explorará el mundo de las vitaminas y minerales, nutrientes indispensables que, aunque se necesiten en mínimas cantidades, son cruciales para el correcto funcionamiento de cada uno de los procesos bioquímicos mencionados. Investigar estos micronutrientes permitirá a los profesionales de la salud entender las bases moleculares de las carencias nutricionales y su impacto clínico en el ámbito del cuidado.

CAPÍTULO 3.

MICRONUTRIENTES ESENCIALES: VITAMINAS Y MINERALES EN LA FUNCIÓN METABÓLICA

Las vitaminas y los minerales, a pesar de constituir una fracción ínfima de la masa corporal, ejercen una influencia desproporcionadamente grande sobre la salud y la enfermedad. Este capítulo ofrece una guía exhaustiva sobre los compuestos orgánicos e inorgánicos que el organismo no puede sintetizar endógenamente y que, por tanto, deben ser incorporados a través de la dieta. Se analiza la clasificación de las vitaminas en liposolubles e hidrosolubles, detallando sus funciones como coenzimas y precursores hormonales, así como el papel estructural y regulatorio de los minerales, desde el calcio óseo hasta el hierro del grupo hemo. La comprensión de estas dependencias nutricionales es fundamental para prevenir carencias y abordar patologías derivadas del desequilibrio de micronutrientes.

3.1. Vitaminas: los compuestos esenciales de la vida

Las vitaminas son compuestos orgánicos de estructura química variada y compleja que, a pesar de ser requeridos en miligramos o microgramos al día, desempeñan un papel absolutamente insustituible en una enorme cantidad de procesos fisiológicos y metabólicos. Son, por definición, micronutrientes esenciales, lo que significa que el organismo humano no puede fabricarlos por sí solo en cantidades suficientes para mantener la salud y, por lo tanto, deben obtenerse a través de la alimentación (Garg, 2025). La historia del descubrimiento de las vitaminas está ligada a verdaderas tragedias humanas: el escorbuto que diezmaba a los marineros en largos viajes sin fruta fresca, el beriberi que afectaba a poblaciones asiáticas que consumían arroz muy procesado, o la pelagra que devastaba a comunidades que dependían casi exclusivamente del maíz.

Aunque el cuerpo humano generalmente no puede fabricar vitaminas desde cero, existen excepciones fascinantes. La vitamina D, por ejemplo, se sintetiza en la piel gracias a la luz solar: los rayos ultravioleta B actúan sobre un derivado del colesterol presente en las capas profundas de la epidermis y desencadenan su transformación en colecalfiferol. La vitamina B₃ (niacina) puede fabricarse en el hígado a partir del triptófano, un aminoácido esencial que se ingiere con las proteínas. La microbiota intestinal también produce cantidades significativas de vitamina K y

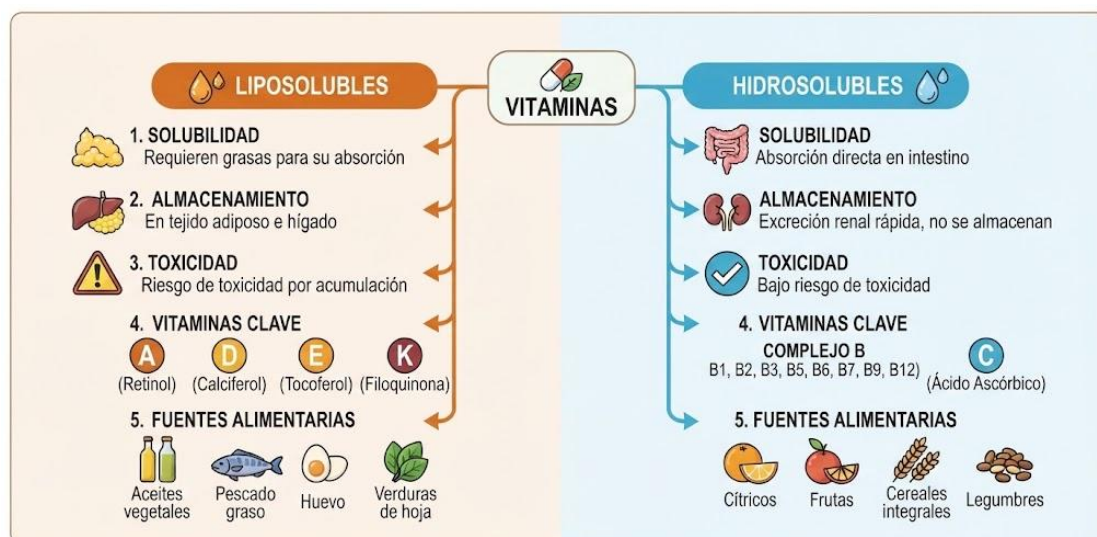
biotina, lo que demuestra que el organismo dispone de estrategias metabólicas alternativas para cubrir sus requerimientos (Dalamaga, 2026).

Las vitaminas no son moléculas rígidas y únicas, sino que existen como familias de compuestos relacionados, conocidos como vitámeros, que pueden tener funciones y potencias ligeramente distintas pero complementarias. Sus funciones en el organismo son muy variadas: algunas protegen las membranas celulares del daño oxidativo (vitamina E), otras actúan como verdaderas hormonas que regulan procesos a distancia (vitaminas D y A), varias participan en reacciones clave de producción de energía (vitamina C, riboflavina, niacina) y muchas funcionan como "ayudantes" indispensables de las enzimas que mueven los engranajes del metabolismo (Alberts, 2025). Investigaciones recientes también han revelado su papel en la regulación epigenética: las vitaminas ayudan a decidir qué genes se activan y cuáles se silencian, participando en la síntesis, metilación y reparación del ADN (Garg, 2025).

La Figura 8 presenta la clasificación de las vitaminas según su solubilidad, liposolubles e hidrosolubles, una distinción fundamental que determina sus mecanismos de absorción, transporte, almacenamiento y excreción, así como su potencial toxicidad.

Figura 8

Clasificación de las vitaminas según su solubilidad



Nota. La solubilidad de las vitaminas determina su comportamiento en el organismo. Las liposolubles requieren sales biliares y lípidos dietéticos para su absorción, se almacenan en tejido adiposo y hígado, y su exceso puede ser tóxico. Las hidrosolubles se absorben directamente en el

intestino delgado, circulan libremente en plasma, se excretan por vía renal y su deficiencia se instaure con mayor rapidez. Adaptado de Garg (2025) y Menezes et al. (2024).

Tradicionalmente, y por razones prácticas relacionadas con su absorción y el riesgo de toxicidad, las vitaminas se clasifican en dos grandes grupos según su solubilidad: las liposolubles (que se disuelven en grasas) y las hidrosolubles (que se disuelven en agua). Esta propiedad determina cómo se absorben en el intestino, cómo viajan por la sangre, dónde se almacenan en el cuerpo y cómo se eliminan. Las vitaminas liposolubles —A, D, E y K— se absorben junto con las grasas de la dieta, requieren sales biliares para su emulsificación y se almacenan en el tejido adiposo y el hígado, lo que puede llevar a toxicidad por acumulación si se ingieren en exceso. Las vitaminas hidrosolubles —el complejo B y la vitamina C— se absorben directamente en el intestino delgado, circulan libremente en el plasma y su exceso se excreta por la orina, lo que hace que su toxicidad sea excepcionalmente rara, pero también que sus reservas se agoten con rapidez si la ingesta dietética es insuficiente (Harvard T.H. Chan School of Public Health, 2024).

Las vitaminas liposolubles comparten características comunes: dependen de la absorción de grasas, se transportan en quilomicrones, se almacenan en el hígado y tejido adiposo, y su deficiencia puede tardar meses en manifestarse. Por el contrario, las vitaminas hidrosolubles actúan principalmente como coenzimas o precursores de coenzimas en el metabolismo energético y la síntesis de macromoléculas; su deficiencia se manifiesta en semanas o meses de ingesta insuficiente debido a su escaso almacenamiento.

La Tabla 11 sintetiza las funciones principales, las fuentes alimentarias más ricas y los síntomas característicos de deficiencia para cada vitamina, proporcionando una guía de consulta rápida para el profesional de la salud.

Tabla 11
Guía Maestra de Vitaminas: Función, Fuentes y Déficit

Vitamina	Función Principal	Mejores Fuentes	Síntomas de Déficit
Vitamina A (Retinol)	Visión nocturna, salud de piel e inmunidad.	Hígado, lácteos, zanahoria, espinaca.	Nictalopía (ceguera nocturna), piel seca, xeroftalmia.
Vitamina D (Calciferol)	Absorción de calcio, salud ósea e inmunidad.	Pescado graso, huevos, exposición solar.	Raquitismo (niños), osteomalacia (adultos).

Vitamina E (Tocoferoles)	Potente antioxidante celular.	Aceites vegetales, frutos secos, semillas.	Anemia hemolítica, daño neurológico.
Vitamina K (Filoquinona/Menaquinona)	Coagulación sanguínea y salud ósea.	Verduras de hoja verde (espinaca, brócoli).	Hemorragias espontáneas, debilidad ósea.
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Síntesis de colágeno, antioxidante, absorción de hierro.	Cítricos, pimientos, fresas, kiwi.	Escorbuto (sangrado de encías), fatiga.
Vitamina B ₁ (Tiamina)	Metabolismo energético de carbohidratos (TPP).	Cereales integrales, legumbres, cerdo.	Beriberi (húmedo o seco), encefalopatía de Wernicke.
Vitamina B ₂ (Riboflavina)	Transporte de electrones (FMN, FAD), metabolismo energético.	Leche, huevos, hígado, almendras.	Queilitis angular, glositis, fotofobia.
Vitamina B ₃ (Niacina)	Oxidación-reducción (NAD ⁺ /NADP ⁺), metabolismo energético.	Carnes, pescado, legumbres, cereales fortificados.	Pelagra (dermatitis, diarrea, demencia, muerte).
Vitamina B ₅ (Ácido pantoténico)	Componente de la Coenzima A (CoA), metabolismo energético.	Hígado, aguacate, brócoli, yema de huevo.	Parestesias ("síndrome del pie ardiente"), fatiga.
Vitamina B ₆ (Piridoxina)	Metabolismo de aminoácidos, síntesis de neurotransmisores (PLP).	Carnes, pescado, plátanos, garbanzos.	Anemia microcítica, depresión, neuropatía.
Vitamina B ₇ /B ₈ (Biotina)	Carboxilación (metabolismo de ácidos grasos y gluconeogénesis).	Vísceras, huevos, nueces, sintetizada por microbiota.	Caída del cabello, dermatitis, síntomas neurológicos.
Vitamina B ₉ (Ácido fólico)	Transporte de unidades de carbono, síntesis de ADN/ARN.	Verduras de hoja verde, legumbres, hígado.	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural (feto).
Vitamina B ₁₂ (Cobalamina)	Síntesis de ADN, metabolismo de homocisteína, mielinización.	Carnes, pescados, huevos, lácteos (exclusiva de origen animal).	Anemia megaloblástica, daño neurológico irreversible.

Nota. TPP = tiamina pirofosfato; FMN = flavín mononucleótido; FAD = flavín adenín dinucleótido; NAD⁺ = nicotinamida adenín dinucleótido; NADP⁺ = nicotinamida adenín dinucleótido fosfato; CoA = coenzima A; PLP = piridoxal fosfato. Adaptado de Garg (2025); Menezes et al. (2024); Harvard T.H. Chan School of Public Health (2024); National Institutes of Health (2026).

El conocimiento de las vitaminas y sus funciones es fundamental para la práctica clínica, ya que las deficiencias vitamínicas —aunque menos prevalentes que en épocas pasadas en los países desarrollados— siguen siendo un problema de salud pública en poblaciones vulnerables: ancianos, personas con malabsorción, pacientes con alcoholismo crónico, embarazadas y

poblaciones con dietas restrictivas. La identificación temprana de los signos y síntomas de deficiencia, junto con la interpretación de los marcadores bioquímicos, permite instaurar un tratamiento sustitutivo que previene complicaciones graves y, en muchos casos, irreversibles.

3.2. Vitaminas Liposolubles

Las vitaminas liposolubles, A, D, E y K, comparten una característica fundamental: se disuelven en grasas, no en agua. Esta propiedad determina cómo funcionan en el organismo. Para su absorción en el intestino delgado, requieren la presencia simultánea de grasas en la dieta, así como la acción de las sales biliares y las enzimas pancreáticas, que permiten la formación de micelas y su posterior incorporación a los quilomicrones para su transporte en el sistema linfático. Es por esta razón que cualquier enfermedad que afecte la absorción de grasas, como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la fibrosis quística o una obstrucción biliar, puede provocar deficiencias múltiples de estas vitaminas, aunque la persona consuma fuentes alimentarias adecuadas. Una vez absorbidas, viajan en el sistema linfático empaquetadas en quilomicrones, hasta llegar al hígado y al tejido adiposo, donde el cuerpo las almacena (Garg, 2025).

Esa capacidad de almacenamiento es una ventaja y un riesgo al mismo tiempo: protege frente a períodos de escasez, pero también significa que si se consumen en exceso —especialmente a través de suplementos en altas dosis— pueden acumularse hasta niveles peligrosos y ser tóxicas. La Tabla 12 sintetiza las características diferenciales de las cuatro vitaminas liposolubles.

Tabla 12

Vitaminas Liposolubles: Características Diferenciales y Relevancia Clínica

Vitamina	Fuentes principales	Función bioquímica predominante	Déficit característico	Efectos de la toxicidad
Vitamina A (Retinol)	Hígado, lácteos, yema de huevo, zanahoria, espinaca, mango.	Visión (pigmentos visuales), regulación génica (receptores nucleares), crecimiento celular, inmunidad.	Ceguera nocturna, xeroftalmia, queratinización de epitelios, inmunodeficiencia.	Teratogenicidad, daño hepático, dolores óseos, caída del cabello.
Vitamina D (Calciferol)	Pescado graso, aceite de hígado de pescado, yema de huevo, alimentos	Regulación del metabolismo del calcio y fósforo (calcitriol), modulación	Raquitismo (niños), osteomalacia (adultos), osteoporosis, debilidad muscular.	Hipercalcemia, calcificación de tejidos blandos, daño renal, arritmias.

	fortificados, síntesis cutánea por radiación UVB.	inmunitaria, diferenciación celular.		
Vitamina E (Tocoferoles)	Aceites vegetales (girasol, germen de trigo), frutos secos (almendras, avellanas), semillas, espinacas.	Antioxidante liposoluble (protege membranas celulares), modulación de señalización celular, inhibición de agregación plaquetaria.	Anemia hemolítica (en prematuros), neuropatía periférica, debilidad muscular, pérdida de reflejos.	Baja toxicidad; dosis muy altas pueden interferir con la vitamina K y aumentar el riesgo de sangrado.
Vitamina K (Filoquinona/ Menaquinona)	Verduras de hoja verde oscura (espinaca, kale, brócoli), aceites vegetales, síntesis por microbiota intestinal (K2).	Cofactor de la γ -glutamil carboxilasa (activación de factores de coagulación II, VII, IX, X, proteínas C, S y osteocalcina).	Hemorragias espontáneas (especialmente en recién nacidos), debilidad ósea.	No se ha descrito toxicidad por fuentes naturales; altas dosis de K3 (sintética) pueden causar anemia hemolítica.

Nota. Adaptado de Garg (2025); Menezes et al. (2024); AlBlooshi (2025). La toxicidad de las vitaminas liposolubles se asocia principalmente al consumo crónico de suplementos en dosis farmacológicas, no a la ingesta dietética habitual.

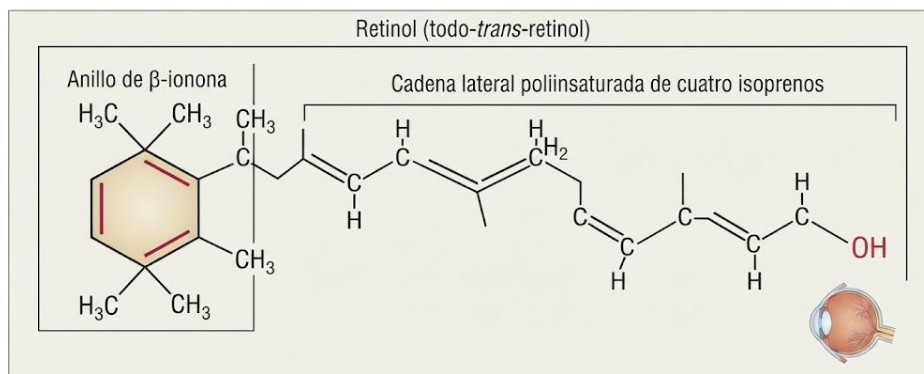
3.2.1. Vitamina A (Retinol)

La vitamina A fue la primera vitamina liposoluble identificada por la ciencia, en 1913. Su forma principal y más activa en los mamíferos es el retinol. En la dieta humana se presenta de dos maneras muy distintas: como vitamina A preformada —es decir, ya lista para ser usada por el cuerpo, presente en el hígado, lácteos y yema de huevo— y como provitamina A en forma de carotenoides, que son los pigmentos vegetales que dan colores vivos a zanahorias, calabazas, mangos, papayas y espinacas. El más conocido e importante de estos carotenoides es el β -caroteno, que el organismo convierte en retinol según lo necesite (Menezes et al., 2024).

El proceso de absorción involucra varias etapas: las enzimas del páncreas liberan el retinol en el intestino, este se une a proteínas transportadoras específicas, se empaqueta en quilomicrones y viaja por el sistema linfático hasta el hígado, que actúa como el gran almacén de reserva del cuerpo. La Figura 9 muestra la estructura química del retinol, caracterizada por su anillo de β -ionona y su larga cadena lateral poliinsaturada.

Figura 9

Estructura química del retinol (Vitamina A)



Nota. La estructura del retinol consta de un anillo de β-ionona y una cadena lateral con cuatro unidades de isopreno que contiene dobles enlaces conjugados, lo que le confiere su capacidad de absorber luz en el espectro visible (función visual). El grupo hidroxilo terminal permite su esterificación y almacenamiento como ésteres de retinilo en el hígado. Adaptado de Menezes et al. (2024) y Nelson & Cox (2021).

Las funciones de la vitamina A son sorprendentemente amplias. En la visión, el retinal (forma aldehído del retinol) se une a la proteína opsina para formar los pigmentos visuales: rodopsina en los bastones (para ver de noche y en la periferia) e iodopsina en los conos (para ver colores). Cuando la luz incide sobre estos pigmentos, el retinal experimenta una isomerización *cis-trans* que desencadena una cascada de señalización que culmina en el impulso nervioso hacia el cerebro. En otras funciones, el retinol actúa casi como una hormona: viaja al núcleo de las células, se une a receptores específicos (receptores de ácido retinoico, RAR y RXR) y regula directamente la expresión de cientos de genes (Menezes et al., 2024).

La deficiencia de vitamina A sigue siendo un problema de salud pública importante en países en desarrollo: es la principal causa de ceguera prevenible en niños. El primer síntoma es la dificultad para ver de noche (*nictalopía* o ceguera nocturna), y si el déficit persiste, puede avanzar hacia la xeroftalmia —sequedad y queratinización del ojo—, ulceración de la córnea y ceguera irreversible. También aumenta la vulnerabilidad a infecciones respiratorias y digestivas. En el otro extremo, el exceso crónico —hipervitaminosis A— tampoco es inofensivo: puede causar daño hepático, dolores óseos, caída del cabello y, lo más grave, graves malformaciones en el feto si se consume en altas dosis durante el embarazo (teratogenicidad). Por esta razón, durante la gestación,

los suplementos de ácido retinoico deben manejarse con mucho cuidado (Menezes et al., 2024; Garg, 2025).

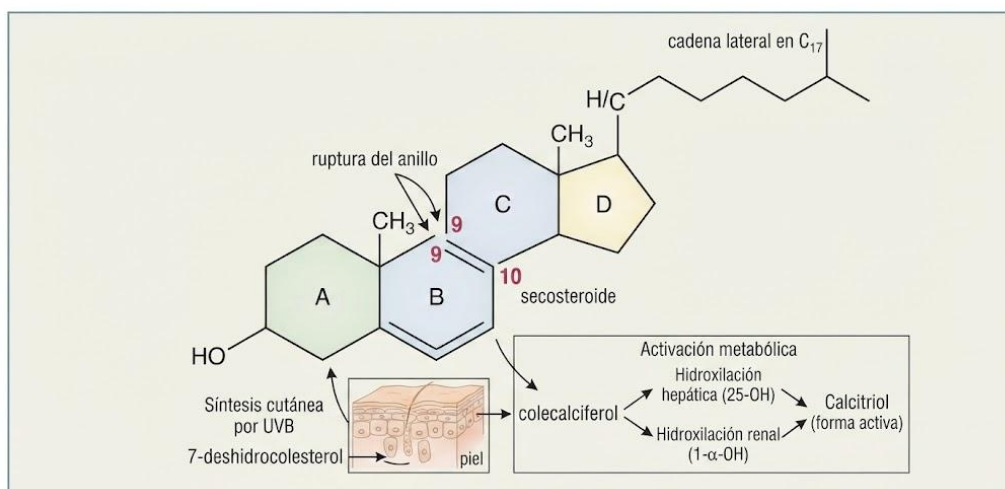
3.2.2. Vitamina D (Calciferol)

La vitamina D es, quizás, la más intrigante de todas las vitaminas, porque en rigor funciona más como una hormona que como una vitamina tradicional. Su estructura química está relacionada con el colesterol y sus dos formas naturales son la vitamina D₂ (ergocalciferol), de origen vegetal y fúngico, y la vitamina D₃ (colecalfiferol), de origen animal y la que el propio cuerpo produce cuando la piel recibe radiación ultravioleta B (UVB) del sol. Sin embargo, tanto la D₂ como la D₃ son biológicamente inertes al principio: necesitan pasar por dos etapas de activación, primero en el hígado (25-hidroxilación) y luego en los riñones (1- α -hidroxilación), para convertirse en calcitriol (1,25-dihidroxit vitamina D), la forma activa y potente (Dalamaga, 2026; Deepika, 2025).

La Figura 10 muestra la estructura química del calciferol (vitamina D), caracterizada por su anillo esteroideo abierto (secosteroide), que le permite actuar como hormona reguladora del metabolismo mineral.

Figura 10

Estructura química del calciferol (Vitamina D)



Nota. La vitamina D₃ (colecalfiferol) se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol por acción de la radiación UVB. Su estructura secosteroide (anillo B abierto) es la base molecular de su función hormonal. Tras la hidroxilación hepática (25-OH) y renal (1- α -OH), se convierte en calcitriol, la forma biológicamente activa. Adaptado de Dalamaga (2026) y Nelson & Cox (2021).

La función clásica del calcitriol es controlar con precisión los niveles de calcio y fósforo en la sangre: estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, reduce su excreción renal y, junto con la hormona paratiroidea (PTH), puede movilizarlos desde los huesos cuando los niveles sanguíneos bajan demasiado. Pero la investigación moderna ha descubierto que la vitamina D hace mucho más: modula el sistema inmunitario, reduce la inflamación sistémica, participa en la secreción de insulina y regula el crecimiento celular en múltiples tejidos. Algunos estudios sugieren que niveles adecuados podrían tener un papel protector frente a ciertos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes (Dalamaga, 2026; Deepika, 2025).

Su deficiencia sigue siendo un problema global, sorprendentemente frecuente incluso en países soleados, debido al estilo de vida moderno con poco tiempo al aire libre. En niños provoca raquitismo, una enfermedad caracterizada por huesos blandos y deformidades esqueléticas (piernas arqueadas, engrosamiento de muñecas y rodillas, cráneo blando). En adultos lleva a osteomalacia, debilidad muscular, dolor óseo y mayor riesgo de fracturas, y contribuye al desarrollo de osteoporosis. Las fuentes alimentarias más ricas son los pescados grasos (salmón, caballa, sardinas), el aceite de hígado de pescado, la yema de huevo y los alimentos fortificados como la leche y los cereales. Sin embargo, para muchas personas, la suplementación resulta necesaria, sobre todo en regiones con poca luz solar durante el invierno (Dalamaga, 2026).

La toxicidad por vitamina D (hipervitaminosis D) es rara y se asocia exclusivamente al consumo excesivo de suplementos en dosis muy altas (generalmente superiores a 10,000 UI/día). Se manifiesta por hipercalcemia, que puede provocar calcificación de tejidos blandos, daño renal, arritmias cardíacas y alteraciones neurológicas. No se produce toxicidad por exposición solar excesiva, ya que el organismo regula la síntesis cutánea.

3.2.3. Vitamina E (Tocoferoles)

Cuando se habla de vitamina E, en realidad se habla de una familia de ocho compuestos liposolubles: cuatro tocoferoles (α , β , γ , δ) y cuatro tocotrienoles (α , β , γ , δ). De todos ellos, el α -tocoferol es la forma más activa biológicamente, la mejor absorbida y la más abundante en los tejidos humanos. Fue descubierta en 1922 como un "factor de fertilidad" en ratas, pero hoy se la conoce principalmente por su poderosa acción antioxidante (Garg, 2025).

Su función más importante es proteger las membranas celulares del daño oxidativo. Las membranas están construidas con ácidos grasos poliinsaturados muy susceptibles a la peroxidación

lipídica por radicales libres. La vitamina E actúa como un escudo liposoluble dentro de la membrana, interceptando a los radicales libres antes de que puedan iniciar una reacción destructiva en cadena. Trabaja en equipo con la vitamina C: cuando la vitamina E ha "gastado" un electrón para neutralizar un radical libre, la vitamina C la regenera para que pueda seguir protegiendo. Además de este rol antioxidante, la vitamina E también interviene en la regulación de señales celulares, la expresión de genes del tejido conectivo y la inhibición de la agregación plaquetaria (Garg, 2025).

Las fuentes más ricas son los aceites vegetales de primera presión en frío (girasol, germen de trigo, maíz), los frutos secos como almendras y avellanas, las semillas de girasol y, en menor medida, vegetales de hoja verde como espinacas y brócoli. Su deficiencia es poco común en personas sanas, pero cuando ocurre —generalmente por trastornos de malabsorción de grasas (fibrosis quística, enfermedad celíaca, colestasis) o en prematuros— puede causar daño neurológico progresivo: pérdida de reflejos, problemas de equilibrio y coordinación, debilidad muscular, e incluso anemia hemolítica en bebés prematuros. En cuanto a su toxicidad, es la menos tóxica de las vitaminas liposolubles, aunque dosis farmacológicas muy altas (superiores a 1,000 mg/día) pueden interferir con la función de la vitamina K y aumentar el riesgo de sangrado, especialmente en pacientes anticoagulados (Garg, 2025).

3.2.4. Vitamina K (Filoquinona y Menaquinona)

La vitamina K es esencial para dos procesos que parecen muy distintos pero que comparten un mismo mecanismo molecular: la coagulación sanguínea y la salud ósea. Existe en tres formas principales: la filoquinona (K_1), que proviene de los vegetales de hoja verde y es la principal fuente dietética; la menaquinona (K_2), producida por bacterias y presente en alimentos fermentados como el natto (soja fermentada japonesa) y en ciertos quesos; y la menadiona (K_3), una forma sintética que ya no se utiliza en humanos por su potencial toxicidad. La K_1 se absorbe activamente en el intestino delgado (con ayuda de bilis), mientras que las K_2 y K_3 se absorben por difusión pasiva en el íleon y el colon (AlBlooshi, 2025).

La vitamina K actúa como cofactor de la enzima γ -glutamil carboxilasa, que "activa" ciertas proteínas añadiéndoles un residuo de ácido γ -carboxiglutámico (Gla), el cual permite capturar iones de calcio. Sin esta activación, los factores de coagulación del hígado (protrombina o factor II, y factores VII, IX y X) son inútiles y las heridas no dejan de sangrar. Pero la vitamina

K no solo es clave en la coagulación: también activa proteínas óseas como la osteocalcina, que fija el calcio en la matriz del hueso, y la proteína MGP (matrix Gla protein), que previene que el calcio se deposite en las arterias. Este rol en la salud vascular y ósea está recibiendo cada vez más atención en la investigación reciente (AlBlooshi, 2025).

Las fuentes dietéticas más ricas son las verduras de hoja verde oscura —espinaca, kale, brócoli, acelga— junto con aceites vegetales como el de soja y canola. La síntesis por parte de la microbiota intestinal también contribuye significativamente a los requerimientos diarios. Su deficiencia es rara en adultos sanos, pero es un problema clínico muy real en recién nacidos: el intestino del neonato es estéril, la placenta no transfiere bien la vitamina K y la leche materna tiene poco contenido de ella, lo que puede causar hemorragias graves (enfermedad hemorrágica del recién nacido). Por esta razón, en la mayoría de los países se administra una inyección de vitamina K al nacer como medida preventiva. El exceso, cuando proviene de fuentes naturales, no se considera tóxico; incluso dosis altas de suplementos de K₁ o K₂ no se asocian con efectos adversos significativos (AlBlooshi, 2025).

3.3. Vitaminas Hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles —la vitamina C y todas las vitaminas del complejo B— tienen una característica que las diferencia claramente de las liposolubles: se disuelven en agua. Esto significa que viajan libremente por la sangre y el líquido celular, y que el organismo no puede almacenarlas en grandes cantidades (con la notable excepción de la B₁₂, que el hígado puede guardar para varios años). El exceso simplemente se filtra en los riñones y se elimina en la orina, lo que las hace relativamente seguras frente a la toxicidad. Sin embargo, esa misma característica implica que deben consumirse regularmente, ya que las reservas se agotan con rapidez si la alimentación no es adecuada (Garg, 2025).

Bioquímicamente, la mayoría de ellas funcionan como coenzimas o cofactores: son los "ayudantes" sin los cuales cientos de enzimas no pueden hacer su trabajo. Participan en prácticamente todos los aspectos del metabolismo: producción de energía, síntesis de proteínas, función neurológica, defensa inmunitaria y protección celular (Daniyal, 2026). La Tabla 13 sintetiza las características de las vitaminas hidrosolubles.

Tabla 13

Vitaminas Hidrosolubles: Funciones, Fuentes y Déficit

Vitamina	Función Principal	Mejores Fuentes	Síntomas de Déficit
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Síntesis de colágeno, antioxidante, absorción de hierro, función inmunitaria.	Cítricos, pimientos, fresas, kiwi, brócoli.	Escorbuto (sangrado de encías, petequias, fatiga, mala cicatrización).
Vitamina B ₁ (Tiamina)	Metabolismo energético de carbohidratos (TPP, coenzima de la piruvato deshidrogenasa).	Cereales integrales, legumbres, carne de cerdo, levadura de cerveza.	Beriberi (húmedo: insuficiencia cardíaca; seco: polineuropatía), encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff.
Vitamina B ₂ (Riboflavina)	Transporte de electrones (FMN, FAD), metabolismo energético, activación de otras vitaminas (B ₆ , niacina).	Leche, huevos, hígado, almendras, vegetales de hoja verde.	Queilitis angular, glositis (lengua roja y dolorosa), dermatitis seborreica, fotofobia.
Vitamina B ₃ (Niacina)	Oxidación-reducción (NAD ⁺ /NADP ⁺), metabolismo energético, reparación del ADN.	Carnes, pescado, aves, legumbres, cereales fortificados; síntesis endógena desde triptófano.	Pelagra (dermatitis, diarrea, demencia, muerte); en su forma de nicotinamida, sin flushing.
Vitamina B ₅ (Ácido pantoténico)	Componente de la Coenzima A (CoA), metabolismo energético, síntesis de lípidos y neurotransmisores.	Hígado, aguacate, brócoli, yema de huevo, setas, cereales integrales.	Parestesias ("síndrome del pie ardiente"), fatiga, insomnio, irritabilidad.
Vitamina B ₆ (Piridoxina)	Metabolismo de aminoácidos (PLP), síntesis de neurotransmisores (serotonina, dopamina, GABA), formación de hemoglobina.	Carnes, pescado, aves, plátanos, garbanzos, patatas, cereales fortificados.	Anemia microcítica, depresión, confusión, neuropatía periférica, convulsiones (en lactantes).
Vitamina B ₇ /B ₈ (Biotina)	Carboxilación (metabolismo de ácidos grasos, gluconeogénesis, catabolismo de aminoácidos).	Vísceras, yema de huevo, nueces, legumbres; sintetizada por microbiota intestinal.	Caída del cabello (alopecia), dermatitis, conjuntivitis, letargo, ataxia.
Vitamina B ₉ (Ácido fólico)	Transporte de unidades de carbono, síntesis de ADN/ARN, maduración de glóbulos rojos, desarrollo del tubo neural.	Verduras de hoja verde (espinaca), legumbres, espárragos, hígado, jugo de naranja.	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural (en feto), fatiga, palidez.
Vitamina B ₁₂ (Cobalamina)	Síntesis de ADN, metabolismo de homocisteína (reacción con folato), mantenimiento de la vaina de mielina.	Carnes, pescados, mariscos, huevos, lácteos; exclusiva de origen animal; requiere factor intrínseco para su absorción.	Anemia megaloblástica, daño neurológico irreversible (parestesias, ataxia, demencia), glositis.

Nota. TPP = tiamina pirofosfato; FMN = flavín mononucleótido; FAD = flavín adenín dinucleótido; NAD⁺ = nicotinamida adenín dinucleótido; NADP⁺ = nicotinamida adenín dinucleótido.

dinucleótido fosfato; CoA = coenzima A; PLP = piridoxal fosfato; GABA = ácido gamma-aminobutírico. Adaptado de Garg (2025); Daniyal (2026); National Institutes of Health (2026). Las vitaminas hidrosolubles requieren ingesta diaria regular, ya que sus reservas son limitadas y el exceso se excreta por vía renal.

3.3.1. Vitamina C (Ácido Ascórbico)

La vitamina C —o ácido ascórbico— es probablemente la más famosa de todas las vitaminas. Es también una de las más frágiles: se destruye con facilidad ante el calor, el oxígeno, la luz y los medios alcalinos, lo que explica por qué los jugos de fruta recién exprimidos tienen mucha más vitamina C que los procesados hace días. Se absorbe en el intestino delgado de manera eficiente a dosis normales, y su función más conocida es actuar como un potente antioxidante hidrosoluble: dona electrones para neutralizar radicales libres y proteger al ADN, las proteínas y los lípidos del daño oxidativo (Alberts, 2025).

Pero la vitamina C hace mucho más que ser antioxidante. Es un cofactor esencial para la síntesis del colágeno, la proteína más abundante del cuerpo humano, que forma el andamiaje de la piel, los huesos, los tendones, los cartílagos y los vasos sanguíneos. Sin vitamina C, las fibras de colágeno no pueden entrecruzarse correctamente y toda esa estructura se debilita. También participa en la síntesis de neurotransmisores importantes como la noradrenalina, en la producción de carnitina (necesaria para quemar grasas), y en la absorción intestinal del hierro de origen vegetal —lo que la hace especialmente relevante para personas que siguen dietas vegetarianas o veganas. Investigaciones recientes destacan además su papel en el mantenimiento de la función inmunitaria y en la reducción de la duración de los resfriados, aunque no necesariamente los previene (Alberts, 2025).

La deficiencia grave de vitamina C causa el escorbuto, una enfermedad que hoy parece histórica pero que aún aparece en personas con dietas muy restrictivas (ancianos, pacientes con alcoholismo, trastornos de la conducta alimentaria, dietas extremadamente pobres en frutas y verduras). Su patología se explica directamente por la síntesis defectuosa de colágeno: encías sangrantes e inflamadas, pérdida de dientes, cicatrización muy lenta de heridas, hemorragias en la piel (petequias y equimosis), fatiga profunda y mayor susceptibilidad a infecciones. El exceso de vitamina C, en cambio, rara vez es tóxico gracias a la excreción urinaria eficiente. Sin embargo, dosis muy altas —más de 2 gramos diarios— pueden causar molestias digestivas (diarrea

osmótica) y, en personas susceptibles, aumentar el riesgo de cálculos renales de oxalato (Alberts, 2025).

3.3.2. Vitamina B₁ (Tiamina)

La tiamina tiene un protagonismo histórico innegable: su descubrimiento a finales del siglo XIX está vinculado al estudio del beriberi, una enfermedad que afectaba a millones de personas en Asia que consumían arroz muy refinado —sin cáscara, donde se concentra la vitamina—. En el cuerpo, la tiamina se convierte en su forma activa, el pirofosfato de tiamina (TPP), que es un cofactor indispensable para el metabolismo energético de los carbohidratos. Sin tiamina, la maquinaria que convierte la glucosa en energía utilizable —especialmente crucial para el cerebro y el corazón— no puede funcionar correctamente (Garg, 2025).

El TPP es cofactor de tres enzimas clave: la piruvato deshidrogenasa (convierte piruvato en acetil-CoA, conectando la glucólisis con el ciclo de Krebs), la α -cetoglutarato deshidrogenasa (enzima del ciclo de Krebs) y la transcetolasa (vía de las pentosas fosfato, que genera NADPH y ribosa-5-fosfato). La dependencia del cerebro y el corazón de la glucosa como fuente de energía explica por qué la deficiencia de tiamina afecta predominantemente a estos órganos.

Sus reservas corporales son pequeñas y se agotan rápido —en unos 18-20 días sin aporte dietético—, lo que la hace especialmente crítica en situaciones de alimentación deficiente. Se encuentra principalmente en cereales integrales (en la cáscara que se pierde al refinarlos), legumbres, carne de cerdo magra, nueces y levadura de cerveza.

La deficiencia de tiamina causa el beriberi, que puede manifestarse en dos formas principales: el beriberi húmedo (que afecta al corazón y provoca insuficiencia cardíaca, taquicardia, edema y disnea) y el beriberi seco (que daña el sistema nervioso periférico, provocando debilidad muscular, atrofia y pérdida de reflejos). En el mundo occidental moderno, la deficiencia es más frecuente en personas con alcoholismo crónico, y puede desencadenar una emergencia neurológica llamada encefalopatía de Wernicke —confusión, ataxia, oftalmoplejía— que, si no se trata de inmediato con tiamina intravenosa, puede avanzar hacia la psicosis de Korsakoff, un trastorno amnésico crónico e irreversible (Garg, 2025).

3.3.3. Vitamina B₂ (Riboflavina)

La riboflavina es el componente esencial de dos coenzimas fundamentales para el metabolismo: el FMN (flavín mononucleótido) y el FAD (flavín adenín dinucleótido). Estas moléculas actúan como transportadores de electrones en docenas de reacciones de óxido-reducción, participando en la producción de energía a partir de grasas, proteínas y carbohidratos. También es necesaria para que otras vitaminas funcionen correctamente: sin riboflavina no se puede activar la B₆ ni convertir el triptófano en niacina. Una curiosidad inofensiva: cuando se toman suplementos de riboflavina, la orina se vuelve de un amarillo intenso y fluorescente, lo cual puede sorprender si no se espera. Es muy sensible a la luz ultravioleta, razón por la que la leche se vende en envases opacos (Garg, 2025).

Las fuentes más ricas son la leche y los lácteos, los huevos, el hígado, las carnes magras, las almendras y los vegetales de hoja verde oscura. Su deficiencia, llamada arriboflavinosis, rara vez ocurre de forma aislada y suele acompañar a otras carencias nutricionales. Los síntomas más característicos son las fisuras dolorosas en las comisuras de los labios (queilitis angular), la lengua inflamada y de color rojizo o purpúreo (glositis), la dermatitis seborreica alrededor de la nariz, y la fotofobia. No se considera tóxica para el ser humano, incluso en dosis muy altas, gracias a su eficiente absorción limitada y excreción renal (Garg, 2025).

3.3.4. Vitamina B₃ (Niacina)

La niacina es única entre las vitaminas: el cuerpo puede sintetizarla endógenamente a partir del triptófano, aunque de forma poco eficiente —se necesitan 60 mg de triptófano para producir apenas 1 mg de niacina—. Sus formas activas son el NAD⁺ y el NADP⁺, coenzimas absolutamente vitales que participan en más de 200 reacciones de oxidación-reducción en todo el organismo. El NAD⁺ es clave en el catabolismo energético —glucólisis, ciclo de Krebs, metabolismo de grasas—, mientras que el NADP⁺ se usa principalmente en reacciones anabólicas de biosíntesis (ácidos grasos, colesterol) y en la protección antioxidante (regeneración del glutatión). Más allá del metabolismo energético, el NAD⁺ ha ganado mucha atención en los últimos años como un sustrato esencial para enzimas que reparan el ADN y regulan la expresión génica (sirtuinas), con implicaciones importantes en el envejecimiento saludable (Garg, 2025; Daniyal, 2026).

Se encuentra en abundancia en alimentos ricos en proteínas: carnes, pescado, aves, legumbres, nueces y cereales integrales o fortificados. La deficiencia severa de niacina causa

la pelagra, históricamente asociada a comunidades pobres que dependían del maíz no nixtamalizado (el proceso de nixtamalización con cal libera la niacina ligada al maíz). Se la conoce como la "enfermedad de las 4 D": Dermatitis (lesiones de piel en zonas expuestas al sol), Diarrea, Demencia y, si no se trata, Defunción. Hoy es rara en países con programas de fortificación de harinas. El exceso de niacina en forma de suplementos de ácido nicotínico (no de nicotinamida) puede causar el molesto "flushing" —un enrojecimiento y sensación de calor en la piel— y a dosis muy altas puede afectar el hígado (toxicidad hepática). La nicotinamida no produce flushing y se usa en formulaciones cosméticas (Garg, 2025).

3.3.5. Vitamina B₅ (Ácido Pantoténico)

El nombre "pantoténico" viene del griego pantos, que significa "en todas partes", y no es casualidad: esta vitamina está distribuida en una enorme variedad de alimentos, lo que hace que su deficiencia dietética aislada sea casi inexistente en la práctica clínica. Es un componente esencial de la Coenzima A (CoA), una molécula transportadora fundamental para el metabolismo de todas las células. La CoA participa en la producción de energía (ciclo de Krebs, beta-oxidación de ácidos grasos), en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, en la fabricación de hormonas esteroideas y fosfolípidos de membrana, en la producción del grupo hemo de la hemoglobina y en la síntesis de neurotransmisores como la acetilcolina (Garg, 2025).

Las fuentes más ricas incluyen vísceras (especialmente el hígado), aguacate, brócoli, yema de huevo, setas, cereales integrales y carnes. Cuando la deficiencia sí ocurre —en casos de desnutrición severa o en experimentos controlados con antagonistas— los síntomas incluyen parestesias dolorosas en manos y pies (conocidas a veces como "síndrome del pie ardiente"), fatiga profunda, irritabilidad y trastornos del sueño. No se conocen efectos tóxicos significativos incluso con ingestas muy elevadas de suplementos (Garg, 2025).

3.3.6. Vitamina B₆ (Piridoxina)

La vitamina B₆ es en realidad un grupo de tres compuestos relacionados —piridoxina, piridoxal y piridoxamina— que se convierten en el hígado en su forma activa: el fosfato de piridoxal (PLP). Esta coenzima es extraordinariamente versátil: participa como cofactor en más de 100 enzimas distintas, la mayoría involucradas en el metabolismo de los aminoácidos y las proteínas (transaminación, descarboxilación, desaminación, racemización). Pero su rol más relevante para el bienestar cotidiano es quizás su participación en la síntesis de neurotransmisores

esenciales: serotonina, dopamina, noradrenalina y GABA, todos ellos clave para regular el estado de ánimo, el sueño, la concentración y la respuesta al estrés (Daniyal, 2026).

Esto explica por qué una deficiencia de B₆ puede manifestarse con síntomas como depresión, irritabilidad, confusión y ansiedad, además de anemia microcítica (por alteración en la síntesis del grupo hemo), erupciones cutáneas (dermatitis seborreica), queilitis y, en lactantes, incluso convulsiones. Ciertos medicamentos comunes —como la isoniazida (para la tuberculosis), la penicilamina o los anticonceptivos orales— pueden interferir con su metabolismo y provocar una deficiencia secundaria que requiere suplementación. Aunque es hidrosoluble, la B₆ es la excepción en cuanto a toxicidad: dosis muy altas mantenidas por meses (generalmente más de 500 mg/día) pueden causar neuropatías sensoriales graves con pérdida de sensibilidad en extremidades, a veces irreversibles si no se suspende el suplemento a tiempo. Se encuentra en carnes, pescados, aves, patatas, plátanos, garbanzos y cereales fortificados (Daniyal, 2026).

3.3.7. Vitamina B₇/B₈ (Biotina)

La biotina —también conocida como vitamina H o B₈— actúa como cofactor covalente de un pequeño grupo de enzimas llamadas carboxilasas, que catalizan reacciones esenciales en el metabolismo de los tres macronutrientes: la síntesis de ácidos grasos (acetil-CoA carboxilasa), la gluconeogénesis (piruvato carboxilasa) y el catabolismo de ciertos aminoácidos y ácidos grasos (propionil-CoA carboxilasa, β-metilcrotonil-CoA carboxilasa). Más allá de su papel metabólico, investigaciones recientes la vinculan con la regulación del ciclo celular y la modificación epigenética de proteínas del núcleo (biotinilación de histonas), lo que afecta la expresión de múltiples genes. Además, la microbiota intestinal la sintetiza en cantidades significativas, lo que contribuye a los requerimientos diarios (Garg, 2025).

La deficiencia es extremadamente rara en condiciones normales, pero tiene una causa culinaria curiosa: el consumo excesivo de claras de huevo crudas. La clara cruda contiene avidina, una proteína que se une a la biotina con una afinidad extraordinaria (una de las más altas de la naturaleza), bloqueando totalmente su absorción. La cocción desnaturaliza la avidina y elimina el problema. Los síntomas de deficiencia incluyen caída severa del cabello (alopecia), dermatitis (descamación periorificial), conjuntivitis, letargo y síntomas neurológicos como ataxia. Un dato importante para los pacientes que toman suplementos de biotina en dosis altas: estos

pueden interferir con numerosas pruebas de laboratorio —como las de función tiroidea o troponina cardíaca— y llevar a diagnósticos erróneos (Garg, 2025).

3.3.8. Vitamina B₉ (Ácido Fólico)

El folato (forma natural en alimentos) y el ácido fólico (forma sintética en suplementos y alimentos fortificados) son quizás las vitaminas con mayor impacto en la salud reproductiva. Su función bioquímica fundamental es actuar como transportador de unidades de un solo carbono (grupos metilo, metileno, formilo), lo que las hace indispensables para sintetizar las bases nitrogenadas del ADN y el ARN, para reparar el ADN dañado y para el metabolismo de ciertos aminoácidos. Esta función central en la replicación del material genético la vuelve especialmente crítica en momentos de división celular rápida: el desarrollo embrionario, el embarazo, la infancia, y la producción continua de glóbulos rojos en la médula ósea (Garg, 2025).

Quizás su papel más conocido es la prevención de los defectos del tubo neural en el feto. Una deficiencia de folato en las primeras semanas del embarazo —cuando muchas mujeres aún no saben que están embarazadas— aumenta drásticamente el riesgo de espina bífida y anencefalia, malformaciones congénitas graves y a menudo fatales. Por eso, todas las autoridades sanitarias del mundo recomiendan suplementar con ácido fólico a toda mujer que pueda quedar embarazada, comenzando meses antes de la concepción. Muchos países han implementado también la fortificación obligatoria de harinas con ácido fólico, con resultados muy exitosos en la reducción de estos defectos. La deficiencia también causa anemia megaloblástica —glóbulos rojos grandes e inmaduros— con fatiga, debilidad y palidez. Una advertencia importante: dosis altas de ácido fólico pueden enmascarar los signos hematológicos de una deficiencia de vitamina B₁₂, lo que permite que el daño neurológico irreversible de la B₁₂ progrese inadvertidamente. Por ello, los suplementos de ácido fólico en dosis altas deben acompañarse de evaluación del estado de B₁₂. Se encuentra abundantemente en vegetales de hoja verde oscura, legumbres, espárragos, hígado y jugo de naranja fresco (Garg, 2025).

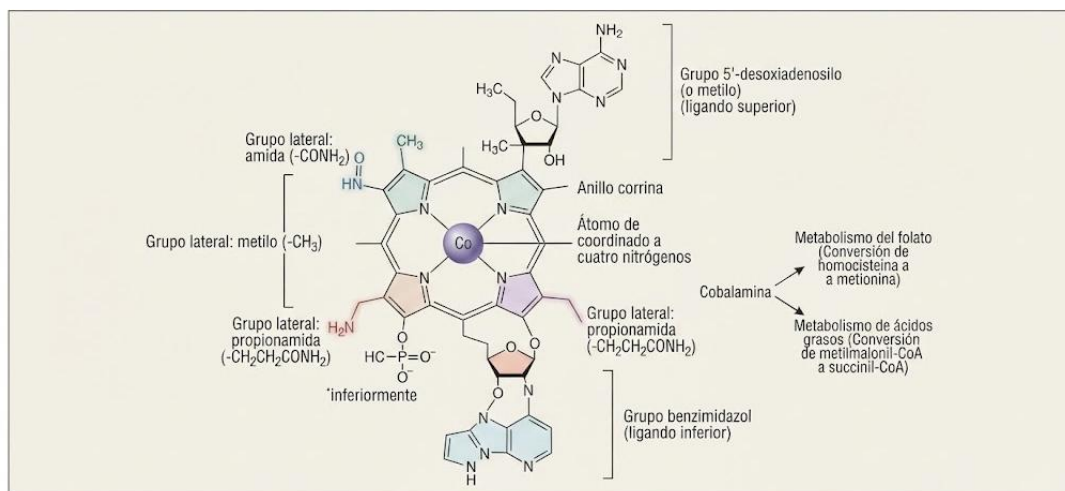
3.3.9. Vitamina B₁₂ (Cobalamina)

La vitamina B₁₂ es la más grande, pesada y estructuralmente compleja de todas las vitaminas. Contiene en su centro un átomo de cobalto —de ahí el nombre cobalamina— y es sintetizada exclusivamente por microorganismos (bacterias, arqueas). Ni las plantas ni los animales pueden fabricarla, lo que significa que en la dieta humana se obtiene de forma natural

únicamente de alimentos de origen animal: carnes, pescados, mariscos, huevos y lácteos. Esta es la razón por la que las personas que siguen dietas veganas estrictas tienen un alto riesgo de deficiencia si no suplementan adecuadamente (Garg, 2025; Daniyal, 2026). La Figura 11 ilustra la compleja estructura de la cobalamina.

Figura 11

Estructura de la cobalamina (Vitamina B₁₂)



Nota. La vitamina B₁₂ (cobalamina) es la única vitamina que contiene un átomo de metal (cobalto) en su estructura. El cobalto central se coordina con cuatro nitrógenos del anillo corrina, un ligando superior (5'-desoxiadenosilo, metilo o ciano) y un ligando inferior (benzimidazol). Su estructura única es responsable de su función en dos reacciones enzimáticas esenciales: la conversión de homocisteína a metionina (con participación de folato) y la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. Es sintetizada exclusivamente por microorganismos. Adaptado de Daniyal (2026) y Nelson & Cox (2021).

Su proceso de absorción es extraordinariamente complejo y vulnerable: la B₁₂ de los alimentos debe liberarse en el estómago con la ayuda de la acidez y la pepsina, y luego unirse obligatoriamente al factor intrínseco, una proteína especializada secretada por las células parietales del estómago. Sin este factor intrínseco, la B₁₂ no puede absorberse. Este complejo viaja por todo el intestino hasta el íleon terminal, donde se absorbe finalmente. A diferencia de otras vitaminas hidrosolubles, el hígado puede almacenar reservas suficientes de B₁₂ para 3 a 5 años, lo que explica por qué la deficiencia puede tardar mucho tiempo en manifestarse tras iniciar una dieta vegana sin suplementos (Daniyal, 2026).

La B₁₂ es esencial para solo dos reacciones enzimáticas en humanos, pero ambas son vitales: la conversión de homocisteína a metionina (en colaboración con el folato, clave para la

síntesis de ADN y la metilación génica) y la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA (para el metabolismo de ciertos ácidos grasos y aminoácidos). Estas reacciones la hacen indispensable para la maduración de los glóbulos rojos y, de manera crítica, para el mantenimiento de la vaina de mielina que recubre y protege las fibras nerviosas (Daniyal, 2026).

La deficiencia de B₁₂ puede deberse a ingesta insuficiente, pero más frecuentemente ocurre por problemas de malabsorción, siendo la causa más grave la anemia perniciosa, una enfermedad autoinmune en la que el propio sistema inmunitario destruye las células parietales del estómago que producen el factor intrínseco. También puede ocurrir por gastritis atrófica, cirugía bariátrica, enfermedad de Crohn, o uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones. Clínicamente provoca anemia megaloblástica (idéntica a la del ácido fólico), pero lo más temido es el daño neurológico: desmielinización progresiva que se manifiesta con parestesias (hormigueo en manos y pies), pérdida del equilibrio, debilidad muscular y, en casos avanzados, alteraciones psiquiátricas, depresión severa y deterioro cognitivo. El diagnóstico temprano es fundamental, porque el daño neurológico puede ser irreversible. No se ha descrito toxicidad por ingestas elevadas (Daniyal, 2026; Garg, 2025).

3.4. Minerales: elementos constructores y reguladores

Si las vitaminas son los "directores de orquesta" del metabolismo, los minerales son los materiales de construcción y los reguladores del cuerpo. Son elementos químicos inorgánicos simples que, a diferencia de las vitaminas, no pueden ser sintetizados ni destruidos por los procesos biológicos, ni alterados por el calor o la luz. En conjunto representan solo el 4-5% del peso corporal de un adulto, pero son absolutamente indispensables para la estructura física y la función dinámica del organismo (ResearchGate, 2026).

Se clasifican en dos grandes grupos según la cantidad diaria que el organismo requiere: los macrominerales, como el calcio, fósforo, magnesio, sodio y potasio, que se necesitan en cantidades mayores a 100 mg/día; y los microminerales o elementos traza, como el hierro, zinc, yodo, selenio, cobre y flúor, necesarios en cantidades de apenas unos pocos miligramos o microgramos diarios. Que se necesiten en cantidades tan pequeñas no significa que sean menos importantes: la deficiencia de un micromineral puede ser tan grave y debilitante como la de cualquier macromineral (ResearchGate, 2026; National Institutes of Health [NIH], 2026). La Tabla

14 sintetiza las funciones, fuentes y síntomas de deficiencia de los minerales más relevantes para la práctica clínica.

Tabla 14

Minerales Esenciales: Funciones, Fuentes y Déficit

Mineral	Función Principal	Mejores Fuentes	Síntomas de Déficit
Calcio (Ca)	Estructura ósea y dental, contracción muscular, transmisión nerviosa, coagulación, mensajero intracelular.	Lácteos, sardinas (con espinas), almendras, tofu, vegetales de hoja verde.	Osteoporosis, osteopenia, calambres musculares, parestesias, tetania.
Fósforo (P)	Estructura ósea (hidroxiapatita), componente de ATP, ADN/ARN y fosfolípidos de membrana, regulación enzimática (fosforilación).	Carnes, lácteos, huevos, legumbres, nueces, alimentos ultraprocesados (aditivos).	Raro por deficiencia dietética; el exceso (hiperfosfatemia) es más frecuente en enfermedad renal crónica.
Magnesio (Mg)	Cofactor en >300 enzimas (incluye ATPasas), síntesis de proteínas, transmisión neuromuscular, relajación muscular, ritmo cardíaco.	Semillas (calabaza, chía), almendras, legumbres, cereales integrales, vegetales de hoja verde.	Calambres, espasmos musculares, temblores, fatiga, arritmias, alteraciones del sueño.
Hierro (Fe)	Transporte de oxígeno (hemoglobina y mioglobina), citocromos de la cadena respiratoria, síntesis de ADN, función inmunitaria.	Carnes rojas (hemo), mariscos, legumbres, espinacas, cereales fortificados (no hemo).	Anemia ferropénica (fatiga, palidez, intolerancia al frío, deterioro cognitivo), caída del cabello.
Zinc (Zn)	Cofactor de >300 metaloenzimas, función inmunitaria, cicatrización, síntesis de proteínas y ADN, gusto y olfato, salud reproductiva.	Carnes rojas, ostras, mariscos, aves, legumbres, frutos secos y semillas.	Retraso del crecimiento, disfunción inmunitaria, alopecia, lesiones cutáneas, alteraciones del gusto.
Yodo (I)	Componente esencial de las hormonas tiroideas (T ₃ y T ₄), regulación del metabolismo basal, maduración del sistema nervioso central.	Mariscos, pescados de agua salada, algas marinas, sal yodada.	Bocio (agrandamiento tiroideo), hipotiroidismo; en embarazo: daño cerebral irreversible (cretinismo).
Selenio (Se)	Componente de selenoproteínas (glutación peroxidasa), antioxidante, metabolismo de hormonas tiroideas, función inmunitaria y fertilidad.	Nueces de Brasil (fuente concentrada), carnes, pescados, mariscos, huevos, cereales (variable según suelo).	Cardiomiopatía (enfermedad de Keshan), debilidad muscular, infertilidad; en regiones con suelos pobres.

Nota. Adaptado de ResearchGate (2026); National Institutes of Health (2026); Garg (2025). Los macrominerales (Ca, P, Mg) se requieren en cantidades >100 mg/día; los microminerales o elementos traza (Fe, Zn, I, Se) se requieren en cantidades de mg o µg/día. La biodisponibilidad varía según la forma química y los factores dietéticos (ej. fitatos y oxalatos reducen la absorción de minerales vegetales).

3.4.1. Calcio (Ca)

El calcio es el mineral más abundante del cuerpo humano: un adulto promedio tiene entre 1 y 1.2 kilogramos, de los cuales el 99% se encuentra en los huesos y dientes en forma de cristales de hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, dándoles su dureza y resistencia mecánica. Pero ese 1% restante, que circula en la sangre y los fluidos corporales, es de una importancia fisiológica enorme: es el gatillo que activa la contracción muscular (incluyendo el corazón), el que desencadena la liberación de neurotransmisores en las sinapsis, uno de los factores clave en la cascada de coagulación y un mensajero intracelular (segundo mensajero) que activa numerosas enzimas y hormonas (ResearchGate, 2026).

Sus niveles en sangre están bajo un control hormonal muy preciso, a cargo de la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D activa (calcitriol) y la calcitonina. Cuando la dieta no aporta suficiente calcio, el organismo lo extrae de los huesos para mantener los niveles sanguíneos, lo que a largo plazo conduce a osteopenia y osteoporosis. Las fuentes más ricas y biodisponibles son la leche y sus derivados (lácteos), aunque también se obtiene de vegetales de hoja verde oscura (col rizada, brócoli, aunque los oxalatos reducen su absorción), tofu (con sulfato de calcio), almendras y pescados enlatados con espinas comestibles como las sardinas y el salmón. El exceso de calcio en sangre —generalmente causado por hiperparatiroidismo o cáncer, raramente por la dieta— puede provocar letargo, calcificación de tejidos blandos y problemas renales serios (ResearchGate, 2026).

3.4.2. Fósforo (P)

El fósforo es el segundo macromineral más abundante y trabaja en estrecha colaboración con el calcio. El 85% se encuentra en el esqueleto y los dientes, también como hidroxiapatita. El 15% restante tiene roles bioquímicos fundamentales: es el componente energético del ATP y la fosfocreatina, forma el esqueleto de los fosfolípidos de todas las membranas celulares y es parte del esqueleto de los ácidos nucleicos ADN y ARN. La fosforilación y desfosforilación de proteínas es, de hecho, el principal mecanismo de regulación enzimática en la célula (ResearchGate, 2026).

Se encuentra en casi todos los alimentos, especialmente en los ricos en proteínas: carnes, lácteos, huevos, legumbres, nueces. Su deficiencia por dieta es extremadamente rara. Sin embargo, el exceso es una preocupación real en la dieta moderna, cargada de alimentos ultraprocesados y

bebidas gaseosas que contienen fosfatos como aditivos (ácido fosfórico y sus sales). Un consumo excesivo crónico puede alterar el equilibrio calcio-fósforo, estimular la PTH y afectar negativamente la salud ósea, siendo especialmente problemático para quienes tienen enfermedad renal crónica (ERC), donde la capacidad de excretar fósforo está disminuida y se desarrolla hiperfosfatemia con calcificación vascular (ResearchGate, 2026).

3.4.3. Magnesio (Mg)

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante (después del potasio) y un mineral que muchas personas no le dan la importancia que merece. Participa como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas distintas. Su función más destacada en el metabolismo energético es que el ATP —la "moneda de energía" del organismo— necesita estar unido al magnesio (formando el complejo Mg-ATP) para ser utilizado por las enzimas; el Mg-ATP es el sustrato real de todas las ATPasas. También es indispensable para la síntesis de proteínas, la replicación del ADN, la transmisión del impulso nervioso, la relajación muscular y el mantenimiento del ritmo cardíaco normal (ResearchGate, 2026).

Las fuentes más ricas son los alimentos de origen vegetal no refinados: semillas de calabaza y chía, almendras, anacardos, legumbres, cereales integrales y vegetales de hoja verde. La deficiencia clínica puede ser causada por alcoholismo, diarrea crónica, uso de diuréticos (especialmente diuréticos de asa y tiazidas) o alimentación muy deficiente, y se manifiesta con espasmos musculares, calambres, temblores, alteraciones del estado de ánimo, insomnio y arritmias cardíacas (incluyendo predisposición a torsades de pointes). El exceso por vía dietética es muy raro gracias a la excreción renal eficiente, pero el uso excesivo de suplementos o laxantes con magnesio —especialmente en personas con insuficiencia renal— puede causar letargo, hipotensión y, en casos extremos, paro cardíaco (ResearchGate, 2026).

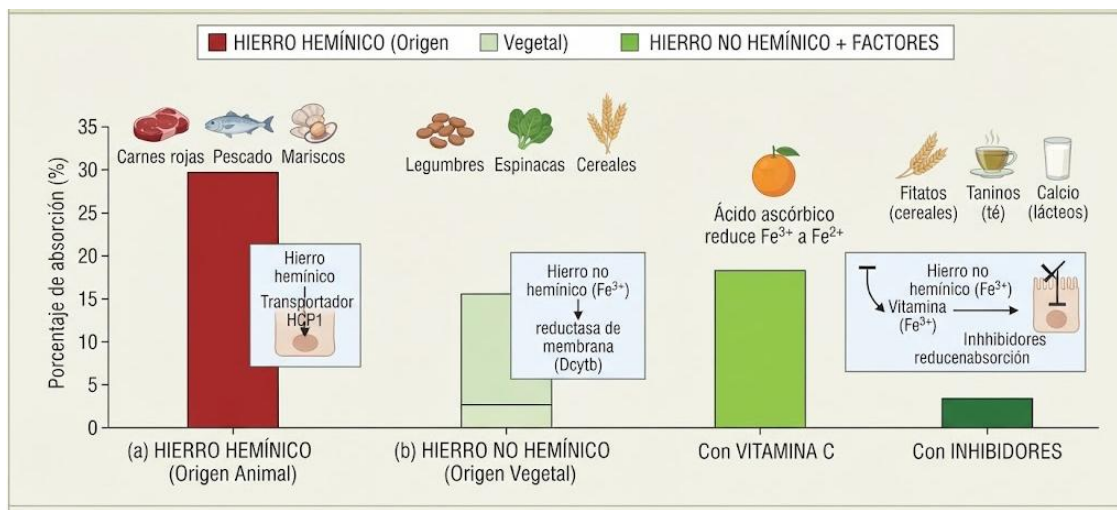
3.4.4. Hierro (Fe)

El hierro es quizás el micromineral más conocido, famoso por su papel en el transporte de oxígeno. Es el componente central del grupo hemo en la hemoglobina —la proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno— y en la mioglobina muscular. Pero sus funciones van más allá: también forma parte de los citocromos de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (complejos I, II y III) y es cofactor de enzimas para la síntesis de ADN, la función inmunitaria y el metabolismo de neurotransmisores (Garg, 2025). En los alimentos existe en dos

formas con biodisponibilidad muy distinta: el hierro hemo (de carnes rojas y mariscos), que se absorbe de manera muy eficiente (15-35%); y el hierro no hemo (de fuentes vegetales como legumbres y espinacas), cuya absorción es más baja (2-20%) y se ve mejorada por la vitamina C. La Figura 12 ilustra esta diferencia en biodisponibilidad.

Figura 12

Biodisponibilidad del hierro: origen animal vs. Vegetal



Nota. El hierro hemínico, presente en alimentos de origen animal, se absorbe directamente a través de transportadores específicos en el enterocito (HCP1), con una eficiencia de 15-35%. El hierro no hemínico, de origen vegetal, requiere ser reducido de Fe^{3+} a Fe^{2+} por reductasas de membrana (Dcytb) o por la vitamina C, y su absorción (2-20%) se ve inhibida por fitatos, taninos y calcio. Esta diferencia tiene importantes implicaciones nutricionales, especialmente para personas con dietas vegetarianas o veganas. Adaptado de National Institutes of Health (2026) y Garg (2025).

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más extendida en el mundo (afecta a más de 2 mil millones de personas), especialmente a mujeres en edad fértil (por pérdidas menstruales) y niños (por las demandas del crecimiento), y causa anemia ferropénica: fatiga crónica, palidez, intolerancia al frío, uñas quebradizas (coiloniquia), caída del cabello y deterioro cognitivo (especialmente en niños, donde afecta el desarrollo intelectual). El exceso crónico de hierro es igualmente peligroso: el organismo no tiene mecanismos eficientes para eliminarlo (más allá de las pérdidas fisiológicas por sangrado y descamación), y su acumulación —como en la hemocromatosis hereditaria o por transfusiones repetidas— daña órganos vitales (hígado, páncreas, corazón) generando estrés oxidativo masivo. El regulador maestro del metabolismo del

hierro es la hepcidina, una hormona peptídica producida en el hígado que controla la absorción intestinal y la liberación de hierro desde los macrófagos (Garg, 2025).

3.4.5. Zinc (Zn)

El zinc es un micromineral presente en prácticamente todos los tejidos del organismo, actuando como cofactor estructural o catalítico en más de 300 metaloenzimas (incluyendo anhidrasa carbónica, alcohol deshidrogenasa, superóxido dismutasa, y metaloproteinasas). Es fundamental para la función inmunitaria —se ha demostrado que incluso una deficiencia leve altera significativamente la respuesta inmune (disminución de la actividad de linfocitos T y natural killer)—, para la cicatrización de heridas, la síntesis de proteínas y la replicación del ADN. También es necesario para el funcionamiento normal del gusto y el olfato, para la producción de insulina (estabiliza la estructura del hexámero de insulina) y para la salud reproductiva masculina (espermatogénesis) (National Institutes of Health, 2026).

Las investigaciones recientes han profundizado en su papel como modulador de la respuesta inmunitaria, especialmente en adultos mayores, donde la deficiencia de zinc se asocia con mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias y peor respuesta a vacunas (incluyendo la vacuna contra la influenza). Las fuentes más ricas son carnes rojas, ostras y mariscos (las ostras tienen el contenido más alto de zinc entre todos los alimentos), aves, legumbres, frutos secos y semillas. Los fitatos de los cereales integrales pueden inhibir su absorción, lo que hace que los vegetarianos deban prestar especial atención. La deficiencia puede manifestarse con retraso del crecimiento (en niños), disfunción inmunitaria (infecciones recurrentes), caída del cabello, lesiones cutáneas (dermatitis acral), pérdida del apetito (hipogeusia, alteración del gusto) y retraso en la cicatrización. El exceso por suplementación prolongada (generalmente >150 mg/día) puede interferir con la absorción del cobre, causando una deficiencia secundaria de cobre con anemia y neuropatía (National Institutes of Health, 2026).

3.4.6. Yodo (I)

El yodo tiene una función fisiológica conocida en el organismo: ser componente esencial de las hormonas tiroideas —tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3)—, que regulan el metabolismo basal de casi todas las células del organismo y son absolutamente críticas para la maduración del sistema nervioso central en la vida intrauterina y la primera infancia. La cantidad de yodo en los alimentos naturales varía enormemente según el contenido mineral del suelo y el agua de cada

región geográfica. Las fuentes naturales más ricas son los mariscos, los pescados de agua salada y las algas marinas (kelp, nori) (Garg, 2025).

Para prevenir la deficiencia a nivel global, la estrategia más exitosa en salud pública ha sido la yodación de la sal de mesa, implementada en muchos países desde la década de 1920. La deficiencia de yodo causa trastornos que van desde el bocio —un agrandamiento compensatorio de la tiroides— hasta el hipotiroidismo en adultos. Pero la consecuencia más devastadora es durante el embarazo: la deficiencia severa de yodo en la madre puede causar daño cerebral irreversible en el feto, resultando en cretinismo endémico, con retraso mental profundo, sordomudez y trastornos del desarrollo. Es la principal causa prevenible de daño cerebral en el mundo. El exceso crónico de yodo, curiosamente, también puede ser problemático, pudiendo inducir hipotiroidismo (efecto Wolff-Chaikoff) o hipertiroidismo (fenómeno de Jod-Basedow) en personas susceptibles, especialmente con enfermedad tiroidea subyacente (Garg, 2025).

3.4.7. Selenio (Se)

El selenio funciona en el organismo principalmente integrado en proteínas específicas llamadas selenoproteínas, que contienen el aminoácido selenocisteína (considerado el 21° aminoácido proteico). Su función más estudiada es ser un componente esencial de la enzima glutatión peroxidasa (GPx), que junto con la vitamina E neutraliza el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos lipídicos antes de que formen radicales libres dañinos. También es necesario para el metabolismo normal de las hormonas tiroideas (las deiodinasas que convierten T₄ en T₃ son selenoenzimas) y desempeña un papel importante en la función del sistema inmunitario, la fertilidad masculina (espermatogénesis) y la protección frente a infecciones virales (Garg, 2025).

Las fuentes dietéticas varían drásticamente según la composición mineral del suelo de cada región, pero generalmente se obtiene de carnes, pescados, mariscos, huevos y cereales. Las nueces de Brasil son la fuente alimentaria más concentrada conocida; de hecho, con solo 1-2 nueces al día se cubre el requerimiento diario (55 µg/día). La deficiencia severa es rara, pero en regiones de China con suelos muy pobres en selenio se asoció históricamente con la enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía fatal que afectaba a niños y mujeres jóvenes; también se ha descrito la enfermedad de Kashin-Beck, una osteoartropatía degenerativa. El exceso, generalmente por suplementación excesiva o por consumo de nueces de Brasil en grandes cantidades, puede

causar selenosis, cuyos síntomas incluyen olor a ajo en el aliento, pérdida de cabello y uñas, lesiones cutáneas, náuseas y problemas neurológicos. El límite superior tolerable es de 400 µg/día para adultos (Garg, 2025).

3.5. Recomendaciones: ingestas diarias y contexto global

Conocer cuánto se necesita de cada nutriente es tan importante como saber dónde encontrarlo. Las recomendaciones de ingesta diaria de vitaminas y minerales se establecen a partir de estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y datos de requerimientos metabólicos, y varían según la edad, el sexo, la etapa fisiológica (embarazo, lactancia) y el estado de salud. En la práctica clínica, estas cifras sirven como guía para evaluar la adecuación de la dieta y para diseñar intervenciones nutricionales, pero deben individualizarse siempre en función de las condiciones particulares de cada paciente (National Institutes of Health [NIH], 2026). La Tabla 15 presenta las ingestas diarias recomendadas (IDR) para los principales micronutrientes en diferentes etapas de la vida, basadas en las recomendaciones del National Institutes of Health (2026) y la FAO (2023).

Tabla 15

Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de Micronutrientes por Etapa de la Vida

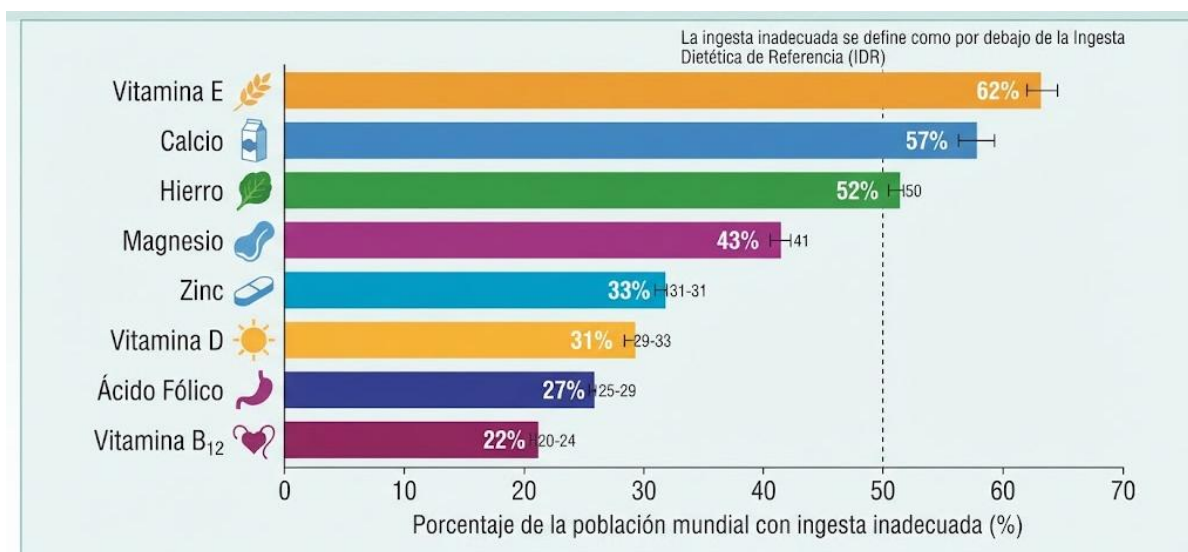
Nutriente	Adultos (H/M)	Niños (1-8 años)	Embarazo	Lactancia
Calcio (mg)	1,000	700 – 1,000	1,000 – 1,300	1,000 – 1,300
Hierro (mg)	8 (H) / 18 (M)	7 – 10	27	9 – 10
Zinc (mg)	11 (H) / 8 (M)	3 – 5	11 – 12	12 – 13
Vitamina D (µg / UI)	15 (600 UI)	15 (600 UI)	15 (600 UI)	15 (600 UI)
Vitamina C (mg)	90 (H) / 75 (M)	15 – 25	85	120
Ácido fólico (µg DFE)	400	150 – 200	600	500
Vitamina B ₁₂ (µg)	2.4	0.9 – 1.2	2.6	2.8
Yodo (µg)	150	90 – 120	220	290
Magnesio (mg)	400 (H) / 310 (M)	130 – 240	350 – 400	310 – 360
Selenio (µg)	55	20 – 30	60	70

Nota. H = hombres; M = mujeres; DFE = equivalentes de folato dietético (1 µg DFE = 1 µg de folato alimentario = 0.6 µg de ácido fólico de suplementos en ayunas). Los valores corresponden a las ingestas diarias recomendadas (IDR) basadas en las Dietary Reference Intakes (DRI) del National Institutes of Health (2026). Las necesidades individuales varían según el estado de salud, el nivel de actividad física y condiciones especiales; estas cifras son orientativas para población sana. UI = unidades internacionales.

A pesar de la existencia de estas recomendaciones, la prevalencia global de ingesta inadecuada de micronutrientes sigue siendo alarmantemente alta. Estudios recientes de la Harvard T.H. Chan School of Public Health (2024) indican que más de la mitad de la población mundial no alcanza las ingestas recomendadas de vitamina E, calcio y hierro. La Figura 13 ilustra esta realidad, mostrando las proporciones de población con ingesta inadecuada para los principales micronutrientes a nivel global.

Figura 13

Prevalencia global de ingesta inadecuada de micronutrientes



Nota. La figura muestra la proporción de la población mundial que presenta una ingesta de micronutrientes por debajo de los requerimientos promedio estimados (EAR, Estimated Average Requirement), según los datos de la Harvard T.H. Chan School of Public Health (2024) y el análisis de la Global Dietary Database. La vitamina E, el calcio y el hierro son los nutrientes con mayor prevalencia de ingesta inadecuada. Estas deficiencias subclínicas contribuyen a la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas, especialmente en países de ingresos bajos y medios, pero también son significativas en poblaciones de países desarrollados con dietas poco variadas.

Los factores que contribuyen a esta ingesta inadecuada son múltiples: dietas monótonas basadas en cereales refinados, bajo consumo de frutas y verduras frescas, pérdida de nutrientes durante el procesamiento de alimentos, baja biodisponibilidad de minerales (fitatos, oxalatos), y factores socioeconómicos que limitan el acceso a alimentos diversos. La fortificación de alimentos (sal con yodo, harina con ácido fólico, leche con vitamina D) y la suplementación dirigida a grupos vulnerables (embarazadas, lactantes, ancianos) han demostrado ser estrategias costo-efectivas para reducir estas carencias (FAO, 2023).

3.5.1. Radicales libres y nutrientes antioxidantes

En el transcurso normal del metabolismo celular, y también por la exposición a factores externos como la radiación ultravioleta, el humo del tabaco, la contaminación del aire y los pesticidas, el organismo produce continuamente unas moléculas extremadamente reactivas llamadas radicales libres. Desde el punto de vista químico, son átomos o moléculas con un electrón "desapareado" en su órbita exterior, lo que los vuelve inestables y muy "ansiosos" por robarle un electrón a la molécula vecina más cercana. Cuando lo hacen, esa molécula vecina se convierte también en un radical libre, y la reacción en cadena se propaga causando daño a gran velocidad. Este proceso destructivo a nivel celular se denomina estrés oxidativo (Alberts, 2025; Garg, 2025).

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) más perjudiciales son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo ($\cdot OH$) —el más destructivo de todos— y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La ciencia médica moderna las ha implicado fuertemente como mecanismo central en el envejecimiento biológico y en el desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), la diabetes y las cataratas (Alberts, 2025; Garg, 2025).

Para contrarrestar esta amenaza, el organismo ha desarrollado a lo largo de la evolución un sofisticado sistema de defensa antioxidante con múltiples capas. La primera línea son las enzimas antioxidantes que el propio cuerpo fabrica: el superóxido dismutasa (SOD, que convierte $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2), la catalasa (que convierte H_2O_2 en agua y oxígeno) y la glutatión peroxidasa (GPx, que reduce hidroperóxidos utilizando glutatión reducido), todas ellas dependientes de minerales como zinc, manganeso, cobre, hierro y selenio. A este escudo interno se suman los antioxidantes no enzimáticos que se obtienen de la alimentación: la vitamina E (en las membranas celulares), la vitamina C (en los fluidos acuosos), los carotenoides (como el betacaroteno y el licopeno, presentes en frutas y verduras coloridas), y una amplia gama de polifenoles y flavonoides presentes en el té verde, el cacao, las frutas del bosque, las uvas y el vino tinto (Alberts, 2025; Dalamaga, 2026).

La Tabla 16 sintetiza los principales nutrientes antioxidantes y sus mecanismos de acción.

Tabla 16

Nutrientes Antioxidantes: Fuentes y Mecanismos de Acción

Nutriente	Fuentes principales	Mecanismo de acción antioxidante
Vitamina C (ácido ascórbico)	Cítricos, pimientos, fresas, kiwi, brócoli.	Antioxidante hidrosoluble; neutraliza radicales libres en el compartimento acuoso; regenera la vitamina E oxidada; mejora la absorción de hierro no hemínico.
Vitamina E (α -tocoferol)	Aceites vegetales, frutos secos, semillas, espinacas.	Antioxidante liposoluble; protege las membranas celulares de la peroxidación lipídica; interrumpe las reacciones en cadena de radicales libres.
Carotenoides (β -caroteno, licopeno, luteína)	Zanahoria, calabaza, tomate, sandía, espinaca, kale.	Antioxidantes liposolubles; neutralizan radicales libres en membranas; el licopeno es especialmente protector frente al daño oxidativo en próstata y piel.
Polifenoles y flavonoides	Té verde, cacao, frutos rojos, uvas, vino tinto, cebolla.	Antioxidantes hidrosolubles; quelan metales prooxidantes (Fe, Cu); modulan vías de señalización celular y factores de transcripción (Nrf2).
Selenio (Se)	Nueces de Brasil, carnes, pescados, huevos.	Componente de la glutatión peroxidasa (GPx), que reduce hidroperóxidos; también componente de las deiodinasas y de la tiorredoxina reductasa.
Zinc (Zn)	Carnes rojas, ostras, mariscos, legumbres.	Cofactor de la superóxido dismutasa (SOD); estabiliza membranas celulares; modula la respuesta inmunitaria y la producción de citocinas.
Cobre (Cu)	Mariscos, frutos secos, hígado, legumbres.	Cofactor de la SOD y de la ceruloplasmina (ferroxidasa); participa en el metabolismo del hierro y la defensa antioxidante.
Manganeso (Mn)	Cereales integrales, frutos secos, legumbres, té.	Cofactor de la SOD mitocondrial; participa en el metabolismo de aminoácidos y carbohidratos.

Nota. La Tabla sintetiza los principales nutrientes con actividad antioxidante directa (vitaminas) o indirecta (minerales que actúan como cofactores de enzimas antioxidantes). La vitamina C y E actúan sinérgicamente: la vitamina C regenera la vitamina E oxidada, amplificando su capacidad protectora. Adaptado de Alberts (2025); Garg (2025); Dalamaga (2026); National Institutes of Health (2026).

Mantener un equilibrio dinámico entre la producción inevitable de radicales libres y la capacidad del sistema antioxidante es uno de los factores más importantes para preservar la salud celular, prevenir enfermedades crónicas y promover una longevidad saludable. En este equilibrio, los nutrientes que se obtienen de una dieta variada y rica en plantas desempeñan un papel absolutamente central. La evidencia actual respalda que la mejor estrategia para optimizar la capacidad antioxidante no es la suplementación con altas dosis de un solo nutriente (cuyos beneficios han sido cuestionados en grandes ensayos clínicos, e incluso algunos han mostrado efectos adversos, como el β -caroteno en fumadores), sino el consumo regular de una dieta diversa y colorida, rica en frutas, verduras, frutos secos, semillas y cereales integrales, que proporciona un espectro amplio de fitoquímicos y micronutrientes que actúan de manera sinérgica (Alberts, 2025; Garg, 2025).

De esta forma, se han examinado las recomendaciones de ingesta diaria de micronutrientes y se ha contextualizado la prevalencia global de deficiencias, subrayando la importancia de la diversidad dietética y la fortificación de alimentos como estrategias de salud pública. Asimismo, se ha analizado el papel de los radicales libres y el sistema antioxidante, evidenciando cómo los nutrientes obtenidos de una alimentación equilibrada contribuyen a la defensa celular. Con la totalidad de las vitaminas y minerales cubiertas, el siguiente capítulo se adentrará en los sistemas de transporte y defensa, comenzando con la hemoglobina y el transporte de gases, para luego abordar la coagulación sanguínea, aplicando todos los principios bioquímicos y nutricionales aquí establecidos.

CAPÍTULO 4.

SISTEMAS DE TRANSPORTE Y DEFENSA: HEMOGLOBINA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Los principios bioquímicos y fisiológicos estudiados a lo largo de los capítulos precedentes encuentran su máxima expresión integradora en dos sistemas de capital importancia clínica: la hemoglobina y la hemostasia. Este capítulo culminante explora la estructura alostérica de la hemoglobina, su cooperatividad en el transporte de oxígeno y su interacción con el pH y el 2,3-bifosfoglicerato, fenómenos que ejemplifican a la perfección la regulación dinámica de las proteínas. Paralelamente, se desglosa la cascada de la coagulación, un proceso enzimático secuencial donde las proteínas plasmáticas, los iones calcio y la vitamina K orquestan una respuesta defensiva frente a la lesión vascular. El conocimiento integrado de estos sistemas permite al clínico interpretar con precisión las anemias, las hemoglobinopatías y los trastornos trombóticos y hemorrágicos.

4.1. Síntesis de hemoglobina y del grupo hemo

El grupo hemo es un cofactor biológico fundamental con funciones ampliamente distribuidas en el organismo. Participa no solo en proteínas encargadas del transporte de oxígeno, como la hemoglobina y la mioglobina, sino también en enzimas clave para la respiración mitocondrial —incluidos los citocromos de la cadena de transporte de electrones—, la detoxificación de especies reactivas (catalasas y peroxidasas), el metabolismo de xenobióticos (familia del citocromo P450 hepático) y diversos procesos de señalización celular, como la síntesis de óxido nítrico (Ponka et al., 2020; Chiabrando et al., 2021).

Su biosíntesis constituye, por tanto, un proceso metabólico esencial que tiene lugar principalmente en los hepatocitos, donde sustenta la actividad metabólica hepática, y en los precursores eritroides de la médula ósea, responsables de la producción masiva de hemoglobina. Desde el punto de vista subcelular, esta vía presenta una organización compartimentalizada: las etapas iniciales y finales ocurren en la mitocondria, mientras que las reacciones intermedias se desarrollan en el citosol (Puy et al., 2021).

La ruta biosintética se inicia con la condensación de glicina y succinil-CoA, un intermediario del ciclo de Krebs, para formar ácido 5-aminolevulínico (ALA). Esta reacción, que

constituye la etapa limitante de la velocidad, es catalizada por la enzima ALA sintasa (ALAS), la cual requiere piridoxal fosfato (vitamina B₆) como cofactor indispensable (Chiabrando et al., 2021). La regulación de ALAS es altamente específica según el tipo celular.

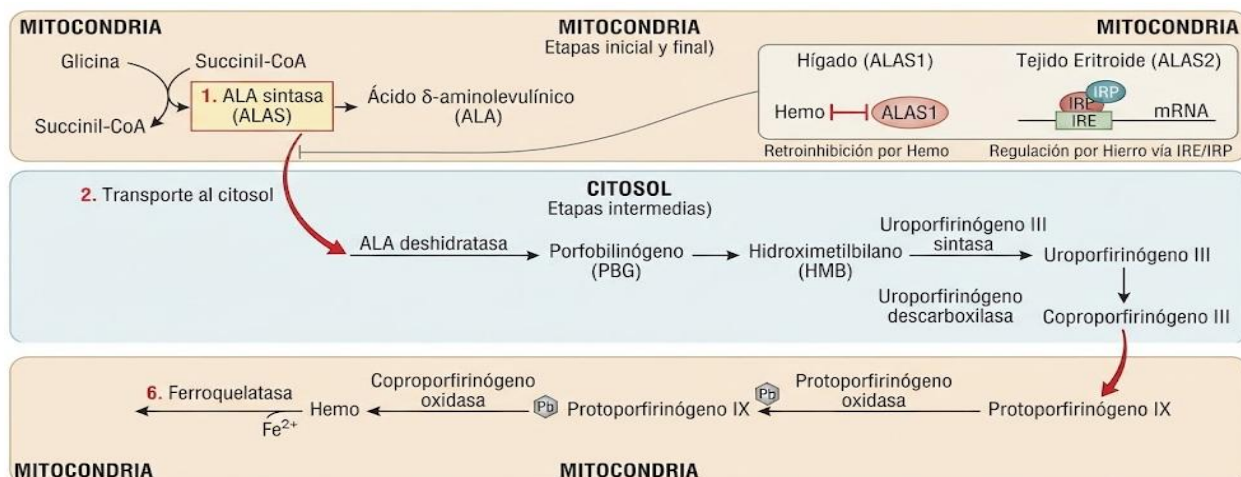
En el hígado predomina la isoforma ALAS1, cuya actividad está sujeta a retroinhibición por el hemo y se ajusta en función de la demanda de citocromos, especialmente ante la exposición a fármacos o compuestos tóxicos. En contraste, en el tejido eritroide predomina la isoforma ALAS2, cuya traducción está finamente regulada por la disponibilidad intracelular de hierro mediante sistemas de control postranscripcional (IRE/IRP), garantizando una adecuada sincronización entre la síntesis de porfirinas y la disponibilidad de hierro (Puy et al., 2021; Ponka et al., 2020).

Una vez sintetizado en la mitocondria, el ALA es transportado al citosol, donde dos de sus moléculas se condensan para formar porfobilinógeno bajo la acción de la ALA deshidratasa. Posteriormente, cuatro moléculas de porfobilinógeno se ensamblan para generar hidroximetilbilano, el cual se cicla enzimáticamente dando lugar al uroporfirinógeno III, el único isómero con relevancia fisiológica. A través de sucesivas reacciones de descarboxilación, este compuesto se transforma en coproporfirinógeno III, que reingresa a la mitocondria. En este compartimento, la molécula experimenta procesos oxidativos que conducen a la formación de protoporfirina IX. Finalmente, la enzima ferroquelatasa cataliza la inserción de un ion hierro en estado ferroso (Fe²⁺) en el centro del anillo tetrapirrólico, dando origen al hemo funcional (Chiabrando et al., 2021; Puy et al., 2021).

La Figura 14 presenta un esquema de la vía de síntesis del hemo, mostrando la secuencia de reacciones, los compartimentos subcelulares involucrados (mitocondria y citosol) y los puntos de regulación clave, incluyendo la etapa limitante catalizada por la ALA sintasa.

Figura 14

Vía de síntesis del hemo: compartimentalización y puntos de regulación



Nota. La síntesis del hemo ocurre en dos compartimentos celulares: la mitocondria (etapas inicial y final) y el citosol (etapas intermedias). La ALA sintasa (ALAS) cataliza la etapa limitante de la velocidad y es el principal punto de regulación. En el hígado (ALAS1), el hemo ejerce retroinhibición; en el tejido eritroide (ALAS2), la regulación depende de la disponibilidad de hierro. Las enzimas ALA deshidratasa y ferroquelatasa son sensibles a la inhibición por plomo. Adaptado de Chiabrando et al. (2021); Puy et al. (2021); Ponka et al. (2020).

Esta compleja vía metabólica posee una importancia clínica directa y profunda. La exposición al plomo inhibe de manera significativa tanto la ALA deshidratasa como la ferroquelatasa, lo que altera la síntesis de hemo, favorece la acumulación de intermediarios tóxicos y conduce al desarrollo de anemia (Obeng-Gyasi, 2020). Asimismo, defectos genéticos en las enzimas de esta ruta originan las porfirias, un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por la acumulación de precursores porfirínicos. Dependiendo de la enzima afectada, estas enfermedades pueden manifestarse con síntomas neuroviscerales agudos —como en la porfiria aguda intermitente— o con fotosensibilidad cutánea severa —como en la porfiria cutánea tarda— (Puy et al., 2021). Por otro lado, la deficiencia de vitamina B₆ puede comprometer la actividad de la ALA sintasa, particularmente en el tejido eritroide, contribuyendo al desarrollo de anemia sideroblástica debido a una síntesis ineficiente de hemo (Camaschella, 2021).

La Tabla 17 relaciona las enzimas de la vía de síntesis del hemo con las porfirias correspondientes, sus manifestaciones clínicas características y los factores desencadenantes, facilitando la correlación entre el defecto enzimático y la presentación clínica.

Tabla 17

Porfirias: Enzimas Afectadas, Manifestaciones Clínicas y Factores Desencadenantes

Enzima deficiente	Porfiria asociada	Manifestaciones clínicas	Factores desencadenantes
ALA sintasa (ALAS1) eritropoyética	Porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther)	Fotosensibilidad severa, ampollas, deformidades esqueléticas, anemia hemolítica, esplenomegalia.	Radiación UV (luz solar); rara, autosómica recesiva.
ALA deshidratasa	Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (muy rara)	Síntomas neuroviscerales: dolor abdominal, polineuropatía, vómitos, taquicardia.	Exposición al plomo, alcohol, estrés; autosómica recesiva.
Porfobilinógeno desaminasa (PBG-D)	Porfiria aguda intermitente (PAI)	Dolor abdominal agudo, neuropatía periférica, síntomas psiquiátricos, taquicardia.	Barbitúricos, alcohol, estrés, ayuno, infecciones; autosómica dominante.
Uroporfirinógeno III sintasa	Porfiria eritropoyética congénita (también)	Fotosensibilidad severa, vesículas, anemia hemolítica, esplenomegalia, deformidades óseas.	Luz UV; autosómica recesiva.
Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)	Porfiria cutánea tarda (PCT)	Fotosensibilidad cutánea, ampollas, fragilidad de la piel, hiperpigmentación, hirsutismo.	Alcohol, estrógenos, hepatitis C, hemocromatosis; adquirida o autosómica dominante.
Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX)	Coproporfiria hereditaria (HC)	Síntomas neuroviscerales (dolor abdominal) y cutáneos (fotosensibilidad), según el tipo.	Barbitúricos, alcohol, estrés, ayuno; autosómica dominante.
Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)	Porfiria variegata (PV)	Síntomas neuroviscerales agudos y fotosensibilidad cutánea (ampollas).	Barbitúricos, alcohol, estrés, ayuno; autosómica dominante.
Ferroquelatasa (FECH)	Protoporfiria eritropoyética (PPE)	Fotosensibilidad cutánea (dolor, eritema, edema) sin ampollas; acumulación de protoporfirina IX en eritrocitos.	Luz UV; autosómica dominante con baja penetrancia.

Nota. ALA = ácido 5-aminolevulínico; PBG = porfobilinógeno. Las porfirias se clasifican en agudas (síntomas neuroviscerales) y cutáneas (fotosensibilidad). Los factores desencadenantes incluyen fármacos (barbitúricos, sulfonamidas, alcohol), hormonas (estrógenos, progestágenos), ayuno, estrés e infecciones. Adaptado de Puy et al. (2021); Chiabrando et al. (2021); Camaschella (2021).

La comprensión de esta vía biosintética y sus alteraciones es fundamental para el diagnóstico y manejo de las porfirias, así como para la interpretación de anemias asociadas a

deficiencias nutricionales o intoxicaciones. La identificación del patrón de acumulación de porfirinas y sus precursores en orina, heces y plasma permite diferenciar entre los distintos tipos de porfiria y orientar el tratamiento adecuado, que incluye la evitación de factores desencadenantes, la administración de hemina intravenosa en crisis agudas y, en casos seleccionados, el trasplante hepático (Puy et al., 2021).

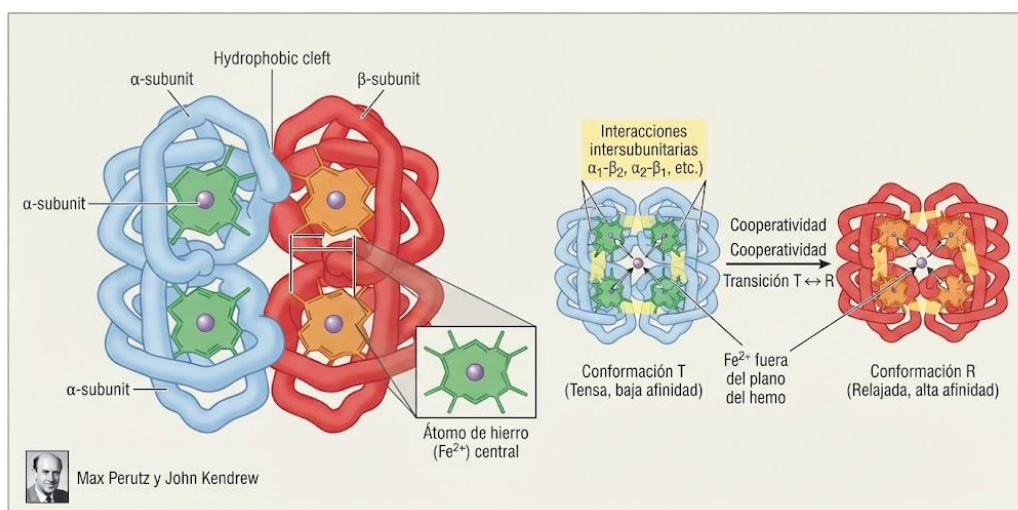
4.2. Hemoglobina y hierro

La hemoglobina es una proteína globular altamente especializada que permite el transporte eficaz de oxígeno en la sangre, superando ampliamente la limitada solubilidad de este gas en el plasma. Cada eritrocito contiene cientos de millones de moléculas de hemoglobina, lo que maximiza su capacidad de transporte gaseoso. Desde la perspectiva estructural, la hemoglobina es un tetrámero constituido por cuatro cadenas polipeptídicas (dos α y dos β), cada una asociada a un grupo hemo capaz de unir una molécula de oxígeno (Webb et al., 2023; Cooper et al., 2024). Esta organización permite la unión cooperativa del oxígeno, esencial para su adecuada función fisiológica. El átomo de hierro presente en el grupo hemo debe mantenerse en estado reducido (ferroso, Fe^{2+}) para permitir la unión reversible al oxígeno. Cuando este hierro se oxida a su forma férrica (Fe^{3+}), se genera metahemoglobina, una forma incapaz de transportar oxígeno de manera efectiva. La acumulación de esta variante puede comprometer la oxigenación tisular y provocar hipoxia clínica (Cooper et al., 2024; Yin et al., 2024).

La mioglobina, proteína estructuralmente relacionada con la hemoglobina, también contiene un grupo hemo, pero cumple una función distinta: actúa como reservorio intracelular de oxígeno en el músculo esquelético y cardíaco, facilitando su difusión hacia las mitocondrias durante periodos de alta demanda metabólica. A diferencia de la hemoglobina, la mioglobina es monomérica y no presenta cooperatividad, lo que explica su mayor afinidad por el oxígeno y su curva de saturación hiperbólica. En contraste, la hemoglobina exhibe una curva sigmoidea característica, resultado de su estructura cuaternaria y cambios conformacionales alostéricos, lo que le permite captar oxígeno eficientemente en los pulmones y liberarlo en los tejidos periféricos (Yin et al., 2024; Webb et al., 2023). La Figura 15 ilustra la estructura cuaternaria de la hemoglobina, mostrando su organización como tetrámero de dos subunidades α y dos β , así como la ubicación de los grupos hemo en cada subunidad, que son esenciales para la unión reversible del oxígeno.

Figura 15

Estructura cuaternaria de la hemoglobina



Nota. La hemoglobina adulta (HbA) es un tetrámero $\alpha_2\beta_2$. Cada subunidad contiene un grupo hemo con un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) capaz de unir una molécula de O_2 . Las interacciones entre subunidades son responsables de la cooperatividad y de la transición entre los estados conformacionales T (tenso, baja afinidad) y R (relajado, alta afinidad). La estructura tridimensional fue dilucidada por Max Perutz y John Kendrew (Nobel de Química 1962). Adaptado de Webb et al. (2023) y Cooper et al. (2024).

El grupo hemo está constituido por un anillo porfirínico plano, formado por cuatro anillos pirrólicos unidos por puentes metino, que coordinan un átomo central de hierro. Esta estructura conjugada es responsable de la absorción de luz en el espectro visible, lo que confiere a la sangre su color característico: rojo brillante en su forma oxigenada y más oscuro en su forma desoxigenada (Abramczyk et al., 2023). Funcionalmente, el hemo permite la unión reversible de moléculas diatómicas como el oxígeno (O_2), pero también de otras como el monóxido de carbono (CO) y el óxido nítrico (NO), lo que tiene importantes implicaciones fisiológicas y toxicológicas (Cooper et al., 2024).

El hierro libre en el organismo representa un riesgo potencial debido a su capacidad para intervenir en reacciones de óxido-reducción, como la reacción de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH} + \text{OH}^-$), que genera especies reactivas de oxígeno capaces de dañar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Por esta razón, el organismo mantiene el hierro estrictamente regulado y mayoritariamente unido a proteínas especializadas: la transferrina en el plasma para su transporte y la ferritina en el interior celular para su almacenamiento seguro (Ding et al., 2024). En el

contexto de la hemoglobina y la mioglobina, el hierro permanece firmemente coordinado dentro del grupo hemo y anclado a residuos específicos de histidina en la globina. Esta disposición estructural minimiza su reactividad química indeseada y permite un transporte seguro y altamente eficiente del oxígeno. La Tabla 18 compara las características estructurales y funcionales de la hemoglobina y la mioglobina, destacando las diferencias que determinan sus respectivos roles fisiológicos.

Tabla 18

Comparación Estructural y Funcional entre Hemoglobina y Mioglobina

Característica	Hemoglobina (HbA)	Mioglobina
Estructura	Tetramérica ($\alpha_2\beta_2$)	Monomérica
Número de subunidades	4 (dos α , dos β)	1
Grupos hemo por molécula	4	1
Cooperatividad	Sí (positiva)	No
Curva de saturación de O ₂	Sigmoidea (cooperativa)	Hiperbólica (Michaelis-Menten)
Afinidad por O ₂	Menor ($P_{50} \approx 26$ mmHg)	Mayor ($P_{50} \approx 2-3$ mmHg)
Función principal	Transporte sistémico de O ₂ desde pulmones a tejidos	Reservorio intracelular de O ₂ y facilitación de la difusión en músculo
Regulación alostérica	Sí (pH, CO ₂ , 2,3-BPG)	No

Nota. P_{50} es la presión parcial de oxígeno a la cual la proteína está saturada al 50%. La menor afinidad de la hemoglobina (P_{50} más alta) permite la liberación de O₂ en los tejidos, mientras que la mayor afinidad de la mioglobina (P_{50} más baja) facilita la captación y retención de O₂ en el músculo. La hemoglobina fetal (HbF) presenta una P_{50} menor (mayor afinidad) que la HbA, lo que facilita la transferencia de O₂ desde la madre al feto. Adaptado de Webb et al. (2023); Cooper et al. (2024); Yin et al. (2024); Ordway & Garry (2020).

La comprensión de la estructura de la hemoglobina y del estado del hierro es fundamental para interpretar diversas condiciones clínicas. La metahemoglobinemia, por ejemplo, puede ser congénita (deficiencia de citocromo b₅ reductasa) o adquirida (exposición a fármacos oxidantes como la dapsona, la fenitoína o los nitratos), y su manejo incluye la administración de azul de metileno, que restaura la capacidad de transporte de oxígeno al reducir el hierro a su estado ferroso (Percy et al., 2022). Asimismo, las alteraciones en el metabolismo del hierro —como la deficiencia de hierro (anemia ferropénica) o la sobrecarga de hierro (hemocromatosis)— tienen repercusiones directas sobre la síntesis de hemoglobina y la función eritropoyética.

4.3. Propiedades alostéricas de las hemoglobinas

La hemoglobina adulta predominante, denominada HbA, está constituida por dos cadenas polipeptídicas alfa (α) y dos beta (β), formando un tetrámero funcional altamente organizado. Además de esta fracción principal, existen otras variantes fisiológicas, como la HbA₂ —presente en menor proporción (1.5-3.5%)— y la hemoglobina fetal (HbF), que predomina durante la vida intrauterina y está compuesta por dos cadenas alfa y dos gamma (γ). Esta última posee una mayor afinidad por el oxígeno, lo que facilita la transferencia eficiente de oxígeno desde la circulación materna hacia el feto (Forget & Bunn, 2021; Mettananda et al., 2020). La Tabla 19 resume la composición de subunidades de las principales hemoglobinas.

Tabla 19

Composición de Subunidades de las Principales Hemoglobinas

Tipo de Hemoglobina	Composición de Subunidades	Comentario Fisiológico y Clínico
HbA (Adulta)	$\alpha_2\beta_2$ (Dos alfa, dos beta)	Es la hemoglobina predominante (>95%) en el adulto sano normal.
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$ (Dos alfa, dos delta)	Fracción minoritaria normal del adulto (1.5-3.5%). Su elevación es un marcador diagnóstico clave en la beta-talasemia menor.
HbF (Fetal)	$\alpha_2\gamma_2$ (Dos alfa, dos gamma)	Predomina en la etapa fetal y presenta una mayor afinidad por el O ₂ , lo que le permite captar oxígeno de la sangre materna a través de la placenta.
HbS (Falciforme)	$\alpha_2\beta_2S_2$ (Mutación en beta)	Variante patológica causante de la anemia drepanocítica. Polimeriza cuando se desoxigena, deformando el glóbulo rojo.

Nota. Adaptado de Forget & Bunn (2021); Mettananda et al. (2020). La HbF disminuye progresivamente tras el nacimiento, siendo reemplazada por HbA. La persistencia de HbF en la edad adulta (HPFH) puede atenuar la gravedad de la anemia falciforme y las talasemias.

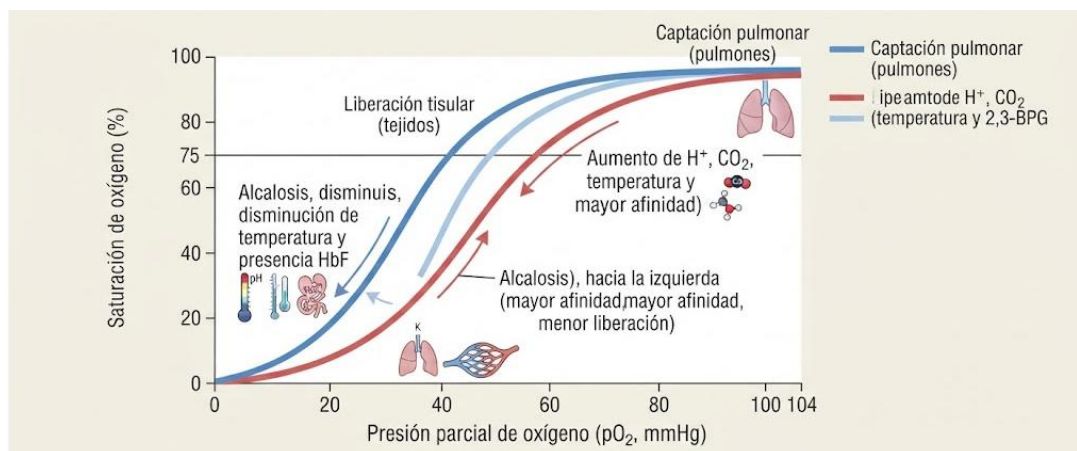
La interacción dinámica entre las cuatro subunidades convierte a la hemoglobina en un modelo clásico de proteína alostérica, cuya afinidad por el oxígeno no es fija, sino que depende de cambios conformacionales en su estructura cuaternaria (Yin et al., 2024). En ausencia de oxígeno, la hemoglobina adopta el denominado estado T (tenso), el cual se encuentra estabilizado por múltiples interacciones iónicas y puentes salinos entre sus subunidades. En esta conformación, la afinidad por el oxígeno es relativamente baja, lo que favorece su liberación en los tejidos periféricos. Sin embargo, la unión inicial de una molécula de oxígeno a uno de los grupos hemo induce un cambio conformacional progresivo que debilita estas interacciones estabilizadoras. Este cambio estructural se transmite al resto del tetrámero, promoviendo la transición hacia el estado R

(relajado) , caracterizado por una afinidad significativamente mayor por el oxígeno (Yin et al., 2024; Cooper et al., 2024).

Como consecuencia de este mecanismo, la hemoglobina exhibe cooperatividad positiva: la unión de una molécula de oxígeno facilita la unión de las siguientes. Este fenómeno se refleja en una curva de disociación del oxígeno de tipo sigmoidea (en forma de "S"), que representa gráficamente la eficiencia del sistema. Desde el punto de vista fisiológico, este comportamiento alostérico resuelve una demanda esencial del organismo: permite una captación eficaz de oxígeno en los pulmones, donde su presión parcial es elevada, y su liberación eficiente en los tejidos, donde la disponibilidad es menor y la demanda metabólica es mayor (Webb et al., 2023; Forget & Bunn, 2021). La Figura 16 presenta la curva de disociación de la oxihemoglobina, mostrando su forma sigmoidea característica y los factores que desplazan la curva hacia la derecha (disminución de la afinidad) o hacia la izquierda (aumento de la afinidad).

Figura 16

Curva de disociación de la oxihemoglobina y factores moduladores



Nota. La curva sigmoidea de la hemoglobina refleja su cooperatividad positiva. A pO₂ alveolar (≈100 mmHg), la saturación es casi completa (>95%). A pO₂ tisular (≈40 mmHg), la saturación es de aproximadamente 75%, lo que permite la liberación de O₂ a los tejidos. El desplazamiento a la derecha (efecto Bohr) facilita la liberación de oxígeno en tejidos metabólicamente activos (acidosis, hipercapnia, hipertermia). El desplazamiento a la izquierda se observa en la HbF y en estados de alcalosis, hipotermia o intoxicación por CO. Adaptado de Hall & Hall (2021); Yin et al. (2024); Sarkar et al. (2022).

La curva de disociación de la hemoglobina no es estática, sino que puede desplazarse en respuesta a cambios en el entorno fisiológico. Un desplazamiento hacia la derecha indica una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que favorece su liberación tisular.

Este fenómeno ocurre en condiciones de aumento de dióxido de carbono (CO_2), incremento de la concentración de protones (H^+ , acidosis), elevación de la temperatura y aumento de los niveles de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), un modulador clave del metabolismo eritrocitario (Sarkar et al., 2022). Por el contrario, un desplazamiento hacia la izquierda refleja un aumento de la afinidad por el oxígeno, lo que facilita su captación pero dificulta su liberación en los tejidos. Este comportamiento se observa en la hemoglobina fetal—que requiere captar oxígeno de la circulación materna—, así como en estados de alcalosis o hipotermia. También puede presentarse en condiciones patológicas, como la intoxicación por monóxido de carbono, donde la formación de carboxihemoglobina altera significativamente la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos (Hall & Hall, 2021; Yin et al., 2024).

El 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) merece una consideración especial. Es un metabolito intracelular altamente cargado negativamente y abundante en los eritrocitos, generado a partir de una vía derivada de la glucólisis conocida como la desviación de Rapoport-Luebering. Su función principal es actuar como un modulador alostérico clave de la hemoglobina, regulando su afinidad por el oxígeno de manera dinámica. El 2,3-BPG se une de forma preferencial a la cavidad central del tetrámero de hemoglobina en su estado desoxigenado (estado T), interactuando principalmente con residuos cargados positivamente de las cadenas beta. Esta unión estabiliza la conformación tensa de la molécula, disminuyendo su afinidad por el oxígeno y favoreciendo su liberación en los tejidos periféricos. En ausencia de 2,3-BPG, la hemoglobina presentaría una afinidad significativamente mayor por el oxígeno, similar a la de la mioglobina, lo que comprometería la adecuada entrega tisular de este gas (Mairbäurl, 2023).

La concentración intracelular de 2,3-BPG es regulada de manera adaptativa en respuesta a condiciones fisiológicas y patológicas. En situaciones de hipoxia crónica—como la exposición a grandes altitudes, la anemia prolongada o enfermedades pulmonares y cardiovasculares— sus niveles aumentan, lo que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. Este ajuste permite mejorar la liberación de oxígeno a los tejidos, compensando parcialmente la disminución en el contenido total de oxígeno en la sangre (D'Alessandro et al., 2021; Mairbäurl, 2023). En contraste, la hemoglobina fetal (HbF), compuesta por cadenas gamma en lugar de beta, presenta una menor afinidad por el 2,3-BPG debido a diferencias en la composición de aminoácidos en su cavidad central (la histidina 143 beta es reemplazada por serina en la cadena

gamma). Como consecuencia, la HbF mantiene una afinidad más elevada por el oxígeno, lo que resulta crucial para facilitar la transferencia de oxígeno desde la circulación materna hacia el feto a través de la placenta (Forget & Bunn, 2021; Mairbäurl, 2023).

4.4. Las globinas

La familia de las proteínas globinas es evolutivamente antigua y se encuentra ampliamente distribuida en diversos organismos, desde bacterias hasta humanos, lo que refleja su notable conservación estructural y funcional a lo largo de la evolución (Vinogradov et al., 2021; Burmester & Hankeln, 2021). En los seres humanos se reconocen cuatro tipos principales: hemoglobina, mioglobina, neuroglobina y citoglobina. Cada una de estas proteínas comparte el plegamiento globínico característico —una estructura tridimensional dominada por ocho hélices alfa que forman una cavidad hidrofóbica donde se aloja el grupo hemo—, pero presenta diferencias significativas en su distribución tisular, función fisiológica y regulación.

La hemoglobina está especializada en el transporte sistémico de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos periféricos, y ha sido ampliamente descrita en las secciones anteriores. La mioglobina cumple funciones de almacenamiento y facilitación de la difusión de oxígeno en el músculo esquelético y cardíaco. La neuroglobina se expresa predominantemente en el sistema nervioso —especialmente en cerebro y retina— y se ha asociado con mecanismos de protección frente a la hipoxia y el estrés oxidativo. Por su parte, la citoglobina participa en procesos de regulación redox y mantenimiento de la homeostasis celular en múltiples tejidos, aunque su función completa aún continúa en estudio (Burmester & Hankeln, 2021; Reeder, 2021).

La Tabla 20 sintetiza las características estructurales, la distribución tisular y las funciones principales de las cuatro globinas humanas, proporcionando un marco comparativo para comprender sus roles fisiológicos diferenciados.

Tabla 20

Globinas Humanas: Estructura, Distribución y Función

Globina	Estructura	Distribución tisular	Afinidad por O ₂	Función principal
Hemoglobina (Hb)	Tetramérica (α ₂ β ₂ , α ₂ γ ₂ , etc.)	Eritrocitos (sangre)	Moderada (P ₅₀ ≈ 26 mmHg)	Transporte sistémico de O ₂ desde pulmones a tejidos; transporte de CO ₂ y H ⁺ ; tampón sanguíneo.

Mioglobina (Mb)	Monomérica (una cadena)	Músculo esquelético y cardíaco	Alta ($P_{50} \approx 2-3$ mmHg)	Almacenamiento intracelular de O_2 ; facilitación de la difusión hacia mitocondrias durante el ejercicio.
Neuroglobina (Ngb)	Monomérica	Sistema nervioso central (cerebro, retina), tejido nervioso periférico	Alta (similar a Mb)	Protección neuronal frente a hipoxia y estrés oxidativo; posible participación en la señalización por NO.
Citoglobina (Cygb)	Monomérica	Tejidos con alta demanda metabólica (corazón, músculo esquelético, hígado, riñón, pulmón)	Moderada a alta (variable)	Regulación redox, mantenimiento de la homeostasis celular; protección frente a daño oxidativo; posible papel en el metabolismo del NO.

Nota. P_{50} = presión parcial de oxígeno a la cual la proteína está saturada al 50%. Adaptado de Vinogradov et al. (2021); Burmester & Hankeln (2021); Reeder (2021). La neuroglobina y la citoglobina fueron descubiertas más recientemente (2000 y 2002 respectivamente) y sus funciones aún están siendo investigadas.

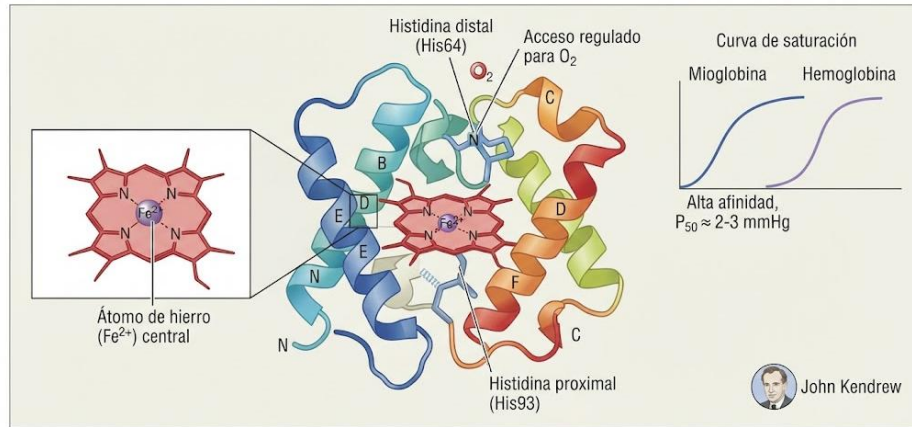
4.4.1. Mioglobina

La mioglobina, considerada la globina más simple en humanos, está formada por una cadena polipeptídica de aproximadamente 153 aminoácidos organizada en una estructura globular compacta dominada por ocho hélices alfa, designadas A, B, C, D, E, F, G y H. Esta arquitectura tridimensional permite alojar un único grupo hemo en su interior, estabilizado por un enlace covalente entre el átomo de hierro y el residuo de histidina proximal (His93), mientras que la histidina distal (His64) regula el acceso del oxígeno al sitio de unión. Debido a su naturaleza monomérica, la mioglobina no presenta cooperatividad en la unión al oxígeno, por lo que su comportamiento sigue una cinética hiperbólica simple (Ordway & Garry, 2020; Reeder, 2021).

La Figura 17 presenta la estructura tridimensional de la mioglobina, mostrando su plegamiento globular característico de ocho hélices alfa y la ubicación del grupo hemo en una cavidad hidrofóbica, junto con los residuos de histidina proximal e distal que regulan la unión del oxígeno.

Figura 17

Estructura tridimensional de la mioglobina



Nota. La mioglobina fue la primera proteína cuya estructura tridimensional fue resuelta por cristalografía de rayos X por John Kendrew en 1958 (Nobel de Química 1962). Su estructura monomérica, carente de cooperatividad, explica su curva de saturación hiperbólica y su alta afinidad por el oxígeno ($P_{50} \approx 2-3$ mmHg), lo que la convierte en un eficiente reservorio de O_2 en el músculo. Adaptado de Ordway & Garry (2020) y Reeder (2021).

Esta elevada afinidad por el oxígeno resulta funcionalmente ventajosa en el tejido muscular, ya que facilita la captación y retención de oxígeno desde la hemoglobina circulante hacia el interior de la célula muscular, particularmente en condiciones de disminución de la presión parcial de oxígeno durante la actividad contráctil intensa. Durante el ejercicio, cuando el consumo de O_2 supera su suministro, la mioglobina libera el oxígeno almacenado, manteniendo la respiración mitocondrial y retrasando el inicio de la acidosis láctica. Esta función es especialmente crítica en el músculo cardíaco, donde la mioglobina contribuye a la reserva de oxígeno necesaria para sostener la contractilidad durante la diástole, cuando el flujo sanguíneo coronario es reducido (Ordway & Garry, 2020).

La mioglobinuria es una condición clínica asociada a daño muscular severo (rabdomiólisis), en la que la mioglobina liberada al torrente sanguíneo es filtrada por los riñones y excretada en la orina, confiriéndole una coloración oscura (rojiza o marrón) característica. Esta situación puede presentarse en traumatismos, síndrome de aplastamiento, isquemia muscular, ejercicio extremo, o como efecto adverso de fármacos (estatinas) o toxinas (alcohol, drogas). La mioglobinuria representa un marcador clínico de daño tisular significativo y, además, es un factor de riesgo para insuficiencia renal aguda, ya que la mioglobina puede precipitar en los túbulos renales y causar necrosis tubular aguda (Torres et al., 2021).

4.4.2. Neuroglobina y citoglobina

La neuroglobina fue descubierta en el año 2000 y es la primera globina identificada con expresión predominantemente neuronal. Se expresa en altas concentraciones en el sistema nervioso central (cerebro, retina) y en el tejido nervioso periférico, aunque su concentración es mucho menor que la de la mioglobina en el músculo. Su estructura monomérica es similar a la de la mioglobina, pero presenta diferencias en la cavidad del hemo que le confieren una alta afinidad por el oxígeno y una cinética de unión que sugiere una función de protección frente a la hipoxia (Burmester & Hankeln, 2021). La neuroglobina puede unirse al oxígeno con una afinidad comparable a la de la mioglobina, y se ha demostrado que su expresión aumenta en condiciones de hipoxia, isquemia y estrés oxidativo, lo que sugiere un papel neuroprotector. Además, se ha propuesto que participa en la señalización por óxido nítrico (NO) y en la detoxificación de especies reactivas de oxígeno, protegiendo a las neuronas del daño por isquemia-reperfusión (Reeder, 2021).

La citoglobina fue descubierta en 2002 y se expresa de manera ubicua en tejidos con alta demanda metabólica, incluyendo el corazón, el músculo esquelético, el hígado, el riñón y el pulmón. Su estructura monomérica y su afinidad por el oxígeno son moderadas, y se ha sugerido que su función principal está relacionada con la regulación redox y el mantenimiento de la homeostasis celular. La citoglobina puede actuar como un sensor de oxígeno o como un scavenger de especies reactivas, protegiendo a las células del daño oxidativo. También se ha implicado en el metabolismo del NO y en la regulación de la proliferación celular, aunque su función completa aún no ha sido completamente dilucidada y continúa siendo objeto de investigación activa (Burmester & Hankeln, 2021; Reeder, 2021).

El descubrimiento de estas nuevas globinas ha ampliado la comprensión de la familia de proteínas globínicas más allá de las funciones clásicas de transporte de oxígeno, revelando roles en la protección celular, la señalización redox y la adaptación a condiciones de estrés. Estudios recientes han sugerido que la neuroglobina y la citoglobina podrían tener implicaciones en patologías como la enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular isquémico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia cardíaca, aunque se requieren más investigaciones para establecer su relevancia clínica (Vinogradov et al., 2021).

CAPÍTULO 5 .

FISIOLOGÍA DEL TRANSPORTE DE OXÍGENO Y ALTERACIONES DE LA HEMOGLOBINA

El conocimiento de la estructura de la hemoglobina y sus propiedades alostéricas, desarrollado en el capítulo precedente, constituye el fundamento indispensable para comprender su función dinámica en el organismo. Este capítulo aborda la fisiología del transporte de oxígeno y su integración con la perfusión tisular, analizando la curva de disociación de la oxihemoglobina, los efectos Bohr y Haldane, y el papel modulador del 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG). Asimismo, se examinan las principales alteraciones patológicas de la hemoglobina —desde las hemoglobinopatías estructurales hasta las modificaciones químicas adquiridas— y se describe el catabolismo del hemo a bilirrubina, un proceso fundamental para el reciclaje del hierro y la eliminación del anillo porfirínico. La comprensión integrada de estos mecanismos resulta esencial para interpretar las anemias, las hemoglobinopatías y los trastornos de la oxigenación tisular en la práctica clínica.

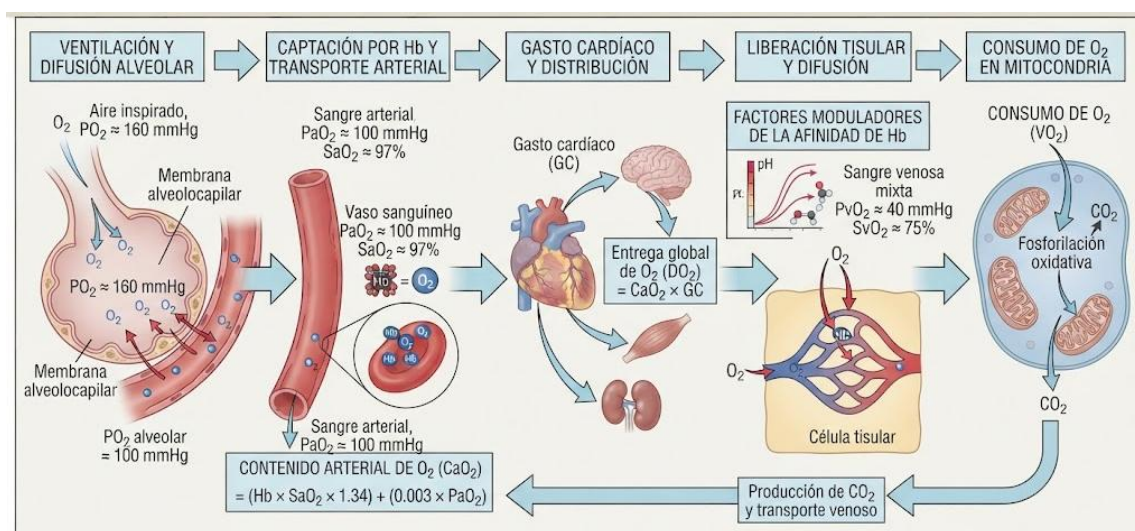
5.1. Transporte de oxígeno y papel esencial de la hemoglobina en la perfusión tisular

La solubilidad física del oxígeno en el plasma sanguíneo es extremadamente limitada, con valores aproximados de 0.3 ml de O₂ por cada 100 ml de sangre en condiciones fisiológicas. Esta fracción disuelta resulta insuficiente para satisfacer las elevadas demandas metabólicas de los tejidos en organismos multicelulares complejos. Por esta razón, el transporte de oxígeno depende casi en su totalidad de la hemoglobina contenida en los eritrocitos, responsable de aproximadamente el 98% del oxígeno transportado en la sangre (Hall & Hall, 2021; Sarkar et al., 2022). Los eritrocitos maduros, carentes de núcleo y mitocondrias, presentan una morfología de disco bicóncavo que maximiza la relación superficie/volumen, facilitando el intercambio eficiente de gases. Además, su elevada deformabilidad les permite atravesar capilares de diámetro reducido, asegurando una adecuada perfusión tisular incluso en microcirculaciones complejas (Mohandas & Gallagher, 2020). En condiciones fisiológicas normales a nivel del mar, la hemoglobina en la sangre arterial presenta una saturación cercana al 97-100%, mientras que en la sangre venosa mixta esta disminuye aproximadamente al 75% , reflejando la liberación de oxígeno hacia los tejidos (Hall & Hall, 2021).

Desde el ámbito clínico, es fundamental comprender que la entrega de oxígeno a los tejidos (DO_2) no depende exclusivamente de la presión parcial de oxígeno (pO_2), sino de la interacción de múltiples variables fisiológicas. Entre estas se incluyen la concentración de hemoglobina funcional, el gasto cardíaco —que determina el volumen de sangre distribuido por minuto—, la perfusión microvascular y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, la cual puede modificarse en respuesta a factores como el pH, la temperatura y los niveles de 2,3-bisfosfoglicerato (Sarkar et al., 2022; Vincent et al., 2023). La Figura 18 ilustra los componentes del transporte de oxígeno y su integración en la entrega tisular.

Figura 18

Transporte de oxígeno: desde el pulmón hasta la mitocondria



Nota. La entrega de oxígeno a los tejidos (DO_2) depende del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) y del gasto cardíaco (GC). El CaO_2 está determinado por la concentración de hemoglobina (Hb), la saturación de oxígeno (SaO_2) y la cantidad de O_2 disuelto ($0.003 \times PaO_2$). La extracción tisular de O_2 depende de la diferencia arteriovenosa de oxígeno ($Ca-vO_2$). La DO_2 normal es de aproximadamente 1,000 ml O_2 /min en un adulto en reposo. Adaptado de Hall & Hall (2021); Vincent et al. (2023); Sarkar et al. (2022).

El contenido arterial de oxígeno (CaO_2) se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (PaO_2 \times 0.003)$$

Donde:

- Hb = concentración de hemoglobina (g/dL)
- SaO_2 = saturación arterial de oxígeno (%)

- 1.34 = capacidad de unión de oxígeno por gramo de hemoglobina (ml O₂/g Hb)
- PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial (mmHg)
- 0.003 = coeficiente de solubilidad del O₂ en plasma (ml O₂/dL sangre/mmHg)

En un adulto sano, la DO₂ se calcula como el producto del CaO₂ y el gasto cardíaco (GC):

- $DO_2 = CaO_2 \times GC$

La extracción de oxígeno por los tejidos se refleja en la diferencia arteriovenosa de oxígeno (Ca-vO₂), que en condiciones normales es de aproximadamente 5 ml O₂/dL de sangre. En situaciones de aumento de la demanda metabólica (ejercicio, fiebre, sepsis), la extracción de O₂ puede incrementarse hasta 10-12 ml O₂/dL, lo que se refleja en una disminución de la saturación venosa mixta (SvO₂) (Vincent et al., 2023).

En consecuencia, un contenido arterial de oxígeno aparentemente normal no garantiza una adecuada oxigenación tisular si existen alteraciones en el flujo sanguíneo o en la distribución microvascular. Este principio es particularmente relevante en escenarios clínicos como la anemia severa, el shock séptico, las hemorragias masivas y diversas enfermedades pulmonares, donde la disociación entre oxigenación arterial y perfusión efectiva puede comprometer de manera crítica el metabolismo celular (Vincent et al., 2023).

La Tabla 21 resume las variables fisiológicas que determinan la entrega y el consumo de oxígeno, así como las condiciones clínicas que pueden comprometer cada componente del sistema.

Tabla 21

Variables del Transporte de Oxígeno y Condiciones Clínicas Asociadas

Variable	Determinantes	Condiciones clínicas que la comprometen
Presión parcial de O ₂ (PaO ₂)	Ventilación alveolar, difusión alveolocapilar, relación V/Q	EPOC, asma, neumonía, edema pulmonar, neumotórax, depresión del centro respiratorio
Saturación de O ₂ (SaO ₂)	PaO ₂ , afinidad de la hemoglobina (curva de disociación)	Intoxicación por CO, metahemoglobinemia, anemia falciforme, displasia broncopulmonar
Concentración de hemoglobina (Hb)	Síntesis eritropoyética, disponibilidad de hierro y vitaminas (B ₁₂ , folato), recambio eritrocitario	Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, anemia aplásica, hemorragia, hemólisis, insuficiencia renal (eritropoyetina)

Gasto cardíaco (GC)	Frecuencia cardíaca, volumen sistólico, contractilidad miocárdica, precarga y poscarga	Insuficiencia cardíaca, shock hipovolémico, shock cardiogénico, arritmias, tromboembolismo pulmonar
Perfusión microvascular	Integridad endotelial, vasodilatación/vasoconstricción, reología sanguínea	Shock séptico, diabetes mellitus, hipertensión, vasculitis, síndrome de hiperviscosidad
Afinidad de la hemoglobina	pH, temperatura, 2,3-BPG, presencia de HbF o Hb anormal	Acidosis/alcalosis, hipotermia/hipotermia, hipoxia crónica (aumento de 2,3-BPG), transfusiones sanguíneas

Nota. V/Q = relación ventilación/perfusión; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CO = monóxido de carbono; Hb = hemoglobina; 2,3-BPG = 2,3-bifosfoglicerato. Adaptado de Hall & Hall (2021); Vincent et al. (2023); Sarkar et al. (2022).

La integración de estos conceptos es fundamental para la monitorización hemodinámica en el paciente crítico. La medición de la saturación venosa central (ScvO₂) o saturación venosa mixta (SvO₂) proporciona una evaluación global del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. Una ScvO₂ baja (<70%) indica que la extracción de oxígeno está aumentada, lo que sugiere que la DO₂ es insuficiente para las demandas metabólicas (como en el shock o la insuficiencia cardíaca). Por el contrario, una ScvO₂ elevada (>80%) puede indicar un consumo reducido de oxígeno (como en la sepsis temprana, donde hay disfunción mitocondrial) o un aporte excesivo (como en la hiperoxia) (Vincent et al., 2023).

La comprensión de la fisiopatología de la hipoxia tisular requiere, por tanto, una visión integradora que considere la ventilación, el intercambio gaseoso, el transporte de oxígeno, la perfusión y la utilización celular del oxígeno. Esta perspectiva es esencial para el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria, shock, anemia severa y sepsis, donde la intervención terapéutica debe dirigirse no solo a mejorar la oxigenación arterial, sino también a optimizar el gasto cardíaco, la concentración de hemoglobina y la perfusión microvascular (Sarkar et al., 2022; Vincent et al., 2023).

5.2. Unión cooperativa del oxígeno y la curva de disociación

La cooperatividad alostérica de la hemoglobina explica la característica forma sigmoidea (en "S") de la curva de disociación de la oxihemoglobina. Esta configuración no es arbitraria, sino el resultado de una adaptación fisiológica altamente eficiente que permite a la hemoglobina maximizar la captación de oxígeno en los pulmones y su liberación en los tejidos periféricos.

A presiones parciales de oxígeno (pO_2) elevadas, como las presentes en los capilares alveolares pulmonares (≈ 100 mmHg), la curva se aplana en su porción superior. Esta meseta indica que la hemoglobina alcanza rápidamente una saturación casi completa ($>95\%$) y, además, mantiene niveles elevados de saturación incluso ante descensos moderados de la pO_2 alveolar. Este comportamiento contribuye a preservar la oxigenación arterial en situaciones de hipoxia moderada o en altitudes moderadas (Hall & Hall, 2021; Sarkar et al., 2022).

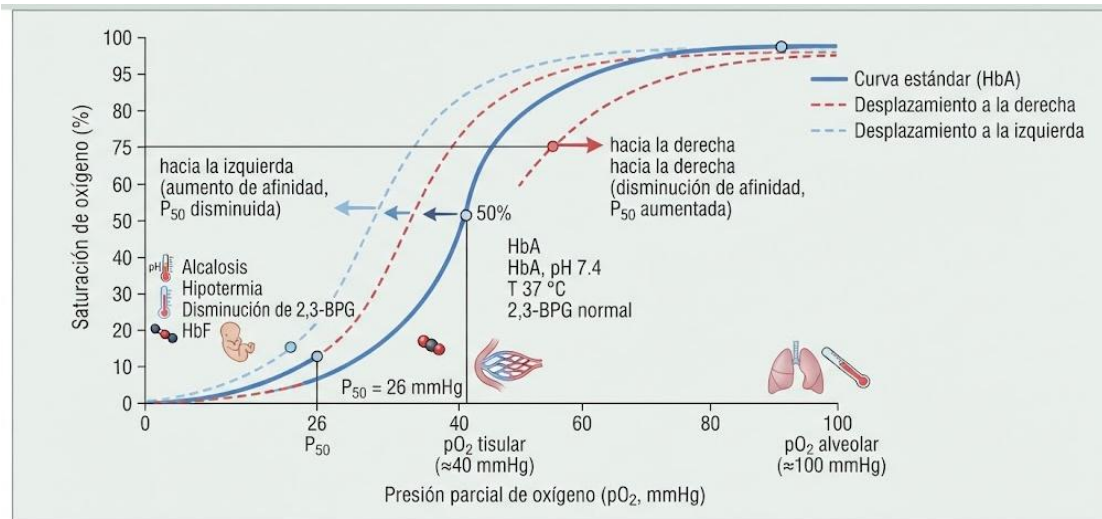
En contraste, a valores intermedios y bajos de pO_2 , característicos de los tejidos periféricos (aproximadamente entre 20 y 40 mmHg), la curva presenta una pendiente pronunciada. En esta región, pequeñas disminuciones en la pO_2 generan liberaciones significativas de oxígeno desde la hemoglobina hacia los tejidos. Este comportamiento permite una entrega eficiente de oxígeno en función de las necesidades metabólicas locales, especialmente durante situaciones de mayor demanda, como el ejercicio (Vincent et al., 2023; Yin et al., 2024).

La P_{50} es la presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50%. En condiciones fisiológicas normales (pH 7.4, temperatura 37 °C, 2,3-BPG normal), la P_{50} de la HbA es de aproximadamente 26 mmHg. La P_{50} es un índice útil para cuantificar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno: una P_{50} más alta indica menor afinidad (desplazamiento a la derecha) y una P_{50} más baja indica mayor afinidad (desplazamiento a la izquierda).

La Figura 19 presenta la curva de disociación de la oxihemoglobina en su forma sigmoidea característica, mostrando la meseta superior (captación pulmonar), la pendiente pronunciada (liberación tisular), la P_{50} (presión a saturación del 50%) y los desplazamientos inducidos por factores fisiológicos y patológicos.

Figura 19

Curva de disociación de la oxihemoglobina y sus desplazamientos



Nota. La curva sigmoidea de la hemoglobina refleja su cooperatividad positiva: la unión del primer O₂ facilita la unión de los siguientes. El desplazamiento a la derecha (efecto Bohr) favorece la liberación de O₂ en tejidos metabólicamente activos (acidosis, hipercapnia, hipertermia). El desplazamiento a la izquierda aumenta la afinidad y dificulta la liberación, lo que es beneficioso para la captación en el feto (HbF) pero patológico en intoxicación por CO. Adaptado de Hall & Hall (2021); Yin et al. (2024); Sarkar et al. (2022).

La curva de disociación de la hemoglobina no es estática, sino que puede desplazarse en respuesta a cambios en el entorno fisiológico:

Desplazamiento hacia la derecha (disminución de la afinidad, aumento de la P₅₀) : Indica que la hemoglobina libera oxígeno más fácilmente a los tejidos. Este fenómeno ocurre en condiciones de:

- Aumento de la concentración de protones (acidosis) (efecto Bohr)
- Aumento de la concentración de dióxido de carbono (CO₂)
- Elevación de la temperatura (ej. ejercicio, fiebre)
- Aumento de los niveles de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) (ej. hipoxia crónica, anemia, altitudes elevadas)

Desplazamiento hacia la izquierda (aumento de la afinidad, disminución de la P₅₀) : Indica que la hemoglobina retiene oxígeno con mayor fuerza, lo que facilita su captación pero dificulta su liberación en los tejidos. Este comportamiento se observa en:

- Hemoglobina fetal (HbF) (menor afinidad por 2,3-BPG)

- Alcalosis (disminución de H^+)
- Hipotermia
- Intoxicación por monóxido de carbono (CO) (la carboxihemoglobina desplaza la curva a la izquierda, comprometiendo la liberación tisular)
- Disminución de 2,3-BPG (ej. en transfusiones de sangre almacenada)

La Tabla 21 sintetiza los factores que modifican la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, su mecanismo de acción y su relevancia clínica.

Tabla 22

Factores que Modifican la Afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno

Factor	Desplazamiento	Mecanismo	Condiciones clínicas asociadas
Aumento de H^+ (acidosis)	Derecha (menor afinidad)	Estabilización del estado T (tenso) por protonación de residuos de histidina (efecto Bohr)	Acidosis metabólica (cetoacidosis, acidosis láctica), acidosis respiratoria (EPOC, depresión respiratoria)
Aumento de CO_2	Derecha (menor afinidad)	Formación de carbaminohemoglobina y disminución del pH (efecto Bohr)	Hipoventilación, hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Aumento de temperatura	Derecha (menor afinidad)	Alteración de las interacciones no covalentes que estabilizan la estructura	Fiebre, ejercicio intenso, hipertermia
Aumento de 2,3-BPG	Derecha (menor afinidad)	Unión a la cavidad central del tetrámero en estado T, estabilizando la conformación de baja afinidad	Hipoxia crónica (altitudes elevadas, anemia, insuficiencia cardíaca), sepsis
Hemoglobina fetal (HbF)	Izquierda (mayor afinidad)	Menor afinidad por 2,3-BPG debido a la sustitución de His143 β por Ser143 γ	Vida fetal; persistencia de HbF en talasemias o HPFH (atenuación de la anemia falciforme)
Alcalosis	Izquierda (mayor afinidad)	Desprotonación de residuos de histidina, estabilización del estado R	Hiperventilación (ansiedad, fiebre, sepsis temprana), vómitos prolongados (alcalosis metabólica)
Hipotermia	Izquierda (mayor afinidad)	Disminución de la energía cinética, estabilización de interacciones no covalentes	Hipotermia inducida (cirugía cardíaca, paro cardíaco), exposición al frío
Monóxido de carbono (CO)	Izquierda (mayor afinidad)	Unión al hemo con afinidad 200-250× mayor que el O_2 ; desplaza la curva a la izquierda	Intoxicación por CO (incendios, calefacción defectuosa, tabaquismo)

Disminución de 2,3-BPG	Izquierda (mayor afinidad)	Menor estabilización del estado T	Transfusiones de sangre almacenada (disminución de 2,3-BPG con el tiempo), sepsis (en algunas fases), alcalosis
------------------------	----------------------------	-----------------------------------	---

Nota. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HPFH = persistencia hereditaria de hemoglobina fetal; 2,3-BPG = 2,3-bifosfoglicerato. Adaptado de Hall & Hall (2021); Yin et al. (2024); Sarkar et al. (2022); Mairbäurl (2023).

El efecto Bohr, descrito por el fisiólogo danés Christian Bohr en 1904, es el fenómeno por el cual la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuye en presencia de concentraciones elevadas de CO_2 y protones (disminución del pH). Este mecanismo es particularmente relevante en los tejidos metabólicamente activos, donde la producción de CO_2 y ácidos lácticos es elevada. La acidosis tisular resultante promueve la liberación de oxígeno desde la hemoglobina, asegurando que los tejidos con mayor demanda metabólica reciban un suministro adecuado de O_2 . El efecto Bohr tiene un componente directo (el H^+ se une a residuos de histidina específicos, estabilizando el estado T) y un componente indirecto (el CO_2 se une a los grupos amino terminales de las cadenas de globina formando carbaminohemoglobina, que también estabiliza el estado T) (Sarkar et al., 2022; Vincent et al., 2023).

El efecto Haldane, que se describirá con mayor detalle en la siguiente sección, es el fenómeno complementario por el cual la desoxigenación de la hemoglobina aumenta su capacidad para transportar CO_2 y H^+ . Estos dos efectos (Bohr y Haldane) son manifestaciones recíprocas de la misma propiedad alostérica de la hemoglobina: los cambios conformacionales inducidos por la unión de O_2 , H^+ y CO_2 están acoplados termodinámicamente, lo que optimiza el intercambio gaseoso en los pulmones y los tejidos

5.3. Transporte de CO_2 y H^+ : Efectos Bohr y Haldane

La hemoglobina cumple una función integral en el transporte de gases respiratorios, no solo facilitando el suministro de oxígeno a los tejidos, sino también participando activamente en el retorno de los productos metabólicos, principalmente dióxido de carbono (CO_2) y protones (H^+), hacia los pulmones para su eliminación (Hall & Hall, 2021; Sarkar et al., 2022). El CO_2 producido en los tejidos como producto final del metabolismo oxidativo se transporta en la sangre a través de tres mecanismos principales:

1. Físicamente disuelto en el plasma (aproximadamente el 5-10% del CO_2 total)

2. Unido a proteínas (formando carbaminohemoglobina en los eritrocitos, aproximadamente el 15-20%)
3. Como bicarbonato (HCO_3^-) en el plasma (aproximadamente el 70-80% del CO_2 total)

Aproximadamente entre el 15% y el 20% del CO_2 se transporta unido de forma directa a los grupos amino terminales de las cadenas de globina, formando compuestos carbamino (carbaminohemoglobina). Esta unión es reversible y depende de la presión parcial de CO_2 y del estado de oxigenación de la hemoglobina: la hemoglobina desoxigenada tiene una mayor capacidad para unir CO_2 que la oxigenada (efecto Haldane) (Geers & Gros, 2021; Hall & Hall, 2021).

No obstante, la mayor parte del CO_2 (alrededor del 70-80%) difunde al interior de los eritrocitos, donde la enzima anhidrasa carbónica (AC) cataliza su rápida conversión en ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia espontáneamente en bicarbonato (HCO_3^-) y protones (H^+):

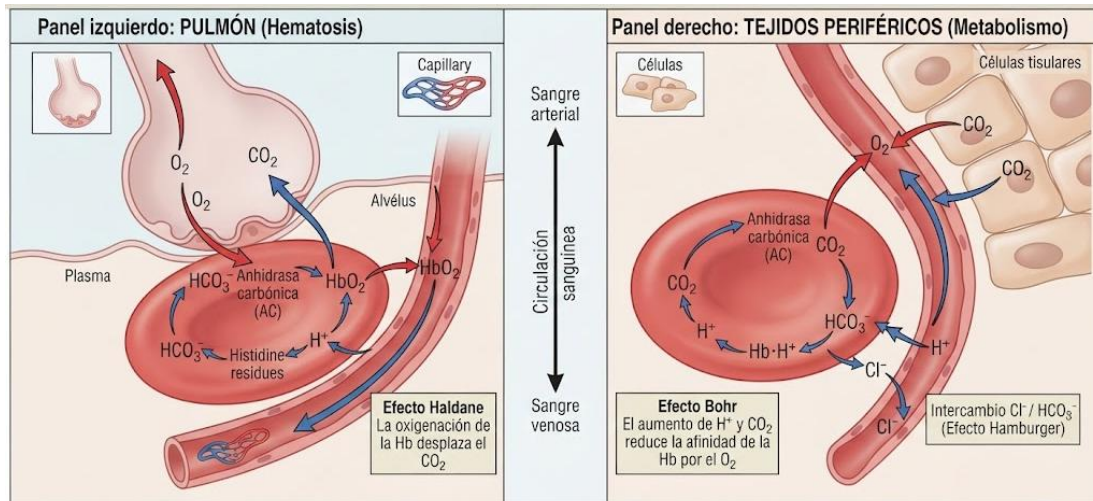


El bicarbonato generado es transportado al plasma a cambio de iones cloruro mediante el denominado "desplazamiento de cloruro" o fenómeno de Hamburger (intercambio de aniones $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ a través de la banda 3 de la membrana eritrocitaria), un mecanismo esencial para mantener el equilibrio eléctrico y facilitar el transporte de CO_2 en forma soluble. Por su parte, los protones liberados son amortiguados principalmente por residuos de histidina de la hemoglobina desoxigenada, lo que contribuye a evitar cambios bruscos en el pH intracelular (Geers & Gros, 2021).

La Figura 20 ilustra el intercambio dinámico de gases entre el pulmón y los tejidos periféricos, mostrando la interrelación entre el transporte de O_2 , la conversión de CO_2 en bicarbonato y la amortiguación de protones por la hemoglobina, así como los efectos Bohr y Haldane en ambos sentidos.

Figura 20

Intercambio dinámico de gases: pulmón y tejidos periféricos



Nota. En los tejidos periféricos, la producción de CO_2 y H^+ reduce el pH y la afinidad de la hemoglobina por el O_2 (efecto Bohr), facilitando la liberación de O_2 . A su vez, la desoxigenación de la hemoglobina aumenta su capacidad para transportar CO_2 y H^+ (efecto Haldane). En los pulmones, el proceso se invierte: la oxigenación de la hemoglobina reduce su capacidad para transportar CO_2 y H^+ , facilitando la eliminación de CO_2 y la regeneración del bicarbonato. AC = anhidrasa carbónica. Adaptado de Geers & Gros (2021); Hall & Hall (2021); Sarkar et al. (2022).

Estos procesos están estrechamente coordinados mediante dos fenómenos fisiológicos complementarios: los efectos Bohr y Haldane.

5.3.1. El efecto Bohr

El efecto Bohr describe la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en presencia de concentraciones elevadas de CO_2 y protones (disminución del pH). Fue descrito por el fisiólogo danés Christian Bohr en 1904. Este mecanismo es particularmente relevante en los tejidos metabólicamente activos, donde la producción de CO_2 (derivado del metabolismo oxidativo) y de ácidos orgánicos (como el ácido láctico) es elevada. La acidosis local resultante y el aumento de la presión parcial de CO_2 favorecen la liberación de oxígeno desde la hemoglobina hacia las células que más lo necesitan (Sarkar et al., 2022; Vincent et al., 2023).

El mecanismo molecular del efecto Bohr se explica por la unión de protones a residuos de histidina específicos de las cadenas de globina (principalmente la histidina 146 β y la histidina 122 α). La protonación de estos residuos estabiliza el estado T (tenso) de la hemoglobina, disminuyendo su afinidad por el oxígeno y favoreciendo la liberación de O_2 . El CO_2 también contribuye al efecto Bohr mediante la formación de carbaminohemoglobina: el CO_2 se une a los

grupos amino terminales de las cadenas de globina, formando carbamatos que estabilizan adicionalmente el estado T (Geers & Gros, 2021; Hall & Hall, 2021).

5.3.2. El efecto Haldane

El efecto Haldane, descrito por el fisiólogo escocés John Scott Haldane, es el fenómeno complementario al efecto Bohr y describe cómo la desoxigenación de la hemoglobina aumenta su capacidad para transportar CO_2 y H^+ . En los tejidos periféricos, donde la hemoglobina libera O_2 , aumenta su afinidad por el CO_2 (formando carbaminohemoglobina) y por los protones (gracias a la mayor disponibilidad de grupos imidazol de las histidinas para ser protonados). Este efecto es crucial para el transporte eficiente de CO_2 desde los tejidos hacia los pulmones (Geers & Gros, 2021; Hall & Hall, 2021).

A nivel pulmonar, la oxigenación de la hemoglobina reduce su capacidad para transportar CO_2 y H^+ . La conversión de la conformación T (desoxigenada) a la conformación R (oxigenada) disminuye la afinidad por el CO_2 y los protones, liberando CO_2 para su eliminación alveolar y H^+ que se combina con el bicarbonato para regenerar CO_2 (catalizado por la anhidrasa carbónica en el sentido inverso). De este modo, el efecto Haldane facilita la eliminación de CO_2 en los pulmones (Geers & Gros, 2021).

La Tabla 23 compara los efectos Bohr y Haldane, destacando sus definiciones, mecanismos moleculares, localización fisiológica e importancia clínica.

Tabla 23

Comparación de los Efectos Bohr y Haldane

Característica	Efecto Bohr	Efecto Haldane
Definición	La afinidad de la hemoglobina por el O_2 disminuye en presencia de H^+ y CO_2 .	La capacidad de la hemoglobina para transportar CO_2 y H^+ aumenta cuando está desoxigenada.
Mecanismo molecular	H^+ y CO_2 estabilizan la conformación T (tensa), disminuyendo la afinidad por el O_2 .	La desoxigenación expone grupos amino terminales y aumenta la disponibilidad de histidinas para unir H^+ y CO_2 .
Localización predominante	Tejidos periféricos: la acidosis y la hipercapnia favorecen la liberación de O_2 .	Tejidos periféricos: la desoxigenación facilita la captación de CO_2 y H^+ para su transporte.
Sentido inverso	Pulmones: la eliminación de CO_2 y H^+ aumenta la afinidad por el O_2 (captación pulmonar).	Pulmones: la oxigenación reduce la capacidad de transporte de CO_2 y H^+ , facilitando su eliminación.

Importancia clínica	Explica la liberación de O ₂ en tejidos metabólicamente activos; contribuye a la hipoxia en acidosis severa.	Explica el transporte eficiente de CO ₂ ; las alteraciones pueden comprometer la eliminación de CO ₂ en enfermedades pulmonares.
Interacción	Es la manifestación recíproca del efecto Haldane: ambos efectos están acoplados termodinámicamente.	Es la manifestación recíproca del efecto Bohr: la desoxigenación aumenta la capacidad de unión de CO ₂ y H ⁺ .

Nota. Los efectos Bohr y Haldane son fenómenos interconectados que optimizan el intercambio gaseoso. El efecto Bohr facilita la liberación de O₂ en los tejidos, donde el metabolismo genera CO₂ y H⁺. El efecto Haldane facilita el transporte de CO₂ y H⁺ desde los tejidos hacia los pulmones, donde la oxigenación de la hemoglobina promueve su liberación y eliminación. Adaptado de Geers & Gros (2021); Hall & Hall (2021); Sarkar et al. (2022).

5.3.3. Integración fisiológica de los efectos Bohr y Haldane

En la práctica, los efectos Bohr y Haldane operan de manera integrada y sinérgica para optimizar el intercambio gaseoso en los pulmones y los tejidos:

En los tejidos periféricos:

1. El metabolismo celular produce CO₂ y H⁺.
2. El CO₂ difunde a los eritrocitos y es convertido en HCO₃⁻ y H⁺ por la anhidrasa carbónica.
3. El aumento de H⁺ y CO₂ reduce la afinidad de la hemoglobina por el O₂ (efecto Bohr), favoreciendo la liberación de O₂.
4. La hemoglobina desoxigenada aumenta su capacidad para unir CO₂ (carbaminohemoglobina) y H⁺ (efecto Haldane), facilitando el transporte de estos productos hacia los pulmones.

En los pulmones:

1. La alta presión parcial de O₂ alveolar promueve la unión de O₂ a la hemoglobina.
2. La oxigenación de la hemoglobina reduce su capacidad para transportar CO₂ y H⁺ (efecto Haldane inverso), liberando CO₂ y H⁺.
3. El CO₂ liberado difunde hacia el alvéolo para ser exhalado.
4. La reducción de H⁺ y CO₂ en la sangre aumenta la afinidad de la hemoglobina por el O₂ (efecto Bohr inverso), facilitando la captación pulmonar de O₂.

La integración funcional permite que la hemoglobina actúe como un sistema de transporte bidireccional que optimiza simultáneamente la captación de O_2 en los pulmones y su liberación en los tejidos, así como la captación de CO_2 en los tejidos y su eliminación en los pulmones, todo ello en respuesta a las condiciones metabólicas locales (Hall & Hall, 2021; Sarkar et al., 2022).

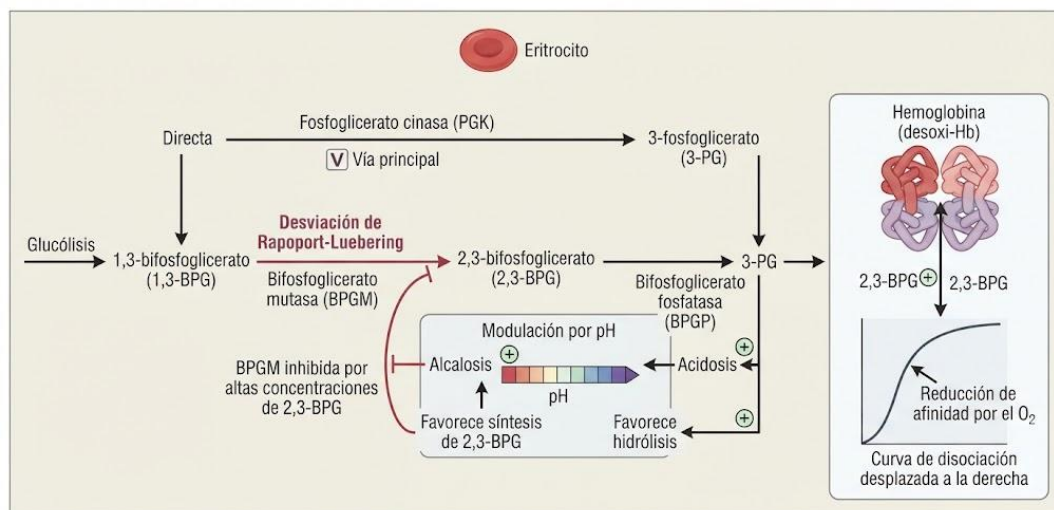
5.4. El papel del 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG)

El 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), también conocido como 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), es un metabolito intracelular altamente cargado negativamente y abundante en los eritrocitos, donde alcanza concentraciones aproximadamente iguales a las de la hemoglobina (alrededor de 5 mmol/L de eritrocitos). Su función principal es actuar como un modulador alostérico clave de la hemoglobina, regulando su afinidad por el oxígeno de manera dinámica y adaptativa (D'Alessandro et al., 2021; Mairbäurl, 2023). El 2,3-BPG es generado a partir de una vía derivada de la glucólisis conocida como la desviación de Rapoport-Luebering, que desvía el flujo metabólico desde el 1,3-bifosfoglicerato, un intermediario de la glucólisis.

La Figura 21 ilustra el lugar de la desviación de Rapoport-Luebering en la glucólisis, mostrando cómo el 1,3-BPG es convertido en 2,3-BPG por la enzima bifosfoglicerato mutasa, y posteriormente hidrolizado a 3-fosfoglicerato por la bifosfoglicerato fosfatasa, regulando así los niveles intracelulares de este modulador alostérico.

Figura 21

Desviación de Rapoport-Luebering: síntesis y regulación del 2,3-BPG



Nota. La desviación de Rapoport-Luebering es una vía alterna de la glucólisis que ocurre exclusivamente en eritrocitos y genera 2,3-BPG, un metabolito sin función energética directa pero con un papel regulatorio fundamental. La enzima bifosfoglicerato mutasa (BPGM) cataliza la síntesis de 2,3-BPG, mientras que la bifosfoglicerato fosfatasa (BPGP) cataliza su hidrólisis. El pH modula el equilibrio entre estas dos actividades: la alcalosis favorece la síntesis de 2,3-BPG (desplazamiento a la derecha de la curva de disociación), mientras que la acidosis favorece su hidrólisis (desplazamiento a la izquierda). Adaptado de D'Alessandro et al. (2021); Mairbäurl (2023).

El mecanismo de acción del 2,3-BPG es exquisitamente específico: se une de forma preferencial a la cavidad central del tetrámero de hemoglobina en su estado desoxigenado (estado T), interactuando principalmente con residuos cargados positivamente de las cadenas beta (específicamente los grupos amino terminales de la valina 1 β y los residuos de lisina 82 β , histidina 143 β , histidina 2 β y lisina 144 β). Esta unión estabiliza la conformación tensa de la molécula, disminuyendo su afinidad por el oxígeno y favoreciendo su liberación en los tejidos periféricos. En ausencia de 2,3-BPG, la hemoglobina presentaría una afinidad significativamente mayor por el oxígeno, similar a la de la mioglobina ($P_{50} \approx 2\text{-}3$ mmHg), lo que comprometería la adecuada entrega tisular de este gas (Mairbäurl, 2023).

La concentración intracelular de 2,3-BPG es regulada de manera adaptativa en respuesta a condiciones fisiológicas y patológicas que afectan la oxigenación tisular. Esta regulación se produce a través de mecanismos que modulan la actividad de las enzimas de la desviación de Rapoport-Luebering:

- **Aumento de 2,3-BPG:** En situaciones de hipoxia crónica —como la exposición a grandes altitudes, la anemia prolongada (ferropénica, hemolítica o por insuficiencia renal), la insuficiencia cardíaca congestiva o las enfermedades pulmonares obstructivas—, los niveles de 2,3-BPG aumentan. Este incremento desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha (disminuye la afinidad), lo que permite mejorar la liberación de oxígeno a los tejidos, compensando parcialmente la disminución en el contenido total de oxígeno en la sangre. El mecanismo implica un aumento de la relación NADH/NAD^+ que favorece la síntesis de 2,3-BPG (D'Alessandro et al., 2021; Mairbäurl, 2023).
- **Disminución de 2,3-BPG:** En condiciones de alcalosis (pH elevado), la actividad de la bifosfoglicerato fosfatasa disminuye, lo que reduce la hidrólisis de 2,3-BPG y aumenta su concentración. En contraste, en la acidosis (pH bajo), la actividad de la bifosfoglicerato fosfatasa aumenta, reduciendo la concentración de 2,3-BPG y desplazando la curva hacia

la izquierda (aumento de la afinidad). La sangre almacenada para transfusiones sufre una disminución progresiva de 2,3-BPG con el tiempo, lo que aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y reduce la capacidad de entrega tisular, un fenómeno relevante en las transfusiones masivas (Mairbäurl, 2023).

La Tabla 24 resume las condiciones clínicas y fisiológicas asociadas a niveles alterados de 2,3-BPG y su efecto sobre la afinidad de la hemoglobina y la entrega de oxígeno a los tejidos.

Tabla 24

Condiciones Clínicas Asociadas a Niveles Alterados de 2,3-BPG

Condición	Nivel de 2,3-BPG	Efecto sobre afinidad de Hb	Efecto sobre entrega de O ₂	Implicaciones clínicas
Altitudes elevadas (hipoxia hipobárica)	↑ Aumentado	Disminución de afinidad (desplazamiento a la derecha)	↑ Aumentada (compensación de la hipoxia)	Adaptación fisiológica que mejora la liberación de O ₂ en tejidos; la aclimatación puede tomar días.
Anemia crónica (ferropénica, hemolítica, renal)	↑ Aumentado	Disminución de afinidad (desplazamiento a la derecha)	↑ Aumentada (compensación parcial)	Compensa la reducción del contenido de O ₂ ; el aumento de 2,3-BPG puede mejorar la DO ₂ en anemia moderada.
Insuficiencia cardíaca congestiva	↑ Aumentado	Disminución de afinidad (desplazamiento a la derecha)	↑ Aumentada (compensación de la perfusión reducida)	Intenta compensar el bajo gasto cardíaco; el aumento de 2,3-BPG puede mejorar la extracción de O ₂ .
Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, fibrosis)	↑ Aumentado	Disminución de afinidad (desplazamiento a la derecha)	↑ Aumentada (compensación de la hipoxemia)	La hipoxia crónica estimula la eritropoyesis y el aumento de 2,3-BPG; puede mejorar la oxigenación a pesar de la PaO ₂ baja.
Sangre almacenada para transfusión	↓ Disminuido (caída progresiva)	Aumento de afinidad (desplazamiento a la izquierda)	↓ Disminuida	La sangre almacenada >14 días tiene niveles bajos de 2,3-BPG, lo que reduce la capacidad de liberar O ₂ ; el metabolismo eritrocitario se recupera lentamente tras la transfusión.
Acidosis metabólica severa	↓ Disminuido	Aumento de afinidad	↓ Disminuida (paradójico)	En acidosis severa, la disminución de 2,3-

		(desplazamiento a la izquierda, contrarresta el efecto Bohr)		BPG puede contrarrestar el efecto Bohr, reduciendo la liberación de O ₂ ; efecto neto complejo.
Alcalosis metabólica/respiratoria	↑ Aumentado	Disminución de afinidad (desplazamiento a la derecha, potenciando el efecto Bohr)	↑ Aumentada	El pH alcalino activa la BPGM y aumenta la síntesis de 2,3-BPG, desplazando la curva a la derecha y facilitando la liberación de O ₂ . La HbF tiene menor afinidad por 2,3-BPG, lo que aumenta su afinidad por O ₂ , facilitando la transferencia placentaria de O ₂ desde la madre al feto.
Hemoglobina fetal (HbF)	Niveles normales (menor unión)	Mayor afinidad (desplazamiento a la izquierda)	Menor liberación (fisiológicamente adaptado para captación placentaria)	Trastorno hereditario raro que cursa con eritrocitosis compensadora (aumento de masa eritrocitaria para compensar la menor liberación de O ₂).
Deficiencia de BPGM (mutación)	↓ Disminuido	Aumento de afinidad (desplazamiento a la izquierda)	↓ Disminuida	

Nota. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hb = hemoglobina; DO₂ = entrega de oxígeno a los tejidos; BPGM = bifosfoglicerato mutasa. Adaptado de D'Alessandro et al. (2021); Mairbäurl (2023); Forget & Bunn (2021). La regulación de 2,3-BPG es un mecanismo de adaptación crucial para mantener la oxigenación tisular en situaciones de estrés, pero debe interpretarse en el contexto de otras variables (pH, temperatura, Hb, GC).

La hemoglobina fetal (HbF), compuesta por cadenas gamma (γ) en lugar de beta (β), presenta una menor afinidad por el 2,3-BPG debido a diferencias en la composición de aminoácidos en su cavidad central. La histidina 143β, clave para la unión del 2,3-BPG en la HbA, es reemplazada por serina en la posición 143γ de la HbF. Esta sustitución reduce la interacción con el 2,3-BPG, lo que resulta en una mayor afinidad de la HbF por el oxígeno (P₅₀ de aproximadamente 19 mmHg frente a los 26 mmHg de la HbA). Esta mayor afinidad es crucial para facilitar la transferencia de oxígeno desde la circulación materna hacia el feto a través de la placenta, donde la pO₂ es baja (Forget & Bunn, 2021; Mairbäurl, 2023).

El conocimiento de la regulación del 2,3-BPG tiene importantes implicaciones clínicas, especialmente en el manejo de pacientes con anemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar

crónica y en la medicina transfusional. La comprensión de los mecanismos adaptativos que modulan la afinidad de la hemoglobina permite una interpretación más precisa de la gasometría y la monitorización hemodinámica, así como una mejor selección de las estrategias terapéuticas para mejorar la oxigenación tisular (D'Alessandro et al., 2021; Vincent et al., 2023).

5.5. Alteraciones patológicas de la hemoglobina y la oxigenación de los tejidos

Las alteraciones patológicas de la hemoglobina pueden originarse por modificaciones químicas del grupo hemo inducidas por agentes tóxicos, por mutaciones genéticas en las cadenas de globina (hemoglobinopatías) o por trastornos que afectan la cantidad y funcionalidad global de los eritrocitos. Independientemente de su origen, todas estas alteraciones comprometen la capacidad de transporte de oxígeno y pueden conducir a hipoxia tisular con consecuencias potencialmente graves (Kassebaum et al., 2021; Forget & Bunn, 2021).

La Tabla 25 resume las principales alteraciones patológicas de la hemoglobina, incluyendo modificaciones químicas (carboxihemoglobina, metahemoglobina, sulfohemoglobina), hemoglobinopatías estructurales (HbS, HbM) y trastornos cuantitativos (talasemias), junto con sus mecanismos y manifestaciones clínicas.

Tabla 25

Alteraciones Patológicas de la Hemoglobina: Mecanismos y Manifestaciones Clínicas

Alteración	Mecanismo	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
Carboxihemoglobina (HbCO)	Unión irreversible de CO al hemo (afinidad 200-250× mayor que O ₂); desplaza la curva a la izquierda.	Cefalea, náuseas, confusión, coma, piel "rojo cereza", hipoxia tisular.	Cooximetría (medición de HbCO), gasometría.	Oxígeno al 100% (reduce vida media de HbCO de 4-6 h a 30-90 min); oxigenación hiperbárica en casos graves.
Metahemoglobina (HbFe ³⁺)	Oxidación del Fe ²⁺ a Fe ³⁺ ; no puede unir O ₂ ; aumenta la afinidad de las otras subunidades.	Cianosis (coloración azul-grisácea), disnea, fatiga, cefalea; en casos severos, coma y muerte.	Cooximetría (medición de metahemoglobina), análisis de sangre arterial (color chocolate).	Azul de metileno (reduce Fe ³⁺ a Fe ²⁺); ácido ascórbico; en casos hereditarios, evitar agentes oxidantes.
Sulfohemoglobina	Insertión irreversible de	Cianosis persistente (sulfhemoglobinemi	Cooximetría (espectrofotomet	No existe tratamiento

		azufre en el anillo porfirínico; no transporta O ₂ .	a), sangre de coloración verdosa.	ría), diferenciación de metahemoglobinemia.	específico; evitar fármacos inductores (sulfonamidas, fenacetina). Hidroxiurea (aumenta HbF), transfusiones, manejo del dolor; terapias génicas (Casgevy, Lyfgenia).
Hemoglobina S (HbS - anemia falciforme)	S	Mutación Glu6Val en cadena β; polimerización en estado desoxigenado; deformación eritrocitaria (hoz).	Crisis vasooclusivas (dolor), anemia hemolítica, síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, infecciones.	Electroforesis de hemoglobina, prueba de falciformación, genotipificación.	Generalmente no requiere tratamiento; evitar agentes oxidantes.
Hemoglobina M (HbM)	M	Mutación que estabiliza el Fe ³⁺ en estado férrico; metahemoglobinemia congénita.	Cianosis congénita, generalmente asintomática; puede haber leve disnea.	Electroforesis de hemoglobina, análisis genético.	Transfusiones (talasemia mayor), quelación de hierro, trasplante de médula ósea; terapia génica en investigación.
Talasemias		Disminución o ausencia de síntesis de cadenas α o β; desequilibrio de cadenas; eritropoyesis ineficaz.	Anemia (leve a severa), ictericia, esplenomegalia, deformidades óseas, sobrecarga de hierro.	Electroforesis de hemoglobina, análisis de ADN, biometría hemática (microcitosis, hipocromía).	Control glucémico (dieta, ejercicio, fármacos); monitorización cada 3-6 meses.
Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c})		Glicación no enzimática de la hemoglobina por glucosa; refleja glucemia promedio de 2-3 meses.	Asintomática; asociada a complicaciones crónicas de diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía).	HbA _{1c} (cromatografía, inmunoensayo), valor normal <5.7%, prediabetes 5.7-6.4%, diabetes ≥6.5%.	Fluidoterapia agresiva, alcalinización de la orina, manejo de la causa subyacente.
Mioglobinuria		Liberación de mioglobina al torrente sanguíneo por daño muscular (rabdomiólisis); toxicidad renal.	Orina oscura (rojiza o marrón), dolor muscular, debilidad; riesgo de insuficiencia renal aguda.	Mioglobina sérica y urinaria, CPK elevada, función renal.	

Nota. Adaptado de Kassebaum et al. (2021); Forget & Bunn (2021); Percy et al. (2022); Taher et al. (2021); American Diabetes Association (2024); Torres et al. (2021). HbCO = carboxihemoglobina; CO = monóxido de carbono; Fe²⁺ = hierro ferroso; Fe³⁺ = hierro férrico; CPK = creatina fosfoquinasa.

5.5.1. Carboxihemoglobina (HbCO)

La carboxihemoglobina se forma cuando el monóxido de carbono (CO) se une a la hemoglobina desplazando al oxígeno. Este gas presenta una afinidad por la hemoglobina

aproximadamente 200-250 veces mayor que la del oxígeno, lo que no solo reduce la capacidad de transporte de O₂ (al ocupar sitios de unión), sino que también desplaza la curva de disociación hacia la izquierda (aumento de la afinidad de las subunidades restantes), dificultando aún más la liberación de oxígeno en los tejidos. Como resultado, puede desarrollarse hipoxia tisular incluso cuando la presión parcial de oxígeno es aparentemente normal. Esta condición es frecuente en exposiciones a combustión incompleta, como en ambientes cerrados (incendios, calefacción defectuosa), en fumadores (niveles elevados crónicos) y en intoxicaciones ocupacionales (Rose et al., 2021; Weaver, 2020).

El diagnóstico de intoxicación por CO se realiza mediante cooximetría (medición directa de HbCO en sangre arterial). Los síntomas son inespecíficos (cefalea, náuseas, confusión) y pueden confundirse con otras condiciones; la piel "rojo cereza" es un signo tardío y poco fiable. El tratamiento consiste en la administración de oxígeno al 100% , que reduce la vida media de la HbCO de 4-6 horas a 30-90 minutos; en casos graves, la oxigenación hiperbárica acelera la eliminación del CO y reduce el riesgo de daño neurológico secuelar (Rose et al., 2021; Weaver, 2020).

5.5.2. Metahemoglobina y hemoglobina M

La metahemoglobina es una forma modificada de la hemoglobina caracterizada por la oxidación del hierro del grupo hemo a su estado férrico (Fe³⁺) , lo que impide la unión al oxígeno. En condiciones fisiológicas, sistemas enzimáticos como el citocromo b₅ reductasa mantienen bajos los niveles de metahemoglobina (<1-2%). Sin embargo, su concentración puede aumentar debido a la exposición a fármacos (dapsona, fenitoína, nitratos, benzocaína), agentes oxidantes (cloratos, nitritos) o trastornos hereditarios (deficiencia de citocromo b₅ reductasa o hemoglobina M) (Percy et al., 2022).

La hemoglobina M (HbM) es una variante genética en la que una mutación estabiliza el hierro en estado férrico, reduciendo la afinidad funcional por el oxígeno y alterando los mecanismos normales de liberación tisular. Clínicamente, la metahemoglobinemia se manifiesta por cianosis (coloración azul-grisácea de piel y mucosas), disnea, fatiga y cefalea; en casos severos, puede llevar a coma y muerte. El diagnóstico se realiza por cooximetría y el tratamiento incluye la administración de azul de metileno, que actúa como agente reductor (donador de electrones) para restaurar el hierro a su estado ferroso (Percy et al., 2022).

5.5.3. Sulfohemoglobina

La sulfohemoglobina es una alteración poco frecuente que resulta de la incorporación irreversible de átomos de azufre en la molécula de hemoglobina, probablemente a través de la formación de un enlace covalente con el anillo porfirínico. Esta modificación impide su capacidad de transporte de oxígeno y se asocia con cambios en la coloración sanguínea, que puede adquirir tonalidades verdosas o azuladas. Generalmente, se relaciona con la exposición a ciertos medicamentos o compuestos químicos que contienen azufre (como sulfonamidas, fenacetina o acetanilida). A diferencia de la metahemoglobinemia, la sulfohemoglobinemia no responde al tratamiento con azul de metileno y no existe una terapia específica para revertirla; el manejo se centra en evitar los agentes desencadenantes (Percy et al., 2022).

5.5.4. Hemoglobina S (anemia falciforme)

La hemoglobina S (HbS) es una variante estructural originada por una mutación puntual en la cadena β de la globina, en la que el ácido glutámico (cargado negativamente, hidrofílico) es sustituido por valina (neutra, hidrofóbica) en la posición 6. Esta sustitución genera una región hidrofóbica en la superficie de la molécula que favorece la polimerización de la hemoglobina en condiciones de baja oxigenación. La polimerización distorsiona la forma del eritrocito, que adquiere una apariencia de hoz (drepanocito), pierde su flexibilidad, tiende a obstruir la microcirculación y presenta una vida media reducida (10-20 días frente a 120 días normales), lo que conduce a anemia hemolítica y episodios de vasooclusión (Kato et al., 2020; Forget & Bunn, 2021).

Las manifestaciones clínicas de la anemia falciforme incluyen:

- Crisis vasooclusivas: dolor óseo agudo, síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular (en niños), priapismo, crisis de secuestro esplénico.
- Anemia hemolítica: fatiga, ictericia, palidez, colelitiasis, úlceras en piernas.
- Complicaciones crónicas: enfermedad renal, hipertensión pulmonar, retinopatía, osteonecrosis.

El diagnóstico se realiza mediante electroforesis de hemoglobina, que identifica la presencia de HbS, y la prueba de falciformación (exposición de sangre a un agente reductor como metabisulfito de sodio). El tratamiento incluye:

- Hidroxiurea: aumenta la producción de hemoglobina fetal (HbF), que inhibe la polimerización de HbS.
- Transfusiones: para mantener la HbS por debajo del 30% en crisis severas.
- Manejo del dolor: analgésicos opioides en crisis.
- Trasplante de médula ósea: potencialmente curativo en pacientes seleccionados.
- Terapias génicas recientemente aprobadas, como Casgevy (exagamlogene autotemcel) y Lyfgenia (lovotibeglogene autotemcel), representan un avance trascendental. Casgevy utiliza tecnología CRISPR/Cas9 para reactivar genes que inducen la síntesis de HbF, mientras que Lyfgenia introduce una versión funcional del gen de la β -globina mediante vectores virales. El aumento de HbF reduce la polimerización de la HbS, disminuyendo la deformación eritrocitaria y la frecuencia de crisis vasooclusivas (Frangoul et al., 2021; Esrick & Bauer, 2021).

Nota de Actualización Médica: Terapias Génicas

Las terapias génicas recientemente aprobadas, como Casgevy (exagamlogene autotemcel) y Lyfgenia (lovotibeglogene autotemcel), representan un avance trascendental en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes. Estas estrategias utilizan técnicas de edición genética en células madre hematopoyéticas del propio paciente para aumentar la producción de hemoglobina fetal (HbF), lo que permite contrarrestar los efectos de la hemoglobina S (HbS). Casgevy emplea tecnología CRISPR/Cas9 para reactivar genes que inducen la síntesis de HbF, mientras que Lyfgenia introduce una versión funcional del gen de la β -globina mediante vectores virales (Frangoul et al., 2021; Esrick & Bauer, 2021). El aumento de HbF reduce la polimerización de la HbS, disminuyendo la deformación eritrocitaria y la frecuencia de crisis vasooclusivas. Aunque estos tratamientos no son aún de acceso universal debido a su alto costo y complejidad técnica, constituyen una opción con potencial de cura funcional en pacientes seleccionados con enfermedad grave.

5.5.5. Talasemias

Las talasemias constituyen un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por una síntesis disminuida o ausente de las cadenas de globina α o β . Este desequilibrio en la producción de cadenas provoca una eritropoyesis ineficaz y una mayor destrucción de eritrocitos (hemólisis), lo que se traduce en anemia de diversa gravedad. La expresión clínica depende del número de genes afectados y del tipo de cadena comprometida (Taher et al., 2021).

- Talasemia α : Causada por la reducción o ausencia de síntesis de cadenas α . Cuatro genes (dos en cada cromosoma 16) codifican la cadena α . La pérdida de uno o dos genes produce talasemia α menor (asintomática o anemia leve); la pérdida de tres genes produce enfermedad de Hemoglobina H (anemia hemolítica moderada, esplenomegalia); la pérdida de los cuatro genes produce hidropesía fetal, incompatible con la vida (Taher et al., 2021).
- Talasemia β : Causada por la reducción o ausencia de síntesis de cadenas β . Dos genes (uno en cada cromosoma 11) codifican la cadena β . La mutación de un gen produce talasemia β menor o rasgo talasémico (anemia microcítica leve, a menudo asintomática); la mutación de ambos genes produce talasemia β mayor o anemia de Cooley (anemia severa, dependiente de transfusiones, ictericia, esplenomegalia, deformidades óseas por hiperplasia medular, sobrecarga de hierro) (Taher et al., 2021).

El diagnóstico se basa en la electroforesis de hemoglobina (que muestra elevación de HbA₂ y HbF en talasemia β , y presencia de HbH en talasemia α), el análisis de ADN y la biometría hemática (microcitosis, hipocromía). El tratamiento incluye transfusiones sanguíneas (en talasemia mayor), quelación de hierro para prevenir la sobrecarga (deferroxamina, deferasirox), esplenectomía en casos seleccionados y trasplante de médula ósea como opción curativa. La terapia génica se encuentra en etapas avanzadas de investigación (Taher et al., 2021).

5.5.6. Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se origina por la glicación no enzimática de la hemoglobina por la glucosa (unión de glucosa a los grupos amino terminales de las cadenas β). Dado que este proceso depende directamente de la concentración de glucosa plasmática y es acumulativo a lo largo de la vida del eritrocito (aproximadamente 120 días), la HbA_{1c} refleja el promedio de glucemia durante los últimos dos a tres meses. Por ello, constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de la diabetes mellitus, permitiendo evaluar el control metabólico a largo plazo (American Diabetes Association, 2024).

Los valores de referencia son: normal <5.7%, prediabetes 5.7-6.4%, diabetes $\geq$ 6.5%. Una reducción del 1% en HbA_{1c} se asocia con una disminución significativa del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía). La medición de HbA_{1c} debe realizarse cada 3-6 meses en pacientes diabéticos, y su interpretación debe considerar condiciones

que puedan alterar la vida media eritrocitaria (anemia, hemólisis, transfusiones, enfermedad renal) (American Diabetes Association, 2024).

5.5.7. Mioglobinuria

La mioglobinuria es una condición asociada a daño muscular severo (rabdomiólisis), en la que la mioglobina liberada al torrente sanguíneo es filtrada por los riñones y excretada en la orina, confiriéndole una coloración oscura característica (rojiza o marrón). Esta situación puede presentarse en traumatismos (síndrome de aplastamiento), isquemia muscular, ejercicio extremo (rabdomiólisis por esfuerzo), o como efecto adverso de fármacos (estatinas) o toxinas (alcohol, drogas). La mioglobinuria representa un marcador clínico de daño tisular significativo y, además, es un factor de riesgo para insuficiencia renal aguda, ya que la mioglobina puede precipitar en los túbulos renales (especialmente en presencia de acidosis) y causar necrosis tubular aguda (Torres et al., 2021).

El diagnóstico se basa en la presencia de orina oscura, elevación marcada de la creatina quinasa (CK) (frecuentemente >5,000-10,000 U/L), y la detección de mioglobina en orina (prueba de guayaco o inmunoensayo). El tratamiento incluye fluidoterapia agresiva (para mantener un gasto urinario de al menos 2-3 ml/kg/h), alcalinización de la orina (bicarbonato de sodio para prevenir la precipitación de mioglobina) y el manejo de la causa subyacente (Torres et al., 2021).

5.5.8. Alteraciones en la difusión de oxígeno

Cualquier condición que interfiera con la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar al torrente sanguíneo puede comprometer la oxigenación tisular. Estas alteraciones pueden deberse a:

- Obstrucción de las vías respiratorias: asma, bronquitis crónica, enfisema, cuerpo extraño.
- Daño en la membrana alveolocapilar: neumonía, edema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Desequilibrios en la relación ventilación-perfusión (V/Q): áreas de baja V/Q (derivación o shunt) o alta V/Q (espacio muerto).

Enfermedades como el asma, la bronquitis crónica o el enfisema reducen la eficiencia del intercambio gaseoso, ya sea por disminución de la superficie disponible o por alteraciones

estructurales del tejido pulmonar. La hipoxemia resultante ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) puede ser de diversa gravedad y requiere oxigenoterapia suplementaria, manejo de la enfermedad subyacente (broncodilatadores, esteroides, antibióticos) y, en casos graves, soporte ventilatorio (Sarkar et al., 2022; Vincent et al., 2023).

5.6. Degradación del hemo a bilirrubina

Los eritrocitos humanos presentan una vida media limitada de aproximadamente 120 días. A medida que envejecen, experimentan cambios estructurales en su membrana que reducen su flexibilidad y los hacen susceptibles al reconocimiento y eliminación por macrófagos del sistema fagocítico mononuclear, localizados principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea (Klei et al., 2020; Muckenthaler et al., 2021). Este proceso de renovación eritrocitaria es continuo y altamente eficiente: cada día se destruyen aproximadamente 20-30 mL de eritrocitos senescentes, liberando alrededor de 200-250 mg de hemoglobina que debe ser procesada.

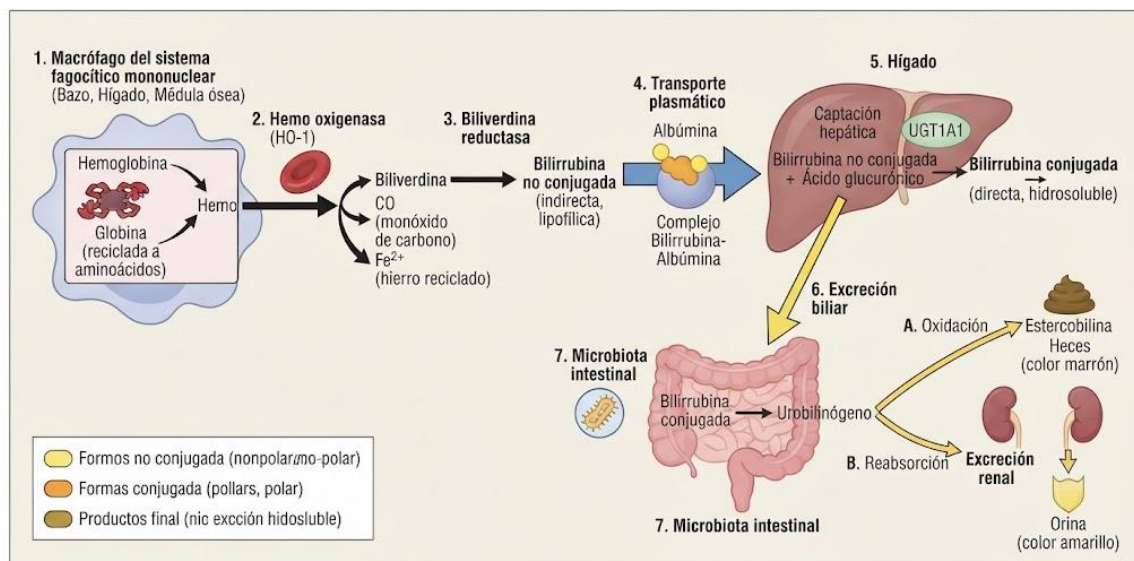
En el interior de los macrófagos, la hemoglobina es degradada en sus componentes. Las cadenas de globina se hidrolizan en aminoácidos libres, que son reutilizados en la síntesis proteica. Por su parte, el grupo hemo sufre un procesamiento enzimático altamente regulado. El hierro es liberado y reciclado mediante su unión a la transferrina para su reutilización en la eritropoyesis (Muckenthaler et al., 2021). El anillo porfirínico restante es degradado por la enzima hemo oxigenasa (HO-1), una enzima microsomal inducible que cataliza la escisión oxidativa del anillo tetrapirrólico en una reacción dependiente de oxígeno y NADPH. Esta reacción genera tres productos: biliverdina, monóxido de carbono (CO) endógeno y hierro libre (Kapitulnik & Ostrow, 2021).

Posteriormente, la biliverdina (un pigmento verde) es reducida por la biliverdina reductasa (una enzima citosólica) a bilirrubina no conjugada (indirecta), un pigmento amarillo lipofílico que es potencialmente neurotóxico en altas concentraciones (Kapitulnik & Ostrow, 2021). El monóxido de carbono generado en esta reacción tiene funciones de señalización celular, actuando como un potente vasodilatador y modulador de la respuesta inflamatoria, aunque en condiciones fisiológicas sus concentraciones son muy bajas.

La Figura 22 ilustra el esquema completo del catabolismo del hemo, desde la hemoglobina hasta la excreción final de los productos de degradación, mostrando los órganos y compartimentos involucrados.

Figura 22

Catabolismo del hemo: desde la hemoglobina hasta la excreción



Nota. La bilirrubina no conjugada (indirecta) es lipofílica y potencialmente neurotóxica; su transporte en plasma requiere unión a albúmina. La bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble y no neurotóxica; su excreción biliar depende de la integridad de la vía biliar. La microbiota intestinal convierte la bilirrubina en urobilinógeno, que se oxida a estercobilina (heces) o se reabsorbe y excreta en orina como urobilina (color amarillo). Adaptado de Klei et al. (2020); Kapitulnik & Ostrow (2021); Erlinger et al. (2020).

Debido a su baja solubilidad en agua, la bilirrubina no conjugada circula en el plasma unida a la albúmina, lo que permite su transporte seguro hasta el hígado. Esta unión es reversible y depende del pH y de la concentración de ácidos grasos libres, fármacos y otras sustancias que pueden desplazar la bilirrubina de su sitio de unión, aumentando su fracción libre y el riesgo de neurotoxicidad (especialmente relevante en recién nacidos con ictericia fisiológica) (Erlinger et al., 2020).

Una vez en el hepatocito, la bilirrubina se disocia de la albúmina y es captada por transportadores específicos de membrana (OATP, organic anion transporting polypeptides). En el interior del hepatocito, la bilirrubina es conjugada con ácido glucurónico por acción de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), transformándose en bilirrubina conjugada (directa), una forma hidrosoluble y menos tóxica. La bilirrubina conjugada (monoglucurónido y diglucurónido) es secretada activamente hacia los canalículos biliares mediante un transportador

de membrana (MRP2, multidrug resistance protein 2) e incorporada a la bilis, alcanzando posteriormente el intestino delgado (Erlinger et al., 2020).

En el colon, la microbiota intestinal convierte la bilirrubina conjugada en urobilinógeno (mediante reducción bacteriana). Una fracción de este compuesto (aproximadamente el 10-20%) es reabsorbida hacia la circulación portal y, tras pasar por el hígado, una parte se excreta en la orina como urobilina, responsable de su color amarillo característico. La mayor parte del urobilinógeno permanece en el intestino, donde se oxida a estercobilina, el pigmento que confiere el color marrón característico de las heces (Erlinger et al., 2020; Kapitulnik & Ostrow, 2021).

La Tabla 26 sintetiza la clasificación de las ictericias según el tipo de bilirrubina elevada (no conjugada vs. conjugada), los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y los ejemplos clínicos más representativos, facilitando la correlación con el diagnóstico diferencial.

Tabla 26

Clasificación de las Ictericias según el Tipo de Bilirrubina Elevada

Tipo de ictericia	Bilirrubina elevada	Mecanismo fisiopatológico	Ejemplos clínicos	Pruebas diagnósticas
Ictericia no conjugada (indirecta)	Bilirrubina no conjugada (indirecta) predominante; BT elevada, BD normal o baja.	Aumento de la producción (hemólisis) o disminución de la conjugación hepática (defecto en UGT1A1, inmadurez hepática neonatal, inhibición farmacológica).	Síndrome de Gilbert (UGT1A1 reducida), anemia hemolítica (autoimmune, hereditaria, esferocitosis), ictericia fisiológica del recién nacido, enfermedad de Crigler-Najjar (tipo I y II).	Biometría hemática (anemia, reticulocitos), LDH, haptoglobina (descendida en hemólisis), coombs directo (hemólisis inmune), genotipificación de UGT1A1.
Ictericia conjugada (directa)	Bilirrubina conjugada (directa) predominante; BT y BD elevadas (BD >20-30% del total).	Alteración de la excreción biliar (colestasis intrahepática o extrahepática) o daño hepatocelular con alteración de la excreción canalicular.	Hepatitis viral (A, B, C), cirrosis hepática, coledocolitiasis, colangitis, atresia biliar (neonatal), síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, colestasis	Bilirrubina total y fraccionada (directa/indirecta), fosfatasa alcalina (elevada en colestasis), GGT (elevada en colestasis), transaminasas (ALT/AST, elevadas en hepatitis), ecografía abdominal, colangiopancreatografía

				inducida fármacos.	por	retrógrada (CPRE).	endoscópica
		Combinación mecanismos:	de	Hepatitis severa	aguda con		
Ictericia mixta	Elevación tanto de bilirrubina no conjugada como conjugada.	hemólisis disfunción hepática, hepatitis componente hemolítico.	+ o con	hemólisis asociada, con hemolítica, insuficiencia hepática aguda.	cirosis anemia	Valoración integral del paciente: función hepática, biometría hemática, estudios de hemólisis, imagenología.	

Nota. BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina directa (conjugada); UGT1A1 = UDP-glucuronosiltransferasa 1A1. El predominio de bilirrubina no conjugada (>80% del total) sugiere hemólisis o defecto de conjugación; el predominio de bilirrubina conjugada (>30-50% del total) sugiere colestasis o daño hepatocelular. Adaptado de Klei et al. (2020); Erlinger et al. (2020); Kapitulnik & Ostrow (2021).

En la práctica clínica, la determinación de bilirrubina total y sus fracciones (directa e indirecta) constituye una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de la ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas, visible cuando la bilirrubina total supera los 2.5-3 mg/dL). El predominio de bilirrubina no conjugada sugiere procesos como hemólisis aumentada, eritropoyesis ineficaz o alteraciones en la conjugación hepática (como el síndrome de Gilbert o la enfermedad de Crigler-Najjar). En contraste, el aumento de bilirrubina conjugada orienta hacia patologías hepáticas (hepatitis, cirrosis) o trastornos obstructivos del flujo biliar (colestasis), como los causados por litiasis biliar o neoplasias pancreáticas, que impiden la excreción adecuada de bilis hacia el intestino (Klei et al., 2020; Erlinger et al., 2020).

La ictericia neonatal merece una consideración especial. Los recién nacidos tienen una mayor producción de bilirrubina (por la destrucción de eritrocitos fetales) y una capacidad de conjugación hepática inmadura (actividad reducida de UGT1A1), lo que conduce a una elevación transitoria de la bilirrubina no conjugada (ictericia fisiológica). Sin embargo, niveles muy elevados (>20-25 mg/dL) pueden provocar kernicterus (depósito de bilirrubina no conjugada en los ganglios basales y el tronco encefálico), causando daño neurológico irreversible. El tratamiento incluye fototerapia (que convierte la bilirrubina en isómeros hidrosolubles no tóxicos que se excretan sin conjugación) y, en casos severos, la exanguinotransfusión (Erlinger et al., 2020).

CAPÍTULO 6.

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La hemostasia constituye uno de los sistemas de defensa más sofisticados del organismo, garantizando la integridad del sistema vascular frente a lesiones. Este capítulo aborda los mecanismos que permiten mantener la sangre en estado fluido dentro de un sistema vascular íntegro y, simultáneamente, asegurar la formación rápida y localizada de un coágulo cuando ocurre una lesión vascular. Se analizan los componentes celulares y moleculares —endotelio, plaquetas y factores plasmáticos—, la cascada de coagulación y su regulación por inhibidores naturales, así como el sistema fibrinolítico que disuelve el coágulo una vez reparado el tejido. La comprensión integrada de estos procesos es fundamental para interpretar los trastornos hemorrágicos y trombóticos, y para fundamentar el uso racional de anticoagulantes y agentes trombolíticos en la práctica clínica.

6.1. Fundamentos de la Hemostasia: Componentes Celulares y Vasculares

La hemostasia comprende el conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten mantener la sangre en estado fluido dentro de un sistema vascular íntegro y, simultáneamente, asegurar la formación rápida y localizada de un coágulo cuando ocurre una lesión vascular. Este equilibrio dinámico es esencial para la supervivencia, ya que previene tanto la hemorragia excesiva como la formación inapropiada de trombos (Hoffman & Monroe, 2021; Versteeg et al., 2023). Lejos de ser un proceso simple, la hemostasia constituye un sistema altamente integrado en el que participan el endotelio vascular, las plaquetas, los factores de coagulación plasmáticos, los anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico. En condiciones fisiológicas, estos componentes interactúan de manera coordinada para lograr una respuesta eficaz y localizada, evitando al mismo tiempo una activación descontrolada que pueda derivar en trombosis (Versteeg et al., 2023; Connors & Levy, 2020).

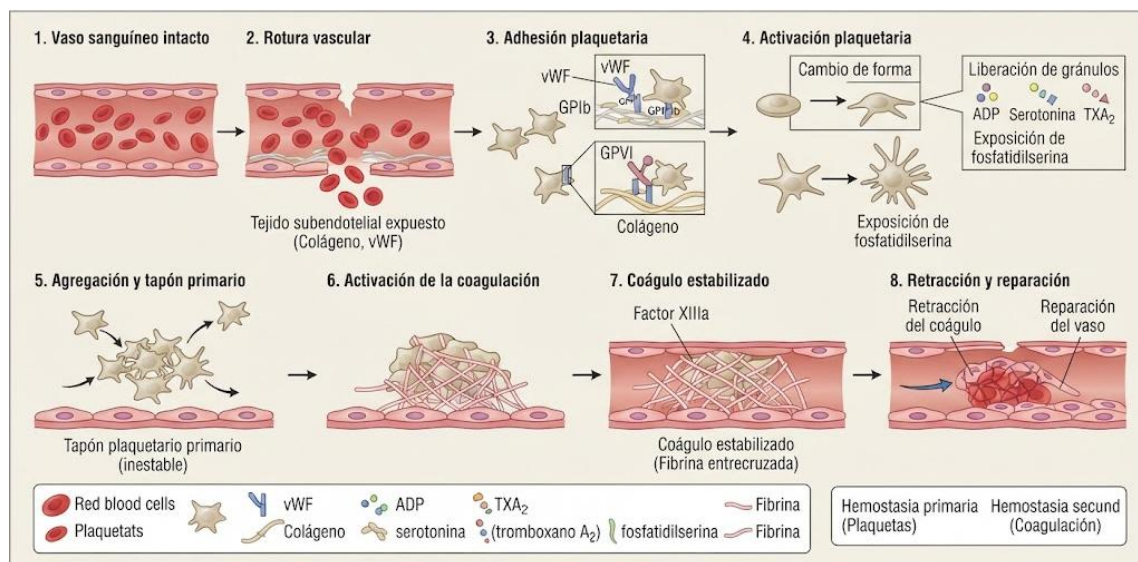
Desde una perspectiva clásica, la hemostasia se describe en dos fases principales. La hemostasia primaria implica la adhesión, activación y agregación plaquetaria en el sitio de la lesión, dando lugar a la formación de un tapón plaquetario inicial, relativamente inestable. Por su parte, la hemostasia secundaria corresponde a la activación de la cascada de coagulación, un proceso enzimático en el que se generan sucesivamente factores activados que culminan en la

formación de fibrina insoluble, la cual estabiliza el tapón plaquetario y conforma el coágulo definitivo (Hoffman & Monroe, 2021). No obstante, la visión contemporánea de la hemostasia ha evolucionado hacia un modelo más integrador, en el que se reconoce la estrecha interacción entre coagulación, inflamación e inmunidad innata, fenómeno conocido como inmunotrombosis. En este contexto, las células endoteliales, los leucocitos —especialmente monocitos y neutrófilos—, así como las micropartículas circulantes, desempeñan un papel activo en la regulación de la formación y resolución del coágulo (Connors & Levy, 2020; Versteeg et al., 2023).

La Figura 23 ilustra la secuencia de eventos que ocurren tras la rotura de un vaso sanguíneo, desde la exposición del subendotelio y la adhesión plaquetaria hasta la formación del tapón hemostático definitivo.

Figura 23

Rotura vascular y formación del tapón hemostático



Nota. La hemostasia es un proceso dinámico y altamente regulado que involucra la interacción coordinada entre el endotelio, las plaquetas y los factores de coagulación plasmáticos. La exposición del factor de von Willebrand (vWF) y el colágeno tras la lesión vascular es el desencadenante de la adhesión y activación plaquetaria. El tapón plaquetario primario es inestable y requiere la formación de fibrina (hemostasia secundaria) para su estabilización definitiva. Adaptado de Hoffman & Monroe (2021); Versteeg et al. (2023); Ruggeri (2021).

6.1.1. El endotelio vascular y sus propiedades antitrombóticas

El vaso sanguíneo en condiciones fisiológicas no actúa como una estructura pasiva, sino como un órgano dinámico con funciones regulatorias esenciales en la hemostasia. El endotelio vascular sano posee propiedades antitrombóticas activas, mediadas por la liberación continua de sustancias como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂) , así como por la expresión de enzimas que degradan nucleótidos como el ADP. Estos mecanismos mantienen a las plaquetas en estado inactivo y previenen su adhesión a la superficie vascular (Versteeg et al., 2023; Aird, 2020). Sin embargo, cuando se produce una lesión en la pared del vaso —ya sea por trauma o por la ruptura de una placa aterosclerótica— se expone el tejido subendotelial, rico en colágeno y en factor de von Willebrand (vWF) , una glicoproteína clave en la adhesión plaquetaria. Esta exposición desencadena una respuesta inmediata, favoreciendo la unión de las plaquetas circulantes al sitio de daño vascular (Ruggeri, 2021).

El endotelio también contribuye a la regulación de la coagulación mediante la expresión de trombomodulina, una proteína de membrana que se une a la trombina y cambia su especificidad funcional de procoagulante a anticoagulante, activando la proteína C. Asimismo, el endotelio libera inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) , que regula de forma temprana la coagulación al bloquear el complejo factor tisular-factor VIIa. Estas propiedades antitrombóticas del endotelio sano son fundamentales para mantener la fluidez sanguínea (Versteeg et al., 2023; Esmon, 2020).

6.1.2. Plaquetas: hemostasia primaria

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados originados a partir de los megacariocitos de la médula ósea y constituyen el componente central de la hemostasia primaria. Tienen una vida media de aproximadamente 7-10 días y circulan en la sangre en un estado de reposo, adoptando una forma discóide. Su membrana plasmática contiene una variedad de receptores de superficie que les permiten responder a señales de activación (Ruggeri, 2021).

Tras su adhesión al colágeno y al vWF mediante receptores específicos —principalmente las glicoproteínas Ib (que une vWF) y VI (que une colágeno)—, las plaquetas se activan y experimentan una serie de cambios funcionales y estructurales (Versteeg et al., 2023):

1. Cambio de forma: las plaquetas emiten pseudópodos, aumentando su área de superficie y facilitando las interacciones célula-célula.

2. Exposición de fosfolípidos aniónicos (fosfatidilserina): se transloca a la superficie externa de la membrana, proporcionando una superficie catalítica para el ensamblaje de complejos de coagulación.
3. Liberación del contenido de los gránulos: las plaquetas liberan ADP, serotonina, tromboxano A₂ (TXA₂) y factor plaquetario 4 (PF4), que amplifican la respuesta hemostática al reclutar y activar nuevas plaquetas.
4. Síntesis de tromboxano A₂: a partir del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), el TXA₂ es un potente vasoconstrictor y agonista plaquetario (Ruggeri, 2021).

Estas señales amplifican la respuesta hemostática al reclutar y activar nuevas plaquetas, promoviendo su agregación y la formación del tapón plaquetario inicial. Paralelamente, la superficie plaquetaria activada proporciona un entorno catalítico esencial para la activación de los factores de coagulación plasmáticos, lo que culmina en la generación de trombina y la formación de una red de fibrina que estabiliza el coágulo (Hoffman & Monroe, 2021).

Aplicación Clínica Directa: Antiagregantes Plaquetarios

El conocimiento de la activación plaquetaria tiene implicaciones terapéuticas directas. El ácido acetilsalicílico (aspirina) inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa-1 (COX-1), bloqueando la síntesis de tromboxano A₂ y reduciendo la agregación plaquetaria. Otros fármacos, como el clopidogrel y el ticagrelor, inhiben el receptor P2Y₁₂ del ADP, bloqueando una de las vías de amplificación de la activación plaquetaria. Estos agentes son fundamentales en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) en pacientes con enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular (Versteeg et al., 2023; Connors & Levy, 2020).

6.1.3. Factores plasmáticos de la coagulación

Los factores de coagulación son, en su mayoría, proteínas plasmáticas que circulan en forma inactiva como zimógenos (proenzimas) o como cofactores funcionales. Su activación ocurre de manera secuencial mediante proteólisis específica o a través de su ensamblaje sobre superficies celulares activadas, en particular sobre las membranas plaquetarias ricas en fosfolípidos aniónicos (Hoffman & Monroe, 2021; Versteeg et al., 2023). La Tabla 12 resume los factores de coagulación, sus nombres comunes, funciones bioquímicas y la dependencia de vitamina K para su síntesis.

La Tabla 27 presenta los factores de coagulación, sus nombres comunes, funciones bioquímicas esenciales y la dependencia de vitamina K para su síntesis, facilitando la identificación de deficiencias específicas en el diagnóstico de trastornos hemorrágicos.

Tabla 27

Factores de Coagulación: Nomenclatura, Función y Dependencia de Vitamina K

Factor	Nombre Común	Función Bioquímica Esencial	Dependiente de Vitamina K
I	Fibrinógeno	Sustrato final soluble que, al ser escindido por la trombina, polimeriza para convertirse en la red de fibrina insoluble.	No
II	Protrombina	Precursor inactivo de la trombina, la enzima central de la coagulación.	Sí
III	Factor tisular (Tromboplastina)	Receptor celular que inicia la coagulación fisiológica in vivo al unirse y activar al factor VII tras el daño vascular.	No
IV	Calcio (Ca^{2+})	Cofactor iónico indispensable para el ensamblaje de múltiples complejos de coagulación sobre membranas fosfolipídicas.	No
V	Proacelerina (Factor lábil)	Cofactor esencial del complejo protrombinasa (junto con el factor Xa) que acelera masivamente la generación de trombina.	No
VII	Proconvertina (Factor estable)	Se activa al unirse al factor tisular para iniciar la vía extrínseca.	Sí
VIII	Factor antihemofílico A	Cofactor esencial del complejo tenasa intrínseco (junto con el factor IXa). Su deficiencia genética causa la Hemofilia A.	No
IX	Factor Christmas	Serínproteasa que activa al factor X. Su deficiencia causa la Hemofilia B.	Sí
X	Factor Stuart-Prower	Punto de convergencia de las vías intrínseca y extrínseca; enzima clave del complejo protrombinasa.	Sí
XI	Factor XI (Antecedente tromboplástico)	Activado por la trombina, amplifica la generación de más trombina activando al factor IX. Su déficit causa Hemofilia C.	No
XII	Factor Hageman	Inicia la vía intrínseca in vitro (sistema de contacto). Importante para pruebas de laboratorio, pero su déficit no causa sangrado clínico.	No
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Transglutaminasa que crea enlaces covalentes cruzados en la red de fibrina, haciéndola resistente a la degradación mecánica y enzimática.	No

Nota. Adaptado de Hoffman & Monroe (2021); Versteeg et al. (2023); Connors & Levy (2020). La vitamina K es esencial para la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX, X y de las proteínas anticoagulantes C, S y Z, permitiendo su unión a iones calcio y fosfolípidos de membrana.

El factor tisular (factor III), una proteína transmembrana expresada en células subendoteliales como fibroblastos y células musculares lisas, actúa como el iniciador fisiológico de la coagulación tras una lesión vascular. Al entrar en contacto con la sangre, se une al factor VII y lo activa (factor VIIa), desencadenando la generación inicial de trombina (Versteeg et al., 2023). La eficacia global de la hemostasia depende, además, de factores sistémicos como el flujo sanguíneo local, la disponibilidad de iones calcio (Ca^{2+}) —indispensables para múltiples pasos de la coagulación— y la adecuada función hepática, dado que el hígado es el principal sitio de síntesis de la mayoría de los factores de coagulación (Versteeg et al., 2023; Aird, 2020).

6.2. Cascada de Coagulación y Papel de la Vitamina K

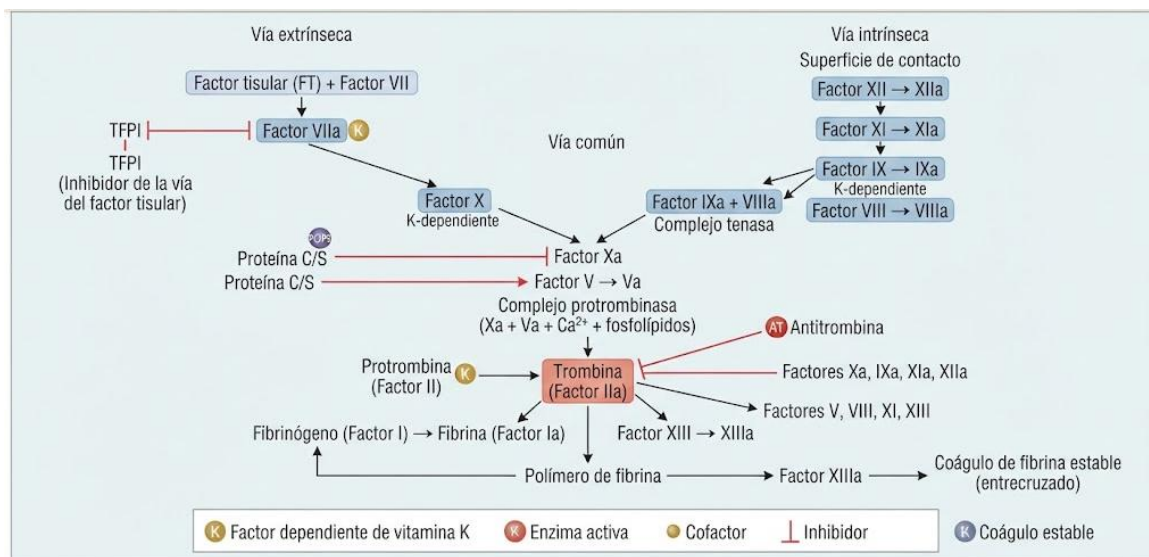
La cascada de coagulación es una serie de reacciones enzimáticas secuenciales en las que factores de coagulación inactivos (zimógenos) se convierten en enzimas activas (serina proteasas) mediante proteólisis limitada. Este proceso amplifica la señal inicial desencadenada por la lesión vascular, generando una cantidad masiva de trombina que convierte el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, la cual estabiliza el tapón plaquetario. La cascada se organiza clásicamente en tres vías interconectadas: intrínseca, extrínseca y común, aunque el modelo celular actual enfatiza la interacción entre estas vías y las superficies celulares activadas (Hoffman & Monroe, 2021; Versteeg et al., 2023).

La vitamina K desempeña un papel fundamental en este proceso, ya que es un cofactor esencial para la γ -carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de las proteínas anticoagulantes C, S y Z. Esta modificación postraduccional confiere a estos factores la capacidad de unirse a iones calcio (Ca^{2+}) y a superficies fosfolipídicas, lo que es indispensable para su correcto ensamblaje en los complejos enzimáticos de la coagulación (Stafford, 2021; Shearer & Okano, 2020).

La Figura 24 ilustra la cascada de coagulación, mostrando las vías intrínseca, extrínseca y común, los complejos enzimáticos clave (tenasa y protrombinasa), y los puntos de acción de la vitamina K y los inhibidores naturales.

Figura 24

Cascada de coagulación: vías intrínseca, extrínseca y común



Nota. La cascada de coagulación es una serie de reacciones enzimáticas en las que los factores inactivos (zimógenos) se convierten en enzimas activas (serina proteasas). La vía extrínseca es la principal iniciadora fisiológica (factor tisular expuesto tras daño vascular). La vía intrínseca amplifica la señal. Ambas convergen en la activación del factor X (vía común). Los factores II, VII, IX y X son dependientes de vitamina K para su γ -carboxilación, lo que permite su unión a Ca²⁺ y fosfolípidos. La trombina es la enzima central: convierte fibrinógeno en fibrina, activa factores V, VIII, XI, XIII y potencia la activación plaquetaria. Los inhibidores naturales (antitrombina, proteína C/S, TFPI) limitan la extensión del coágulo. Adaptado de Hoffman & Monroe (2021); Versteeg et al. (2023); Connors & Levy (2020).

6.2.1. Vía intrínseca, vía extrínseca y vía común

Respecto al desarrollo se considera:

- **Vía extrínseca (iniciación):** La coagulación fisiológica se inicia con la exposición del factor tisular (FT, factor III), una proteína transmembrana expresada en células subendoteliales (fibroblastos, células musculares lisas) que normalmente no está en contacto con la sangre. Tras una lesión vascular, el FT se expone y se une al factor VII circulante, activándolo a factor VIIa. El complejo FT-VIIa, en presencia de calcio y fosfolípidos, activa directamente al factor X (iniciando la vía común) y también al factor IX (conectando con la vía intrínseca) (Versteeg et al., 2023). Esta vía es extremadamente rápida y constituye el principal mecanismo de inicio de la coagulación in vivo.

- **Vía intrínseca (amplificación):** La vía intrínseca se activa cuando el factor XII (factor Hageman) entra en contacto con superficies cargadas negativamente (como el colágeno expuesto o la superficie de las plaquetas activadas). El factor XIIa activa al factor XI, que a su vez activa al factor IX. El factor IXa, junto con su cofactor factor VIIIa (activado por la trombina), calcio y fosfolípidos, forma el complejo tenasa intrínseco, que activa eficientemente al factor X (Hoffman & Monroe, 2021). Aunque la vía intrínseca es más lenta en su inicio que la extrínseca, su papel es crucial para la amplificación de la señal de coagulación, especialmente en la fase de propagación.
- **Vía común:** Ambas vías convergen en la activación del factor X a factor Xa. El factor Xa, junto con su cofactor factor Va (activado por la trombina), calcio y fosfolípidos, forma el complejo protrombinasa, que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La trombina es la enzima central de la coagulación: convierte el fibrinógeno (factor I) en fibrina (factor Ia), activa los factores V, VIII, XI y XIII, y potencia la activación plaquetaria (feedback positivo). Finalmente, el factor XIII (activado por la trombina) crea enlaces covalentes cruzados entre las fibras de fibrina, estabilizando el coágulo y haciéndolo resistente a la degradación mecánica y enzimática (Hoffman & Monroe, 2021; Versteeg et al., 2023).

6.2.2. Vitamina K: γ -carboxilación y papel en la coagulación

La vitamina K es un nutriente liposoluble esencial para una modificación postraducciona clave: la γ -carboxilación de residuos de ácido glutámico (Glu) en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, así como en las proteínas anticoagulantes C, S y Z. Esta reacción, catalizada por la enzima γ -glutamil carboxilasa en el hígado, convierte los residuos de glutamato en ácido γ -carboxiglutámico (Gla), generando sitios de alta afinidad para la unión de iones calcio (Ca^{2+}) (Stafford, 2021; Shearer & Okano, 2020).

La unión de calcio permite que estos factores se anclen a las superficies fosfolipídicas de las plaquetas activadas y de otras células, lo que es indispensable para el ensamblaje eficiente de los complejos enzimáticos (tenasa y protrombinasa) y para la generación de trombina.

La Tabla 28 resume los factores vitamina K-dependientes, sus funciones en la coagulación y las consecuencias de su deficiencia.

Tabla 28*Factores Dependientes de Vitamina K: Funciones y Consecuencias de la Deficiencia*

Factor	Función en la coagulación	Consecuencia de la deficiencia
Factor II (Protrombina)	Precursor de la trombina, la enzima central que convierte fibrinógeno en fibrina y activa otros factores.	Prolongación del tiempo de protrombina (TP/INR); riesgo de sangrado (equimosis, hemorragias).
Factor VII	Inicia la vía extrínseca al unirse al factor tisular; activa al factor X.	Prolongación selectiva del TP (INR elevado); mayor riesgo de sangrado en la deficiencia severa.
Factor IX	Componente del complejo tenasa intrínseco; activa al factor X junto con el factor VIIIa.	Hemofilia B (deficiencia congénita); prolongación del aPTT; sangrado articular y muscular.
Factor X	Punto de convergencia de las vías intrínseca y extrínseca; forma el complejo protrombinasa con el factor Va.	Prolongación del TP y del aPTT; diátesis hemorrágica grave (similar a la deficiencia de protrombina).
Proteína C	Anticoagulante: inactiva los factores Va y VIIIa cuando es activada por la trombina-trombomodulina.	Trombofilia (riesgo aumentado de trombosis venosa); en deficiencia homocigota, púrpura fulminante neonatal.
Proteína S	Cofactor de la proteína C activada; potencia la inactivación de factores Va y VIIIa.	Trombofilia (riesgo de trombosis venosa); deficiencia congénita o adquirida (enfermedad hepática, embarazo).
Proteína Z	Cofactor que acelera la inhibición del factor Xa por el inhibidor de la proteína Z (ZPI).	Papel menos definido; su deficiencia se asocia con un mayor riesgo de trombosis en algunos estudios.

Nota. Adaptado de Stafford (2021); Shearer & Okano (2020); Hoffman & Monroe (2021). La γ -carboxilación de estos factores requiere vitamina K como cofactor. Los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol) inhiben el reciclaje de la vitamina K activa, disminuyendo la concentración de factores funcionales y prolongando el TP/INR.

El ciclo de la vitamina K implica su reducción a la forma activa (vitamina K hidroquinona) por la vitamina K epóxido reductasa (VKOR). Durante la γ -carboxilación, la vitamina K hidroquinona se oxida a epóxido de vitamina K, el cual debe ser reciclado a su forma activa por la VKOR para que el proceso continúe. Los antagonistas de la vitamina K (como la warfarina, el acenocumarol y la fenprocumona) inhiben la VKOR, impidiendo el reciclaje de la vitamina K y reduciendo la disponibilidad de factores funcionales (Shearer & Okano, 2020; Stafford, 2021). Este efecto se refleja clínicamente en la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del INR (International Normalized Ratio), que es el principal parámetro de monitorización de la anticoagulación con warfarina.

6.2.3. Etapas secuenciales de la coagulación: iniciación, amplificación y propagación

El modelo celular de la coagulación, propuesto por Hoffman & Monroe (2001) y actualmente aceptado, describe el proceso en tres fases superpuestas:

1. **Iniciación:** Ocurre en las células que expresan factor tisular (células subendoteliales, fibroblastos, monocitos activados). El complejo FT-VIIa activa pequeñas cantidades de factor X y factor IX. El factor Xa generado, junto con el factor Va (activado por trazas de trombina), forma el complejo protrombinasa y genera una cantidad limitada de trombina ("trombina de iniciación"). Esta trombina inicial no es suficiente para formar un coágulo estable, pero es crucial para la siguiente fase (Hoffman & Monroe, 2021).
2. **Amplificación:** La pequeña cantidad de trombina generada en la iniciación actúa sobre las plaquetas activadas (que se han adherido al sitio de la lesión) y sobre los factores de coagulación. La trombina activa las plaquetas (cambio de forma, liberación de gránulos, exposición de fosfatidilserina), activa los factores V y VIII (convirtiéndolos en cofactores activos), y activa el factor XI. Estas reacciones de retroalimentación positiva preparan la superficie plaquetaria para la generación masiva de trombina en la siguiente fase (Versteeg et al., 2023).
3. **Propagación:** Sobre la superficie de las plaquetas activadas, los complejos tenasa (IXa-VIIIa) y protrombinasa (Xa-Va) se ensamblan de manera altamente eficiente. El complejo tenasa genera grandes cantidades de factor Xa, que se asocia inmediatamente con el factor Va en el complejo protrombinasa, generando una "explosión de trombina" (trombina de propagación). Esta trombina masiva convierte el fibrinógeno en fibrina, activa el factor XIII (que estabiliza el coágulo con enlaces cruzados) y potencia aún más la activación plaquetaria, consolidando el tapón hemostático definitivo (Hoffman & Monroe, 2021).

6.2.4. Aplicación clínica: antagonistas de la vitamina K y monitorización del INR

La warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, fenprocumona) son anticoagulantes orales ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas (fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, prótesis valvulares mecánicas). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la VKOR, lo que reduce

la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S, produciendo un estado hipocoagulable (Shearer & Okano, 2020; Stafford, 2021).

La monitorización de la anticoagulación con warfarina se realiza mediante el INR (International Normalized Ratio), que estandariza el tiempo de protrombina (TP) para permitir la comparación entre laboratorios. El INR objetivo varía según la indicación clínica: generalmente entre 2.0 y 3.0 para fibrilación auricular y trombosis venosa, y entre 2.5 y 3.5 para prótesis valvulares mecánicas. Un INR elevado (>4.0 - 5.0) se asocia con un mayor riesgo de hemorragia, mientras que un INR bajo (<2.0) indica un riesgo de trombosis (Connors & Levy, 2020; Versteeg et al., 2023).

El inicio de la anticoagulación con warfarina requiere una superposición con heparina (o heparina de bajo peso molecular) durante los primeros días, porque la warfarina inicialmente reduce los niveles de la proteína C anticoagulante (de vida media más corta) antes de afectar a los factores procoagulantes, lo que puede inducir un estado protrombótico transitorio (necrosis cutánea por warfarina en pacientes con deficiencia de proteína C). La educación del paciente sobre las interacciones medicamentosas y dietéticas (alimentos ricos en vitamina K, como vegetales de hoja verde) es esencial para mantener un INR estable (Stafford, 2021).

6.3. Regulación de la Coagulación: Inhibidores Naturales

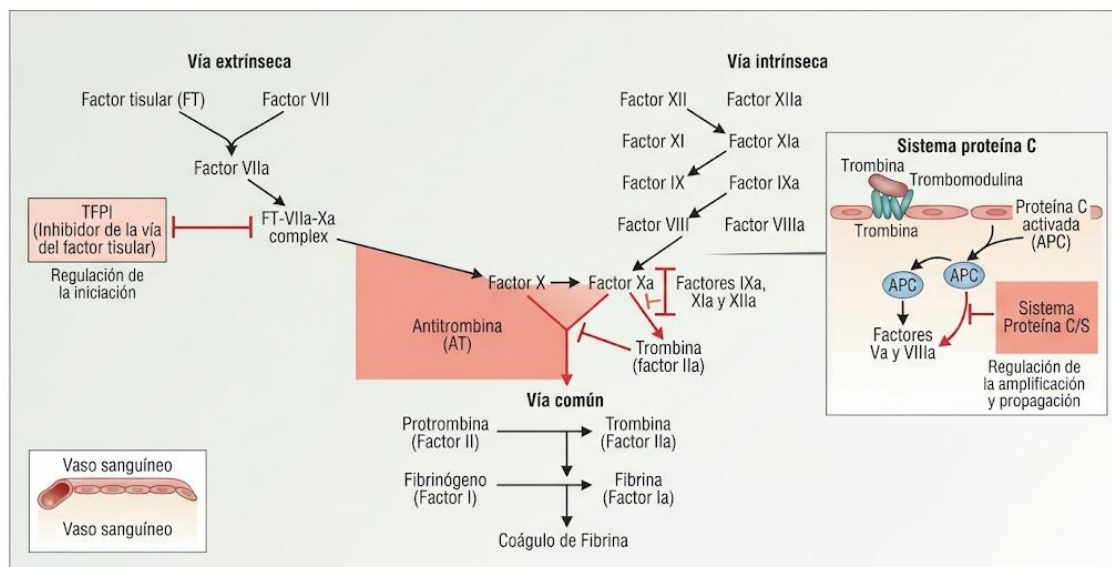
Un sistema de coagulación eficiente y seguro requiere mecanismos inhibidores potentes y finamente regulados, ya que una activación descontrolada podría conducir a trombosis generalizada ante estímulos mínimos. Por ello, el organismo cuenta con múltiples sistemas anticoagulantes naturales que limitan la extensión del coágulo y mantienen la fluidez sanguínea en condiciones normales (Versteeg et al., 2023; Franchi & Mannucci, 2020).

Estos inhibidores actúan en diferentes niveles de la cascada de coagulación, desde la inhibición de la iniciación (TFPI) hasta la neutralización de las serina proteasas activas (antitrombina) y la inactivación de cofactores esenciales (proteína C/S). El equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes es fundamental para la homeostasis vascular; las alteraciones en este equilibrio pueden dar lugar a estados de hipercoagulabilidad (trombofilias) o, por el contrario, a diátesis hemorrágicas (Rosendaal, 2019; Franchi & Mannucci, 2020).

La Figura 25 ilustra los puntos de acción de los principales inhibidores naturales sobre la cascada de coagulación, mostrando cómo antitrombina, proteína C/S y TFPI limitan la generación de trombina y la formación de fibrina.

Figura 25

Inhibidores naturales de la coagulación: puntos de acción



Nota. Los inhibidores naturales actúan en diferentes niveles de la cascada de coagulación para prevenir la formación inapropiada de trombos. La antitrombina es el inhibidor más importante de las serina proteasas de la coagulación, y su actividad es potenciada por la heparina. El sistema proteína C/S es crucial para la regulación de la fase de amplificación. La deficiencia de estos inhibidores (genética o adquirida) se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa (trombofilias). Adaptado de Versteeg et al. (2023); Franchi & Mannucci (2020); Esmon (2020).

6.3.1. Antitrombina (antiguamente antitrombina III)

La antitrombina (AT), antiguamente denominada antitrombina III, es una serpina (inhibidor de serina proteasas) plasmática fundamental que constituye el principal inhibidor de la coagulación. Es sintetizada en el hígado y circula en el plasma en concentraciones relativamente altas (aproximadamente 150 µg/mL). Su función es inhibir directamente a las serina proteasas de la cascada de coagulación, especialmente a la trombina (factor IIa) y al factor Xa, y en menor medida a los factores IXa, XIa y XIIa (Franchi & Mannucci, 2020).

El mecanismo de acción de la antitrombina implica la formación de un complejo covalente estable con la serina proteasa, bloqueando su sitio activo e impidiendo su interacción con el sustrato. La velocidad de esta reacción es relativamente lenta en ausencia de cofactores, pero se

acelera drásticamente (hasta 1,000-10,000 veces) en presencia de heparina o heparán sulfato, glucosaminoglucanos presentes en el endotelio vascular y en los gránulos de los mastocitos. La heparina se une a la antitrombina mediante un pentasacárido específico, induciendo un cambio conformacional que expone el sitio activo de la serpina y aumenta su afinidad por las proteasas diana (Franchi & Mannucci, 2020; Versteeg et al., 2023).

La importancia clínica de la antitrombina se evidencia en los pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina (prevalencia de aproximadamente 1 entre 500-5,000 individuos), que presentan un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (trombofilia). La deficiencia puede ser de tipo I (disminución de la concentración de AT) o de tipo II (disminución de la actividad funcional de AT).

El diagnóstico se realiza mediante la medición de la actividad funcional de antitrombina y de su concentración antigénica. El tratamiento de la trombosis aguda en estos pacientes requiere la administración de concentrados de antitrombina junto con heparina, ya que la heparina sola puede ser menos eficaz en presencia de niveles bajos de AT (Franchi & Mannucci, 2020).

Aplicación Clínica Directa: Heparina y Anticoagulación

El conocimiento de la interacción entre heparina y antitrombina es la base del uso clínico de las heparinas como anticoagulantes. La heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) potencian la actividad de la antitrombina, acelerando la inactivación de la trombina y del factor Xa. La HNF es un polímero de glucosaminoglucanos de peso molecular variable (3,000-30,000 Da) que potencia tanto la inhibición de la trombina como del factor Xa (requiere una cadena de al menos 18 sacáridos para unir simultáneamente AT y trombina). Las HBPM (como enoxaparina, dalteparina, tinzaparina) tienen un peso molecular promedio menor (4,000-6,000 Da) y potencian principalmente la inhibición del factor Xa (requiere solo el pentasacárido de unión a AT), con menor efecto sobre la trombina, lo que se traduce en un perfil farmacocinético más predecible y menor riesgo de sangrado (Franchi & Mannucci, 2020; Versteeg et al., 2023).

6.3.2. Sistema de la proteína C y la proteína S

El sistema de la proteína C y la proteína S constituye otro mecanismo esencial de regulación de la coagulación, que actúa limitando la fase de amplificación al inactivar los cofactores factor Va y factor VIIIa (Esmon, 2020). La proteína C es una proteína plasmática vitamina K-dependiente, sintetizada en el hígado, que circula como un zimógeno inactivo. Su activación ocurre en la superficie del endotelio sano, donde la trombina se une a la trombomodulina, una proteína de membrana expresada en las células endoteliales. Este

complejo trombina-trombomodulina cambia la especificidad funcional de la trombina de procoagulante a anticoagulante, activando la proteína C a proteína C activada (APC) (Esmon, 2020).

La proteína C activada (APC) , junto con su cofactor proteína S (también vitamina K-dependiente), inactiva proteolíticamente los factores Va y VIIIa (los cofactores de los complejos protrombinasa y tenasa, respectivamente), interrumpiendo así la fase de amplificación de la coagulación y limitando la generación de trombina. La proteína S actúa como un cofactor no enzimático que facilita la unión de APC a las superficies fosfolipídicas (Esmon, 2020).

La importancia clínica de este sistema se evidencia en varias condiciones:

- Deficiencia hereditaria de proteína C o proteína S: Se asocia con un riesgo aumentado de trombosis venosa (trombofilia). Los homocigotos para la deficiencia de proteína C pueden presentar púrpura fulminante neonatal, una condición grave caracterizada por trombosis cutánea extensa y coagulación intravascular diseminada (Rosendaal, 2019).
- Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden): Es la trombofilia hereditaria más común en la población caucásica (prevalencia de 3-8%). Consiste en una mutación puntual en el gen del factor V (G1691A, mutación Arg506Gln) que hace que el factor V sea resistente a la inactivación por APC. El factor V mutado (Factor V Leiden) persiste más tiempo en su forma activa (Va), lo que permite una mayor generación de trombina y un aumento del riesgo de trombosis venosa (3-7 veces mayor en heterocigotos y 50-80 veces mayor en homocigotos) (Rosendaal, 2019).
- Uso de anticonceptivos orales: Los estrógenos pueden reducir los niveles de proteína S, aumentando el riesgo de trombosis en mujeres portadoras de Factor V Leiden u otras trombofilias.

6.3.3. Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)

El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es una proteína de membrana (también presente en forma soluble en plasma) que regula de forma temprana la coagulación al bloquear el complejo factor tisular-factor VIIa-factor Xa. El TFPI tiene tres dominios tipo Kunitz: el primer dominio se une al factor VIIa, el segundo al factor Xa, y el tercero (con carga positiva) se une a las superficies fosfolipídicas y al proteoglicano de membrana (Versteeg et al., 2023). Cuando se

forma el complejo FT-VIIa y se genera factor Xa, el TFPI se une al factor Xa formado y luego al complejo FT-VIIa, inactivándolo y limitando la generación inicial de trombina. La deficiencia de TFPI se ha asociado con estados protrombóticos, aunque su papel en la trombosis clínica es menos definido que el de la antitrombina y la proteína C/S (Versteeg et al., 2023).

6.3.4. Otros inhibidores plasmáticos y mecanismos físicos

Además de los inhibidores específicos descritos, existen otros mecanismos que contribuyen a la regulación de la coagulación:

- α_2 -macroglobulina: Una antiproteasa plasmática general que neutraliza diversas proteasas circulantes (incluyendo trombina, plasmina y calicreína) mediante un mecanismo de "trampa" que envuelve a la proteasa y la inactiva por impedimento estérico. Tiene un papel menor en la regulación fisiológica en comparación con la antitrombina (Franchi & Mannucci, 2020).
- α_1 -antitripsina: Inhibe principalmente a la elastasa de neutrófilos, pero también puede inhibir algunas serina proteasas de la coagulación en menor medida (Versteeg et al., 2023).
- Propiedades del endotelio intacto: El endotelio adyacente a la lesión continúa liberando mediadores antitrombóticos como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂), que mantienen a las plaquetas en estado inactivo y previenen la extensión del coágulo más allá del sitio de la herida (Aird, 2020).
- Flujo sanguíneo y dilución: El flujo sanguíneo continuo diluye los factores activados y reduce su concentración local, limitando la propagación del coágulo (Versteeg et al., 2023).
- Antitrombina I (efecto de la fibrina): La propia red de fibrina puede secuestrar trombina (fenómeno de "antitrombina I"), conteniendo la expansión del coágulo dentro del sitio lesionado (Franchi & Mannucci, 2020).

La Tabla 29 resume los inhibidores naturales de la coagulación, sus mecanismos de acción, las dianas moleculares y las condiciones clínicas asociadas a su deficiencia.

Tabla 29

Inhibidores Naturales de la Coagulación: Mecanismos y Relevancia Clínica

Inhibidor	Mecanismo de acción	Diana principal	Deficiencia / Alteración asociada	Riesgo clínico
Antitrombina (AT)	Serpina; forma complejo covalente con serina proteasas; potenciada por heparina.	Trombina (IIa), factor Xa (y IXa, XIa, XIIa en menor grado).	Deficiencia hereditaria (tipo I o II).	Trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP); trombofilia severa.
Proteína C	Zimógeno vitamina K-dependiente; activada por trombina-trombomodulina → APC. Inactiva factores Va y VIIIa.	Factor Va, factor VIIIa (cofactores de la coagulación).	Deficiencia hereditaria; mutación homocigota → púrpura fulminante neonatal.	Trombosis venosa, trombofilia; resistencia a APC (Factor V Leiden).
Proteína S	Cofactor no enzimático de la proteína C activada (APC); potencia la inactivación de Va y VIIIa.	Factor Va, factor VIIIa (cofactores).	Deficiencia hereditaria; reducción por anticonceptivos orales, embarazo, enfermedad hepática.	Trombosis venosa; trombofilia de herencia autosómica dominante.
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular; bloquea el complejo FT-VIIIa-Xa.	Complejo FT-VIIIa-Xa (iniciación de la coagulación).	Deficiencia adquirida (enfermedades hepáticas, sepsis) o genética rara.	Aumento del riesgo de trombosis (papel menos definido).
α_2 -macroglobulina	Antiproteasa general que atrapa proteasas por impedimento estérico.	Trombina, plasmina, calicreína, elastasa.	No asociada a trombofilia clínica significativa.	Papel secundario en la regulación hemostática.
Factor V Leiden (resistencia a APC)	Mutación (Arg506Gln) que hace al factor V resistente a la inactivación por APC.	Factor Va (permanece activo por más tiempo).	Mutación heterocigota (3-8% en caucásicos) u homocigota.	Riesgo 3-7× mayor en heterocigotos; 50-80× mayor en homocigotos para TVP/EP.

Nota. Adaptado de Franchi & Mannucci (2020); Esmon (2020); Rosendaal (2019); Versteeg et al. (2023). La antitrombina, la proteína C y la proteína S son los inhibidores más importantes clínicamente. La deficiencia de estos inhibidores (genética o adquirida) se asocia con trombofilias, aumentando el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TVP, EP). El Factor V Leiden es la trombofilia hereditaria más común en la población caucásica.

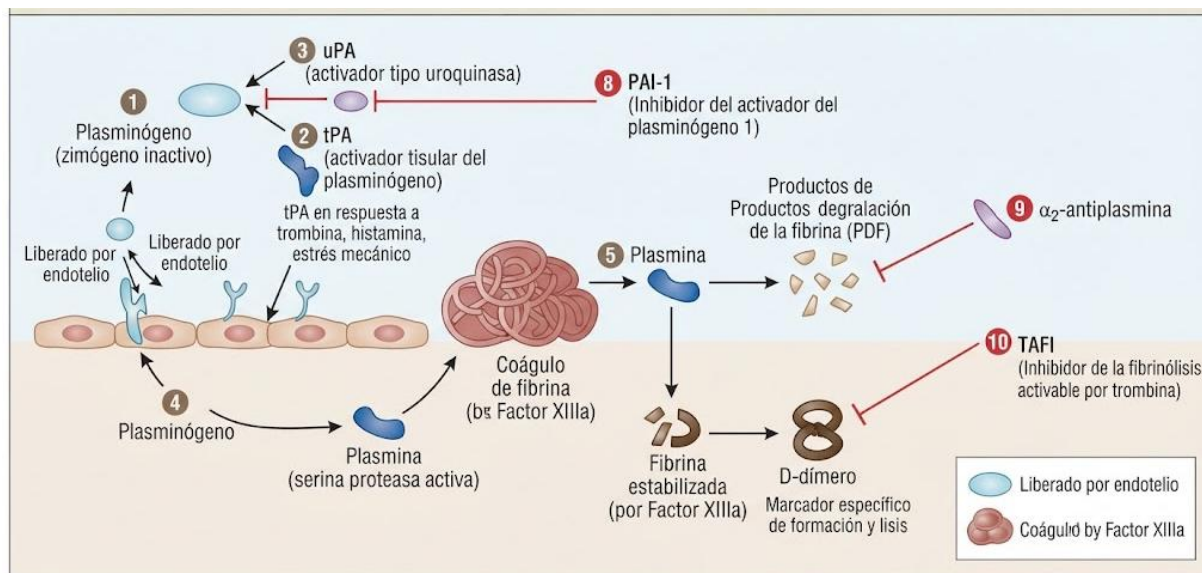
6.4. Fibrinólisis: Degradación del Coágulo

La fibrinólisis es el sistema enzimático encargado de la degradación y eliminación del coágulo de fibrina una vez que el vaso sanguíneo ha sido reparado y la hemostasia ya no es necesaria. Este proceso es esencial para restaurar la permeabilidad vascular y prevenir la oclusión intravascular persistente tras la cicatrización (Franchi & Mannucci, 2020; Versteeg et al., 2023). Al igual que la coagulación, la fibrinólisis está estrictamente regulada para evitar una degradación prematura del coágulo y la reaparición del sangrado. El equilibrio entre la formación del coágulo (coagulación) y su disolución (fibrinólisis) es fundamental para la homeostasis vascular; las alteraciones en este equilibrio pueden dar lugar a sangrado (hiperfibrinólisis) o trombosis (hipofibrinólisis).

La Figura 26 ilustra el sistema de la fibrinólisis, mostrando la conversión del plasminógeno en plasmina mediada por el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador tipo uroquinasa (uPA), la degradación de la fibrina en productos de degradación (incluyendo el D-dímero), y los puntos de inhibición por PAI-1 y α_2 -antiplasmina.

Figura 26

Sistema de la fibrinólisis: activación, degradación de fibrina e inhibición



Nota. La fibrinólisis fisiológica ocurre de manera altamente localizada sobre la superficie del coágulo de fibrina. El tPA es liberado por las células endoteliales en respuesta a la trombina, la histamina o el estrés mecánico. La plasmina generada degrada la fibrina en fragmentos solubles (PDF). El D-dímero se genera únicamente cuando la fibrina ha sido previamente estabilizada por

el factor XIIIa antes de su degradación, por lo que es un marcador específico de formación y lisis de fibrina. Los inhibidores (PAI-1, α_2 -antiplasmina, TAFI) aseguran que la fibrinólisis no se extienda más allá del sitio de la lesión. Adaptado de Cesarman & Hajjar (2021); Franchi & Mannucci (2020); Versteeg et al. (2023).

6.4.1. El sistema plasminógeno-plasmina

El componente central del sistema fibrinolítico es el plasminógeno, una proenzima inactiva (zimógeno) sintetizada en el hígado que circula en el plasma en concentraciones relativamente altas. El plasminógeno tiene una afinidad específica por la fibrina, incorporándose a la red del coágulo durante su formación. Esta unión es mediada por los sitios de unión a lisina (kringle domains) del plasminógeno, que se fijan a los residuos de lisina expuestos en la fibrina (Cesarman & Hajjar, 2021).

Cuando es activado por proteasas específicas, principalmente el activador tisular del plasminógeno (tPA) liberado por el endotelio, o el activador tipo uroquinasa (uPA), el plasminógeno se convierte en plasmina, una enzima proteolítica altamente activa de la familia de las serina proteasas. La plasmina actúa degradando la fibrina insoluble en fragmentos solubles conocidos como productos de degradación de la fibrina (PDF), lo que permite la disolución progresiva del coágulo y la restauración del flujo sanguíneo. La plasmina también puede degradar otras proteínas de la matriz extracelular (como fibronectina, laminina y proteoglicanos), lo que es relevante en procesos de remodelación tisular y migración celular (Cesarman & Hajjar, 2021).

6.4.2. Activadores del plasminógeno: tPA y uPA

Se consideran los siguientes:

- Activador tisular del plasminógeno (tPA): Es el principal activador fisiológico de la fibrinólisis. Es una serina proteasa de 70 kDa sintetizada y secretada por las células endoteliales vasculares. Su liberación es estimulada por la trombina, la histamina, el estrés mecánico (flujo sanguíneo turbulento), la bradicinina y los glucocorticoides. El tPA presenta una alta afinidad por la fibrina: su unión a la fibrina no solo concentra el sistema en el sitio de acción, sino que incrementa significativamente su eficiencia catalítica sobre el plasminógeno (hasta 100-400 veces), generando plasmina de forma focalizada y regulada (Cesarman & Hajjar, 2021; Versteeg et al., 2023).

- Activador tipo uroquinasa (uPA): Es otra serina proteasa que activa el plasminógeno, pero su papel en la fibrinólisis intravascular es menos relevante que el del tPA. El uPA está más implicado en procesos de remodelación tisular, migración celular y angiogénesis (Cesarman & Hajjar, 2021).

6.4.3. Productos de degradación de la fibrina y D-dímero

La plasmina degrada la fibrina en múltiples fragmentos, generando una variedad de productos de degradación de la fibrina (PDF), incluyendo fragmentos X, Y, D y E. El fragmento más importante desde el punto de vista clínico es el D-dímero, un dímero de dos fragmentos D unidos covalentemente por enlaces cruzados catalizados por el factor XIIIa (Franchi & Mannucci, 2020; Adam et al., 2020).

El D-dímero es un marcador específico de la formación y posterior lisis de fibrina estabilizada por factor XIIIa. Su presencia en el plasma indica que se ha formado un coágulo de fibrina (cruzado por factor XIIIa) y que el sistema fibrinolítico ha iniciado su degradación. Por esta razón, la medición del D-dímero constituye una herramienta diagnóstica de gran utilidad en la práctica clínica (Adam et al., 2020):

- Alto valor predictivo negativo: Un resultado negativo de D-dímero (generalmente <0.5 $\mu\text{g/mL}$) tiene un alto valor predictivo negativo (99%) para descartar trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) en pacientes con baja probabilidad clínica pre-test (según los criterios de Wells). Esto significa que un D-dímero negativo prácticamente excluye la presencia de un tromboembolismo venoso agudo, evitando la necesidad de pruebas de imagen invasivas (Adam et al., 2020).
- Inespecificidad de la elevación: Un D-dímero positivo es inespecífico y puede elevarse en múltiples condiciones que cursan con activación del sistema hemostático: infecciones graves, sepsis, procesos inflamatorios sistémicos, neoplasias, embarazo, traumatismos, período posquirúrgico, insuficiencia renal, enfermedad hepática avanzada, coagulación intravascular diseminada (CID) y en pacientes ancianos (Adam et al., 2020). Por lo tanto, un D-dímero elevado siempre debe interpretarse en el contexto clínico del paciente y confirmarse con pruebas de imagen en casos de alta sospecha.

6.4.4. Inhibición de la fibrinólisis: PAI-1, α_2 -antiplasmina y TAFI

Al igual que la coagulación, la fibrinólisis está estrictamente regulada por inhibidores específicos que previenen una degradación excesiva del coágulo y la aparición de sangrado (Cesarman & Hajjar, 2021; Versteeg et al., 2023).

- Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1): Es el principal inhibidor del tPA y del uPA. Es una serpina (inhibidor de serina proteasas) sintetizada por las células endoteliales, los hepatocitos y los adipocitos. El PAI-1 se une al tPA y al uPA formando complejos inactivos, limitando así la generación de plasmina. Los niveles de PAI-1 están regulados por diversos factores: la insulina y la leptina aumentan su expresión, mientras que el ejercicio físico y el ácido retinoico la disminuyen. La elevación de PAI-1 es un factor de riesgo para la trombosis y se ha asociado con la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (Cesarman & Hajjar, 2021; Versteeg et al., 2023).
- α_2 -antiplasmina: Es una serina proteasa inhibitoria que constituye el principal inhibidor de la plasmina libre en el plasma. Su acción es extremadamente rápida: inactiva la plasmina en milisegundos tras su liberación al torrente circulatorio. La α_2 -antiplasmina no inactiva eficazmente la plasmina que está unida a la fibrina (plasmina "protegida"), lo que permite que la fibrinólisis ocurra específicamente en el sitio del coágulo sin que la plasmina degrade proteínas plasmáticas circulantes. La deficiencia hereditaria de α_2 -antiplasmina se asocia con un trastorno hemorrágico (por fibrinólisis excesiva) (Cesarman & Hajjar, 2021).
- Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI): El TAFI es una carboxipeptidasa que es activada por la trombina (en presencia de trombomodulina). El TAFI activo (TAFIa) elimina los residuos de lisina de los extremos de las fibras de fibrina, que son los sitios de unión del plasminógeno. Al reducir la unión del plasminógeno a la fibrina, el TAFIa disminuye la eficiencia de la fibrinólisis, estabilizando el coágulo durante las fases iniciales de la reparación tisular (Cesarman & Hajjar, 2021).

6.4.5. Mecanismo de activación localizada de la fibrinólisis

La activación fisiológica de la fibrinólisis ocurre de manera altamente localizada sobre la superficie del coágulo de fibrina, lo que constituye un principio clave de seguridad biológica del

sistema hemostático (Versteeg et al., 2023; Cesarman & Hajjar, 2021). Esta localización espacial permite que la plasmina se genere y actúe exclusivamente en el sitio donde el coágulo debe ser degradado, evitando la proteólisis sistémica del fibrinógeno circulante y de otras proteínas plasmáticas, lo que de otro modo conduciría a hemorragias graves.

El tPA liberado por el endotelio presenta una alta afinidad por la fibrina. Esta unión no solo concentra el sistema en el sitio de acción, sino que incrementa de manera significativa la eficiencia catalítica del tPA sobre el plasminógeno cuando ambos están fijados a la red de fibrina, potenciando la generación de plasmina de forma focalizada y regulada. La plasmina generada en la superficie de la fibrina está "protegida" de la acción de la α_2 -antiplasmina circulante, lo que permite la degradación efectiva del coágulo sin afectar a la plasmina que pudiera escapar a la circulación (Cesarman & Hajjar, 2021; Versteeg et al., 2023).

6.4.6. Agentes trombolíticos y aplicaciones clínicas

En la práctica clínica, los agentes trombolíticos (también llamados fibrinolíticos) se utilizan para disolver trombos patológicos en situaciones de emergencia. Estos fármacos son análogos recombinantes o derivados del tPA (o de la uroquinasa) que administrados por vía intravenosa (o intraarterial) activan el plasminógeno circulante, generando plasmina que degrada la fibrina del trombo. Los principales agentes trombolíticos son:

- Estreptoquinasa: Una proteína bacteriana que forma complejo con el plasminógeno, activándolo. Tiene un perfil de mayor riesgo hemorrágico y es antigénica (puede causar reacciones alérgicas).
- Activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA, alteplasa): Es el agente trombolítico más utilizado. Tiene mayor afinidad por la fibrina que la estreptoquinasa, lo que le confiere una mayor especificidad para el trombo (fibrino-específico). Se utiliza en el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular isquémico (ACV) agudo (dentro de las primeras 4.5 horas) y la embolia pulmonar masiva (Versteeg et al., 2023; Cesarman & Hajjar, 2021).
- Tenecteplase (TNK-tPA): Un derivado recombinante del tPA con una vida media más prolongada y mayor afinidad por la fibrina, que permite su administración en bolo en el IAM.

- Uroquinasa: Una serina proteasa aislada de orina humana o producida por recombinación, que activa directamente el plasminógeno.
- Reteplasa: Un derivado recombinante del tPA con vida media más larga, administrado en dos bolos en el IAM.

La Tabla 30 resume los principales agentes trombolíticos, sus mecanismos de acción, vías de administración y las indicaciones clínicas más relevantes, facilitando la correlación entre la farmacología y la práctica clínica.

Tabla 30

Agentes Trombolíticos: Mecanismo, Administración e Indicaciones Clínicas

Agente	Mecanismo de acción	Vía de administración	Indicaciones clínicas principales
Estreptoquinasa	Activa el plasminógeno formando un complejo; no fibrino-específica.	IV (infusión)	IAM (menos utilizado por antigénica), TVP masiva (históricamente).
Alteplasa (rt-PA)	Activa el plasminógeno unido a fibrina; fibrino-específica.	IV (bolo + infusión)	IAM, ACV isquémico agudo (<4.5 h), EP masiva, TVP masiva.
Tenecteplasa (TNK-tPA)	Análogo de tPA con mayor afinidad por fibrina y vida media prolongada.	IV (bolo único)	IAM; en investigación para ACV agudo.
Uroquinasa	Activa directamente el plasminógeno (no requiere fibrina).	IV (infusión)	IAM, EP masiva, TVP masiva (menos utilizado actualmente).
Reteplasa	Derivado recombinante de tPA con vida media más larga.	IV (dos bolos)	IAM (menos utilizado que alteplasa).

Nota. IV = vía intravenosa; IAM = infarto agudo de miocardio; ACV = accidente cerebrovascular; EP = embolia pulmonar; TVP = trombosis venosa profunda. Los agentes trombolíticos se utilizan en situaciones de emergencia y su administración conlleva un riesgo de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, gastrointestinal). Su uso está contraindicado en pacientes con sangrado activo, antecedente de hemorragia intracraneal, hipertensión severa no controlada, cirugía reciente o diátesis hemorrágica. Adaptado de Cesarman & Hajjar (2021); Versteeg et al. (2023); Franchi & Mannucci (2020).

6.5. Integración Clínica: Trastornos Hemorrágicos y Trombóticos

La hemostasia es un sistema dinámico y altamente regulado que mantiene un equilibrio delicado entre la formación de coágulos (hemostasia) y su disolución (fibrinólisis), así como entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes. La ruptura de este equilibrio puede dar lugar a

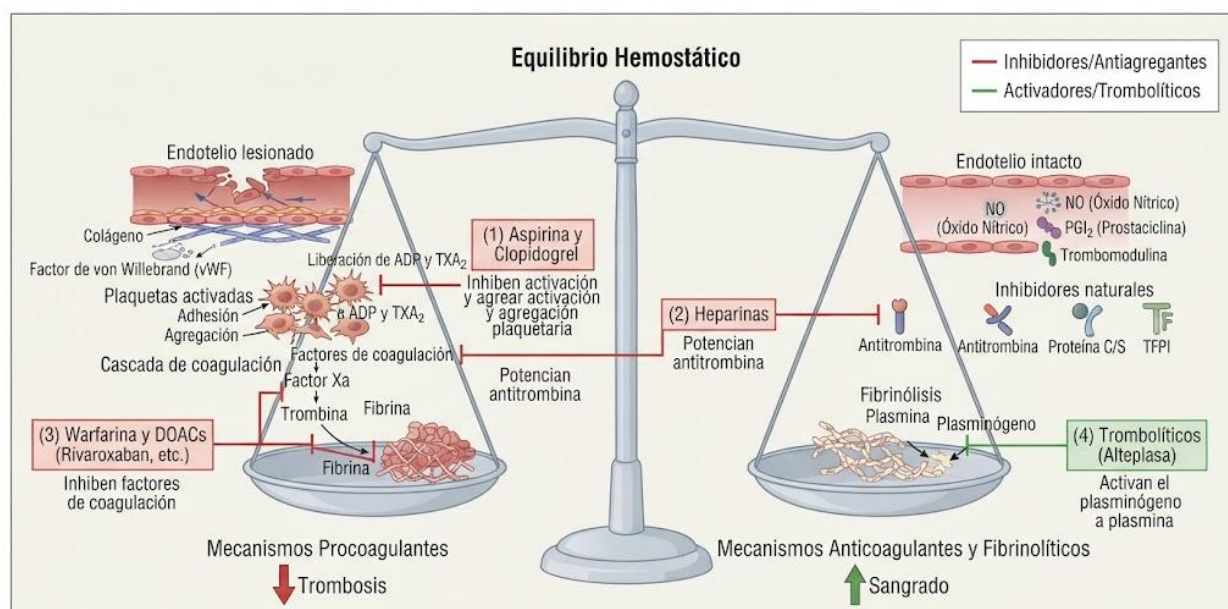
dos grandes categorías de trastornos clínicos: los trastornos hemorrágicos (diátesis hemorrágica), caracterizados por una tendencia al sangrado anormal, y los trastornos trombóticos (trombofilias), caracterizados por una tendencia a la formación inapropiada de trombos (Rosendaal, 2019; Connors & Levy, 2020).

La comprensión integrada de los mecanismos moleculares de la hemostasia —endotelio, plaquetas, factores de coagulación, inhibidores naturales y fibrinólisis— permite al clínico diagnosticar y manejar estas condiciones con precisión, así como utilizar racionalmente los fármacos anticoagulantes, antiagregantes y trombolíticos en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas.

La Figura 27 ilustra el equilibrio hemostático y los puntos de acción de los principales fármacos utilizados en la práctica clínica para modular la coagulación y la fibrinólisis.

Figura 27

Equilibrio hemostático y puntos de acción de fármacos



Nota. La hemostasia normal depende de un equilibrio dinámico entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes/fibrinolíticos. Los fármacos actúan en diferentes puntos de este equilibrio para prevenir o tratar la trombosis (anticoagulantes, antiagregantes) o para disolver trombos ya formados (trombolíticos). El conocimiento de estos puntos de acción es fundamental para el uso racional de estos fármacos en la práctica clínica. Adaptado de Connors & Levy (2020); Versteeg et al. (2023); Franchi & Mannucci (2020).

6.5.1. Trastornos hemorrágicos (diátesis hemorrágica)

Los trastornos hemorrágicos se caracterizan por una tendencia anormal al sangrado, que puede manifestarse como hemorragias cutáneas (petequias, equimosis), sangrado de mucosas (epistaxis, gingivorragia), sangrado articular (hemartrosis), sangrado gastrointestinal o hemorragias intracraneales. Se clasifican según el componente de la hemostasia afectado:

Trastornos de la hemostasia primaria (plaquetas y endotelio):

- Trombocitopenia: Disminución del número de plaquetas ($<150,000/\mu\text{L}$). Puede ser de origen inmune (púrpura trombocitopénica inmune, PTI), por secuestro esplénico (hiperesplenismo), por consumo (CID, trombocitopenia asociada a heparina) o por producción disminuida (médula ósea). Clínicamente se manifiesta por petequias, equimosis, sangrado de mucosas y, en casos graves, sangrado visceral.
- Disfunción plaquetaria: Las plaquetas pueden estar en número normal pero ser funcionalmente defectuosas. Causas: fármacos (aspirina, clopidogrel), uremia (insuficiencia renal crónica), enfermedad de von Willebrand (defecto del factor de von Willebrand que afecta a la adhesión plaquetaria), o trastornos hereditarios de la función plaquetaria (síndrome de Bernard-Soulier, trombostenia de Glanzmann).
- Enfermedad de von Willebrand (EvW): Es el trastorno hemorrágico hereditario más común (prevalencia de 1-2% en la población general). Es causado por una deficiencia o disfunción del factor de von Willebrand (vWF), una proteína que tiene dos funciones: (1) media la adhesión plaquetaria al colágeno subendotelial y (2) actúa como transportador del factor VIII, protegiéndolo de la degradación. La deficiencia de vWF reduce la adhesión plaquetaria (hemostasia primaria) y disminuye los niveles del factor VIII (hemostasia secundaria). Clínicamente, se manifiesta por sangrado mucocutáneo (epistaxis, gingivorragia, sangrado menstrual abundante), equimosis fáciles y sangrado postraumático. El diagnóstico se realiza mediante la medición del antígeno de vWF, la actividad de vWF (unión a colágeno) y la actividad del factor VIII. El tratamiento incluye la desmopresina (DDAVP), que libera vWF desde los depósitos endoteliales, y la administración de concentrados de vWF en casos graves (Ruggeri, 2021).

Trastornos de la hemostasia secundaria (factores de coagulación):

- Hemofilia A: Deficiencia hereditaria del factor VIII (codificado por el gen F8 en el cromosoma X). Es la hemofilia más común (80-85% de los casos) y se hereda de forma recesiva ligada al X, afectando predominantemente a varones. La gravedad depende del nivel de actividad del factor VIII: <1% (grave), 1-5% (moderada), 5-40% (leve). Clínicamente, se manifiesta por hemartrosis (sangrado articular, especialmente en rodillas, codos y tobillos), hematomas profundos, sangrado muscular, hemorragias intracraneales y sangrado postraumático. El diagnóstico se realiza mediante la medición de la actividad del factor VIII y el descarte de la enfermedad de von Willebrand. El tratamiento incluye la administración de factor VIII recombinante o concentrados plasmáticos (en crisis agudas) y la profilaxis regular en pacientes graves para prevenir las hemartrosis y el daño articular crónico (Versteeg et al., 2023; Connors & Levy, 2020).
- Hemofilia B (enfermedad de Christmas): Deficiencia hereditaria del factor IX (codificado por el gen F9 en el cromosoma X). Es menos común que la hemofilia A (15-20% de los casos). El cuadro clínico es indistinguible de la hemofilia A, aunque las hemartrosis pueden ser ligeramente menos frecuentes. El diagnóstico se basa en la medición de la actividad del factor IX. El tratamiento utiliza factor IX recombinante o concentrados plasmáticos, y la profilaxis en pacientes graves (Versteeg et al., 2023).
- Hemofilia C: Deficiencia hereditaria del factor XI (codificado por el gen F11 en el cromosoma 4, herencia autosómica recesiva). Es más frecuente en la población judía Ashkenazi. El sangrado es generalmente más leve que en las hemofilias A y B, y afecta principalmente a mucosas y al sangrado postraumático. No se asocia con hemartrosis espontáneas. El tratamiento incluye la administración de plasma fresco congelado o concentrados de factor XI (Connors & Levy, 2020).
- Deficiencia de vitamina K o de factores dependientes de vitamina K: Puede ser adquirida (malabsorción, colestasis, enfermedad hepática, antagonistas de la vitamina K) o hereditaria (raras deficiencias de factores II, VII, IX, X). Clínicamente, se manifiesta por sangrado mucocutáneo, hemorragias internas y equimosis. El diagnóstico se basa en la prolongación del TP/INR y la aPTT, con corrección tras la administración de vitamina K. El tratamiento incluye la administración de vitamina K (oral o intravenosa) y plasma fresco congelado en casos graves (Shearer & Okano, 2020).

Trastornos mixtos (afectan a múltiples componentes):

- Coagulación intravascular diseminada (CID): Es un trastorno grave y potencialmente mortal caracterizado por una activación descontrolada de la coagulación, que conduce a la formación de trombos microvasculares (consumo de factores de coagulación y plaquetas) y, paradójicamente, a una tendencia hemorrágica por el agotamiento de los factores y el aumento de la fibrinólisis. Es una complicación de la sepsis, los traumatismos graves, las neoplasias, las complicaciones obstétricas (desprendimiento de placenta, embolia de líquido amniótico) y las quemaduras graves. El diagnóstico se basa en la presencia de trombocitopenia, prolongación del TP/INR y aPTT, disminución del fibrinógeno, elevación del D-dímero y presencia de esquizocitos en el frotis sanguíneo. El tratamiento se centra en el manejo de la causa subyacente, la reposición de factores de coagulación (plasma fresco congelado, crioprecipitado) y, en algunos casos, la administración de heparina (Versteeg et al., 2023; Franchi & Mannucci, 2020).

La Tabla 31 resume los principales trastornos hemorrágicos, sus defectos moleculares, los hallazgos de laboratorio característicos y el tratamiento, facilitando la correlación entre la fisiopatología y el manejo clínico.

Tabla 31

Trastornos Hemorrágicos: Defecto, Diagnóstico y Tratamiento

Trastorno	Defecto molecular	Hallazgos de laboratorio	de	Tratamiento
Enfermedad de von Willebrand (EvW)	Deficiencia o disfunción del factor de von Willebrand (vWF).	aPTT prolongado (por bajo FVIII), vWF:Ag ↓, vWF actividad ↓, FVIII ↓.		DDAVP (desmopresina), concentrados de vWF, antifibrinolíticos (ácido tranexámico) en sangrado mucoso.
Hemofilia A	Deficiencia de factor VIII (gen F8, cromosoma X).	aPTT prolongado, TP normal, FVIII ↓ (<1-40%).		Factor VIII recombinante, concentrados de FVIII, profilaxis en casos graves.
Hemofilia B	Deficiencia de factor IX (gen F9, cromosoma X).	aPTT prolongado, TP normal, FIX ↓ (<1-40%).		Factor IX recombinante, concentrados de FIX, profilaxis en casos graves.
Hemofilia C	Deficiencia de factor XI (gen F11, cromosoma 4).	aPTT prolongado (variable), TP normal, FXI ↓.		Plasma fresco congelado, concentrados de FXI (en casos graves).

Deficiencia de vitamina K	Insuficiencia de factores II, VII, IX, X y proteínas C/S.	TP/INR prolongado, aPTT prolongado (por FIX, FX), corrección con vitamina K.	Vitamina K (oral/IV), plasma fresco congelado en casos graves.
Trombocitopenia	Plaquetas <150,000/ μ L (causa variable: inmune, consumo, producción).	Biometría hemática: plaquetas ↓, TP y aPTT normales (si no hay otros defectos).	Según la causa: corticoides, inmunoglobulinas, transfusión de plaquetas, esplenectomía.
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Activación generalizada de la coagulación y fibrinólisis, consumo de factores.	Plaquetas ↓, TP/INR ↑, aPTT ↑, fibrinógeno ↓, D- dímero ↑, esquizocitos (+).	Manejo de causa subyacente, plasma, plaquetas, crioprecipitado, heparina (en algunos casos).

Nota. vWF = factor de von Willebrand; DDAVP = desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina); FVIII = factor VIII; FIX = factor IX; FXI = factor XI; TP = tiempo de protrombina; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado; INR = international normalized ratio. Adaptado de Versteeg et al. (2023); Connors & Levy (2020); Rosendaal (2019).

6.5.2. Trastornos trombóticos (trombofilias)

Los trastornos trombóticos se caracterizan por una tendencia anormal a la formación de trombos (coágulos) en el sistema venoso o arterial, que pueden ocluir vasos sanguíneos y causar isquemia tisular. Se clasifican en trombofilias hereditarias y adquiridas.

Trombofilias hereditarias:

- Factor V Leiden: Es la trombofilia hereditaria más común en la población caucásica (prevalencia 3-8%). Consiste en una mutación (G1691A, Arg506Gln) que hace que el factor V sea resistente a la inactivación por la proteína C activada (APC). El factor V mutado persiste más tiempo en su forma activa, lo que genera una mayor generación de trombina y un aumento del riesgo de trombosis venosa (3-7 veces mayor en heterocigotos y 50-80 veces en homocigotos). El diagnóstico se realiza mediante un test de resistencia a la APC y confirmación genética. El manejo incluye la anticoagulación profiláctica en situaciones de alto riesgo (cirugía, embarazo, inmovilización prolongada) (Rosendaal, 2019).
- Deficiencia de antitrombina: Es la trombofilia hereditaria con mayor riesgo de trombosis (riesgo relativo de 10-20 veces mayor). Se transmite de forma autosómica dominante y puede ser de tipo I (disminución de la concentración) o tipo II (disminución de la actividad

funcional). El diagnóstico se basa en la medición de la actividad funcional de la antitrombina. El manejo incluye la anticoagulación profiláctica y, en casos agudos, la administración de concentrados de antitrombina (Franchi & Mannucci, 2020).

- Deficiencia de proteína C o proteína S: Son trombofilias hereditarias de herencia autosómica dominante, con un riesgo de trombosis de 5-10 veces mayor. El diagnóstico se basa en la medición de la actividad y los niveles antigénicos de proteína C y proteína S. El manejo incluye la anticoagulación profiláctica; se debe evitar el uso de warfarina en la fase inicial del tratamiento de la trombosis aguda en pacientes con deficiencia de proteína C por el riesgo de necrosis cutánea por warfarina (Esmon, 2020).
- Mutación G20210A del gen de la protrombina: Es una mutación en el gen del factor II que aumenta los niveles de protrombina y se asocia con un riesgo 2-3 veces mayor de trombosis venosa (Rosendaal, 2019).

Trombofilias adquiridas:

- Anticoagulante lúpico (síndrome antifosfolípido): Es un estado de hipercoagulabilidad adquirido, mediado por anticuerpos antifosfolípidos que se dirigen contra proteínas de membrana (β 2-glicoproteína I). Afecta tanto al sistema venoso como al arterial, y se asocia con trombosis recurrentes, abortos de repetición, trombocitopenia y livedo reticularis. El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anti- β 2-GPI, anticardiolipina, anticoagulante lúpico) en dos ocasiones separadas por al menos 12 semanas. El tratamiento incluye la anticoagulación con warfarina (INR objetivo 2-3 o 3-4 según el caso) y, en pacientes con alto riesgo, la adición de aspirina (Connors & Levy, 2020).
- Neoplasias: Muchos tumores sólidos (especialmente páncreas, pulmón, colon, estómago) y neoplasias hematológicas (mieloma, leucemia) liberan factor tisular y otras sustancias procoagulantes que activan la coagulación (trombosis asociada a cáncer). El manejo incluye la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular y la suspensión del tratamiento en caso de sangrado (Versteeg et al., 2023).
- Embarazo, anticonceptivos orales y terapia hormonal: Los estrógenos aumentan los niveles de factores de coagulación (II, VII, VIII, IX, X) y disminuyen los niveles de proteína S y

antitrombina, lo que incrementa el riesgo de trombosis venosa. El riesgo es mayor en mujeres portadoras de trombofilias hereditarias (especialmente Factor V Leiden). El manejo incluye la suspensión del estrógeno en caso de trombosis aguda y la anticoagulación profiláctica en mujeres de alto riesgo durante el embarazo (Rosendaal, 2019).

- Inmovilización, cirugía y traumatismos: La inmovilización prolongada (viajes largos, hospitalización, fracturas) y la cirugía mayor (especialmente ortopédica y de cadera) aumentan el riesgo de trombosis venosa, que debe prevenirse con la administración de heparinas de bajo peso molecular, la movilización temprana y la compresión neumática (Versteeg et al., 2023).

6.5.3. Fármacos anticoagulantes, antiagregantes y trombolíticos

El conocimiento de los mecanismos moleculares de la hemostasia ha permitido el desarrollo de una amplia gama de fármacos para la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. La Tabla 32 resume los principales fármacos utilizados en la práctica clínica, sus mecanismos de acción, vías de administración y las principales indicaciones.

Tabla 32

Fármacos Anticoagulantes, Antiagregantes y Trombolíticos

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración	Monitorización	Indicaciones principales
Heparina fraccionada (HNF)	Potencia la antitrombina; inhibe la trombina y factor Xa.	IV (bolo/infusión) o SC.	aPTT (ratio 1.5-2.5× control).	Profilaxis y tratamiento de TVP/EP, IAM, SCASEST, cirugía cardiovascular, puenteo con warfarina.
Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina, dalteparina)	Potencia la antitrombina; inhibe principalmente el factor Xa (efecto anti-Xa).	SC ajustado). (peso)	No requiere monitorización rutinaria (excepto en IRC o embarazo).	Profilaxis de TVP/EP en cirugía, TVP aguda, EP, síndrome coronario agudo.
Warfarina (antagonista de vitamina K)	Inhibe la VKOR, reduciendo la γ -carboxilación de	Oral.	INR (objetivo 2-3 o 2.5-3.5).	FA, TVP/EP, prótesis valvulares mecánicas, trombofilias.

	factores II, VII, IX, X y proteínas C/S.				
DOACs (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)	Inhibidores directos del factor Xa.	Oral.	No requiere monitorización rutinaria.	FA, TVP/EP, profilaxis postquirúrgica (artroplastia), prevención de ictus.	
Dabigatrán	Inhibidor directo de la trombina (factor IIa).	Oral.	No requiere monitorización rutinaria (aPTT en casos específicos).	FA, TVP/EP, profilaxis postquirúrgica.	
Aspirina (ácido acetilsalicílico)	Inhibe irreversiblemente la COX-1 plaquetaria, bloqueando la síntesis de TXA ₂ .	Oral.	No requiere monitorización.	Prevención secundaria de IAM, ACV, enfermedad vascular periférica; profilaxis en FA de bajo riesgo.	
Clopidogrel, ticagrelor, prasugrel	Inhiben el receptor plaquetario P2Y ₁₂ (ADP).	Oral.	No requiere monitorización rutinaria (pruebas de agregación plaquetaria en algunos casos).	Síndrome coronario agudo, stent coronario, prevención de IAM/ACV.	
Alteplasa (rt-PA), tenecteplasa	Activan el plasminógeno a plasmina, degradando la fibrina del trombo.	IV (bolo/infusión).	No requiere monitorización (riesgo de sangrado).	IAM, ACV isquémico agudo (<4.5 h), EP masiva, TVP masiva.	

Nota. IV = intravenosa; SC = subcutánea; HNF = heparina no fraccionada; HBPM = heparinas de bajo peso molecular; DOACs = anticoagulantes orales directos; FA = fibrilación auricular; TVP = trombosis venosa profunda; EP = embolia pulmonar; IAM = infarto agudo de miocardio; ACV = accidente cerebrovascular; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VKOR = vitamina K epóxido reductasa; INR = international normalized ratio; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado. Adaptado de Connors & Levy (2020); Versteeg et al. (2023); Franchi & Mannucci (2020).

6.5.4. Integración fisiopatológica y enfoque terapéutico

La comprensión integrada de los mecanismos moleculares de la hemostasia permite un enfoque racional del diagnóstico y tratamiento de los trastornos hemorrágicos y trombóticos:

- Ante un sangrado (diátesis hemorrágica): El clínico debe evaluar si el defecto está en la hemostasia primaria (plaquetas, vWF) o secundaria (factores de coagulación). La historia clínica (sangrado mucocutáneo vs. hemartrosis) y las pruebas de laboratorio (biometría

hemática, TP/INR, aPTT, vWF, FVIII, FIX) orientan al diagnóstico. El tratamiento se dirige al defecto específico: administración de factor deficiente (hemofilias), DDAVP (EvW), vitamina K (deficiencia de vitamina K) o plasma (CID).

- Ante una trombosis (TVP, EP, ACV, IAM): El clínico debe evaluar el riesgo de trombosis y la necesidad de anticoagulación. La elección del fármaco (heparinas, warfarina, DOACs) depende de la indicación, la vía de administración, la necesidad de monitorización, el perfil de seguridad y las interacciones medicamentosas. Los trombolíticos se reservan para las emergencias (IAM, ACV isquémico, EP masiva) donde el beneficio de la recanalización supera el riesgo de hemorragia.
- Prevención primaria y secundaria: La identificación de trombofilias hereditarias o adquiridas permite la implementación de medidas profilácticas (anticoagulación en situaciones de alto riesgo) para prevenir eventos tromboembólicos recurrentes. La suspensión de factores de riesgo modificables (tabaco, obesidad, anticonceptivos orales, inmovilización) es una medida fundamental en la prevención de la trombosis.

El recorrido que se ha emprendido desde las bases físico-químicas del agua y los electrolitos (Capítulo 1) hasta la complejidad molecular de la hemostasia y la coagulación (Capítulo 6) revela la bioquímica médica como un continuo inseparable. Cada concepto, desde la cinética enzimática y los micronutrientes hasta la estructura de la hemoglobina y la cascada de coagulación, se engrana en un todo coherente que explica la transición entre la salud y la enfermedad. La hemoglobina y el sistema hemostático ejemplifican la integración de los principios bioquímicos: la estructura alostérica de la hemoglobina, su cooperatividad y su regulación por el pH, el 2,3-BPG y los efectos Bohr y Haldane (Capítulos 4 y 5) se basan en los principios de cinética y regulación enzimática (Capítulo 2) y en el equilibrio ácido-base (Capítulo 1).

De manera análoga, la cascada de coagulación (Capítulo 6) integra la vitamina K (Capítulo 3), las proteasas (Capítulo 2) y los mecanismos de regulación fina que protegen la integridad vascular. Este saber integrador no solo dota al profesional de la salud de herramientas diagnósticas y terapéuticas, sino que le permite comprender al paciente como un sistema dinámico donde cada molécula cuenta. La bioquímica médica, lejos de ser una lista aislada de reacciones y fórmulas, es el lenguaje molecular de la vida y la enfermedad, y su dominio es indispensable para la práctica clínica basada en la evidencia y el razonamiento fisiopatológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2020). D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*, 136(8), 847–854. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002918>
- Adrogué, H. J., Tucker, B. M., & Madias, N. E. (2022). Diagnosis and management of hyponatremia: A review. *JAMA*, 328(3), 280–291. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11176>
- Aird, W. C. (2020). The endothelium and haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(8), 1259–1266. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712695>
- Alberts, A. (2025). Vitamin C: A comprehensive review of its role in health. *Molecules*, 30(3), 748. <https://doi.org/10.3390/molecules30030748>
- AlBlooshi, S. (2025). Vitamin K and women's health: A review. *Frontiers in Global Women's Health*. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2025.1590414>
- Aldea, M., Friboulet, L., Apcher, S., Jaulin, F., Mosele, F., Sourisseau, T., Soria, J.-C., Nikolaev, S., & André, F. (2023). Precision medicine in the era of multi-omics: Can the data tsunami guide rational treatment decision? *ESMO Open*, 8(5), 101642. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101642>
- Aletras, G., et al. (2025). Hypochloremia in clinical practice. *Cureus*, 17(4), e78901.
- Alfonzo, A., Soar, J., MacTier, R., Fox, J., Dawborn, J., & colleagues. (2023). Clinical practice guideline: Management of hyperkalaemia in adults. UK Kidney Association.
- American Diabetes Association. (2024). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- American Thoracic Society. (s. f.). Interpretation of arterial blood gases. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/critical-care/clinical-education/abg-interpretation.php>

- Barletta, J. F., Figueroa, B. E., & Asad, Z. U. A. (2023). A systematic approach to understanding acid-base disorders in the critically ill. *The Annals of Pharmacotherapy*, 58(1), 65–75. <https://doi.org/10.1177/10600280231167891>
- Bar-Peled, L., & Kory, N. (2022). Principles and functions of metabolic compartmentalization. *Nature Metabolism*, 4(10), 1232–1244. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00645-2>
- Bell, J. (2023). Clinical enzymology update. *Journal of Laboratory Medicine*, 47(2), 89–104. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0201>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2021). *Biochemistry* (9th ed.). W. H. Freeman.
- Bisswanger, H. (2022). *Enzyme kinetics: Principles and methods* (4th ed.). Wiley-VCH.
- Bonner, R., Bockenhauer, D., & Walsh, S. B. (2025). Renal tubular acidosis: Core curriculum 2025. *American Journal of Kidney Diseases*, 85(5), 715–731. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.002>
- Boxhoorn, L., Voermans, R. P., Bouwense, S. A., Bruno, M. J., Verdonk, R. C., Boermeester, M. A., & van Santvoort, H. C. (2020). Acute pancreatitis. *The Lancet*, 396(10252), 726–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6)
- Burmester, T., & Hankeln, T. (2021). The globin gene family: Structure, function and evolution. *Journal of Experimental Biology*, 224(2), jeb234567. <https://doi.org/10.1242/jeb.234567>
- Camaschella, C. (2021). Iron deficiency. *Blood*, 137(14), 1847–1858. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001785>
- Cesarman-Maus, G., & Hajjar, K. A. (2021). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(2), 155–165. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718975>
- Chen, J. (2025). Clinical fluid therapy: Principles and practice. *Critical Care Medicine*, 53(1), e45–e58.
- Chiabrando, D., Mercurio, S., & Tolosano, E. (2021). Heme synthesis and metabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(9), 594–610. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00378-4>

- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). Thromboinflammation and the coagulation system. *New England Journal of Medicine*, 383(17), 1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905204>
- Cooper, G. M., et al. (2024). Hemoglobin structure and function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(1), 45–62.
- Copeland, R. A. (2021). *Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: A guide for medicinal chemists and pharmacologists* (3rd ed.). Wiley.
- Costanzo, L. S. (2022). *Physiology* (7th ed.). Elsevier.
- D'Alessandro, A., et al. (2021). Red blood cell metabolism and 2,3-BPG regulation. *Blood Reviews*, 45, 100712. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100712>
- Dalamaga, M. (2026). Vitamin D and health outcomes: State-of-the-art review. *Current Nutrition Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13668-026-00748-2>
- Daniyal, M. (2026). Multivitamins and cognitive health in older adults. *Annals of Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002143>
- De Nicola, L., Coluzzi, F., Lagrutta, L., Granata, A., Bover, J., De Carvalho, F., Cupisti, A., & Di Lullo, L. (2023). Recommendations for the management of hyperkalemia in patients receiving renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors. *Internal and Emergency Medicine*, 18, 2345–2358. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03452-7>
- De Pasquale, V., Scarcella, M., & Pavone, L. M. (2022). Molecular mechanisms in lysosomal storage diseases: From pathogenesis to therapeutic strategies. *Biomedicines*, 10(4), 922. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040922>
- Deepika. (2025). Vitamin D: Recent advances, associated factors, and its role. *npj Science of Food*. <https://doi.org/10.1038/s41538-025-00460-5>
- Devlin, T. M. (2017). *Textbook of biochemistry with clinical correlations* (7th ed.). Wiley-Liss.
- Ding, Y., et al. (2024). Iron metabolism and homeostasis: From molecular mechanisms to clinical implications. *Cell Metabolism*, 36(1), 1–18.
- Erlinger, S., et al. (2020). Bilirubin metabolism and its disorders. *Hepatology*, 72(3), 1028–1044.

- Esmon, C. T. (2020). The protein C pathway. *Thrombosis Research*, 190, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.023>
- Esrick, E. B., & Bauer, D. E. (2021). Gene therapy for sickle cell disease: A review. *Blood*, 138(5), 389–401.
- FAO. (2023). *Food energy: Methods of analysis and conversion factors*. Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Fischer, M., & Smith, A. (2023). Structural dynamics in enzyme catalysis: From conformational sampling to catalytic power. *Nature Reviews Chemistry*, 7(3), 180–196. <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00468-1>
- Forget, B. G., & Bunn, H. F. (2021). Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(1), a035451. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035451>
- Franchi, F., & Mannucci, P. M. (2020). Natural anticoagulant pathways. *Blood Reviews*, 41, 100647. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100647>
- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y.-S., Domm, J., Eustace, B. K., Foell, J., de la Fuente, J., Grupp, S., Handgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernytsky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A. M., Locatelli, F., Mapara, M. Y., de Montalembert, M., Rondelli, D., ... Walters, M. C. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Garg, V. (2025). The role of multivitamin and mineral supplements. *PMC*. <https://doi.org/10.1186/s40795-025-00834-2>
- Geers, C., & Gros, G. (2021). Carbon dioxide transport and acid-base balance. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 287, 103628. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103628>
- Gillette, M. A., Jimenez, C. R., & Carr, S. A. (2024). Clinical proteomics: A promise becoming reality. *Molecular & Cellular Proteomics*, 23(2), 100688. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100688>

- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Hammond, D. A., et al. (2020). Anion gap interpretation. *Journal of Critical Care*, 58, 1–8.
- Harris, A. N., & Weiner, I. D. (2023). An update on kidney ammonium transport along the nephron. *Function*, 4(1), zqac062. <https://doi.org/10.1093/function/zqac062>
- Harvard T.H. Chan School of Public Health. (2024). *The Nutrition Source: Vitamins and Minerals*. Harvard University. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamins/>
- He, Z., Liu, Q., Wang, Y., Zhao, B., Zhang, L., Yang, X., & Wang, Z. (2025). The role of endoplasmic reticulum stress in type 2 diabetes mellitus mechanisms and impact on islet function. *PeerJ*, 13, e19192. <https://doi.org/10.7717/peerj.19192>
- Henry, J. B. (2022). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods* (24th ed.). Elsevier.
- Henzler-Wildman, K. A. (2021). Protein dynamics and catalysis: Insights from single-molecule and ensemble methods. *Current Opinion in Structural Biology*, 68, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2020.12.002>
- Hoffman, M., & Monroe, D. M. (2021). Coagulation 201: The cell-based model. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(7), 855–865. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724234>
- Imenez Silva, P. H., Noronha, I. L., & Malnic, G. (2022). Kidney metabolism and acid-base control: Back to the basics. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 474(5), 695–715. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02673-1>
- IUBMB. (2024). *Enzyme nomenclature: Recommendations of the nomenclature committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. <https://iubmb.org/enzyme-nomenclature/>
- Kapitulnik, J., & Ostrow, J. D. (2021). Bilirubin metabolism and transport. *Hepatology Communications*, 5(3), 345–360. <https://doi.org/10.1002/hep4.1622>
- Kassebaum, N. J., et al. (2021). Global burden of sickle cell disease. *The Lancet Haematology*, 8(4), e284–e295.

- Kato, G. J., et al. (2020). Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0207-4>
- KDIGO. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.
- Kennelly, P. J., Botham, K. M., McGuinness, O. P., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2023). *Harper's illustrated biochemistry* (32nd ed.). McGraw Hill.
- Klei, T. R., et al. (2020). Erythrocyte lifespan and clearance. *Blood*, 136(19), 2160–2170. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004233>
- Korus, J., Małyszko, J., & Małyszko, J. S. (2025). Metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Diagnostics*, 15(16), 2052. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15162052>
- Kuhn, C., & Wagner, C. A. (2024). Metabolic acidosis in chronic kidney disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 476, 475–488. <https://doi.org/10.1007/s00424-024-02884-1>
- Lieberman, M., & Peet, A. (2022). *Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach* (6th ed.). Wolters Kluwer.
- Lieberman, M., & Peet, A. (2023). *Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach* (7th ed.). Wolters Kluwer.
- Lin, C., Tian, Q., Guo, S., Xie, D., & Cai, Y. (2024). Metabolomics for clinical biomarker discovery and therapeutic target identification. *Molecules*, 29(10), 2198. <https://doi.org/10.3390/molecules29102198>
- Mairbäurl, H. (2023). 2,3-BPG and hemoglobin oxygen affinity. *Journal of Applied Physiology*, 134(3), 567–581.
- Mani, S., Lalani, S. R., & Pammi, M. (2025). Genomics and multiomics in the age of precision medicine. *Pediatric Research*, 97, 1399–1410. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04021-0>
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2022). *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* (24th ed.). Elsevier.

- Menezes, M. S. S., et al. (2024). Structural, functional, nutritional and clinical aspects of Vitamin A. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 172, 116234. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116234>
- Mettananda, S., et al. (2020). Fetal hemoglobin in hemoglobinopathies. *Blood Reviews*, 43, 100668.
- Mohandas, N., & Gallagher, P. G. (2020). Red cell membrane mechanics. *Annual Review of Biochemistry*, 89, 461–487. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-120219-103852>
- Muckenthaler, M. U., et al. (2021). Iron metabolism in health and disease. *Cell*, 184(10), 2636–2651. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.003>
- Murray, R. K., et al. (2021). *Harper's illustrated biochemistry* (31st ed.). McGraw Hill.
- NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). (2020). *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate*. National Academies Press.
- National Institutes of Health [NIH], Office of Dietary Supplements. (2026). *Dietary Reference Intakes (DRI) Tables*. U.S. Department of Health & Human Services. <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx>
- National Institutes of Health [NIH]. (2026). *Zinc - Health Professional Fact Sheet*. Office of Dietary Supplements. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2015). *Lehninger principles of biochemistry* (7th ed.). W. H. Freeman.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger principles of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.
- Nelson, D. L., Cox, M. M., & Hoskins, A. A. (2021). *Lehninger principles of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.
- Obeng-Gyasi, E. (2020). Lead exposure and heme synthesis. *Journal of Environmental and Public Health*, 2020, 1–12.
- Ordway, G. A., & Garry, D. J. (2020). Myoglobin function in muscle oxygenation. *Physiological Reviews*, 100(2), 743–765. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2018>

- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2023). Respiratory acidosis and respiratory alkalosis: Core curriculum 2023. *American Journal of Kidney Diseases*, 82(6), 749–761. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.05.006>
- Percy, M. J., et al. (2022). Methemoglobinemia: Pathophysiology and diagnosis. *Blood*, 139(10), 1479–1490. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013984>
- Pirahanchi, Y., Jessu, R., & Aeddula, N. R. (2023). Physiology, sodium potassium pump. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ponka, P., et al. (2020). Heme biosynthesis and regulation. *Blood*, 135(2), 145–154. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002256>
- Puy, H., Gouya, L., & Deybach, J. C. (2021). Porphyrrias. *The Lancet*, 397(10280), 186–196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31816-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31816-X)
- Reeder, B. J. (2021). Globins beyond hemoglobin. *Free Radical Biology and Medicine*, 165, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.035>
- ResearchGate. (2026). Role of calcium, magnesium, and zinc in the management of hypocalcemia: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. <https://www.researchgate.net/publication/400264489>
- Rodwell, V. W. (2016). *Harper's illustrated biochemistry* (30th ed.). McGraw-Hill.
- Rose, J. J., et al. (2021). Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 1–17.
- Rosendaal, F. R. (2019). Venous thrombosis: A multicausal disease. *The Lancet*, 393(10174), 125–134. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31862-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31862-5)
- Ruggeri, Z. M. (2021). Platelet adhesion mechanisms. *Blood*, 138(1), 10–20. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009678>
- Sagar, N., Kharat, A., Kumar, A., & Singh, R. K. (2024). A comprehensive review of chloride management in critically ill patients. *Cureus*, 16(3), e57074. <https://doi.org/10.7759/cureus.57074>

- Sak, F., Sengul, F., & Vatansev, H. (2024). The role of endoplasmic reticulum stress in metabolic diseases. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 22(7), 487–493. <https://doi.org/10.1089/met.2024.0013>
- Sarkar, M., et al. (2022). Oxygen transport physiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 298, 103–120. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103120>
- Schulte, R. R., et al. (2021). Vitamin K prophylaxis in newborns. *Pediatrics*, 148(3), e2021050914.
- Shaw, I. (2022). Acid-base balance: A review of normal physiology. *BJA Education*, 22(11), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2022.07.003>
- Shearer, M. J., & Okano, T. (2020). Vitamin K metabolism and function. *Annual Review of Nutrition*, 40, 37–58. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-022520-112528>
- Simon, L. V., Hashmi, M. F., & Farrell, M. W. (2025). Hyperkalemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sonani, B., Jha, A., & Radparvar, S. (2023). Hyponatremia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Stafford, D. W. (2021). Vitamin K cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jth.15157>
- Sterns, R. H. (2023). Treatment guidelines for hyponatremia: Stay the course. *Kidney360*, 5(2), 182–184. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000359>
- Suppadungsuk, S., Chattranukulchai, P., & Tiranathanagul, K. (2024). Hyponatremia correction and osmotic demyelination syndrome risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000487>
- Taher, A. T., et al. (2021). Thalassemia syndromes. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 727–740. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2021969>
- Takvam, M., Wood, C. M., Gilmour, K. M., Perry, S. F., & Tresguerres, M. (2023). Role of the kidneys in acid-base regulation and ammonia excretion. *Frontiers in Physiology*, 14, 1226068. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1226068>
- Taylor, K., & Davis, J. (2025). Adult dehydration. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Teijón, J. M., et al. (2009). *Fundamentos de bioquímica*. Editorial Tébar Flores.
- Torres, P. A., et al. (2021). Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Kidney International*, 99(6), 1300–1310. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.01.025>
- Vallon, V. (2024). State-of-the-art review: Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their implications in clinical medicine. *Kidney360*, 5(10), 1516–1526. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000492>
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2023). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, 103(1), 1–60. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2021>
- Vincent, J. L., et al. (2023). Oxygen delivery in critical illness. *Critical Care*, 27(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04458-7>
- Vinogradov, S. N., et al. (2021). The globin family: Evolution and function. *Journal of Molecular Evolution*, 89(1), 1–20.
- Weaver, L. K. (2020). Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 582–593.
- Webb, J. L., et al. (2023). Hemoglobin allostery and oxygen delivery. *Nature Structural & Molecular Biology*, 30(1), 12–25.
- Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2022). Fibrin formation and structure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/jth.15530>
- Yee, J., Fink, J., & Frinak, S. (2022). Fundamentals of arterial blood gas interpretation. *Kidney360*, 3(8), 1458–1466. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000251>
- Yin, J., et al. (2024). Allosteric regulation of hemoglobin. *Nature Communications*, 15, 112–128. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43218-9>
- Zong, Y., Li, H., Yi, W., Chen, J., Xu, Y., Wang, X., Huang, J., Zeng, F., Huang, J., Hu, C., Wang, Y., & Chen, Y. (2024). Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>