

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Enfoque de la piridoxina (vitamina B₆) en la
nutrición humana”

TRABAJO MONOGRÁFICO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS
P R E S E N T A :
DANIEL HERNÁNDEZ FUENTES



MÉXICO, DF.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Bernardo Lucas Florentino**
VOCAL: **Profesora: Lucia Cornejo Barrera**
SECRETARIO: **Profesora: Rosa María Argote Espinosa**
1er. SUPLENTE: **Profesor: Héctor Genaro Nicolás Bourges Rodríguez**
2º SUPLENTE: **Profesora: Argelia Sánchez Chinchillas**

EL PRESENTE TRABAJO SE EFECTUÓ EN EL ANEXO DEL

LABORATORIO 4/A

FACULTAD DE QUÍMICA

M. EN C. LUCIA CORNEJO BARRERA
ASESOR

DANIEL HERNÁNDEZ FUENTES
SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores de la Facultad de Química por darme las herramientas para enfrentar los retos que me esperan en el futuro, en especial la maestra Lucy que no sólo aceptó ser mi asesora sino que también recibí mucho apoyo de su parte fuera del ámbito escolar.

Agradezco a mi Madre y a mi Padre que me dieron amor, fe y apoyo para lograr este objetivo.

A mis hermanas Patricia y Elizabeth y a mi cuñado Fernando por su gran apoyo.

A mis amigos de la Facultad: Paula, Mari Fer, Félix, Alex, Paco, Daniel, Julio, María Daniela, Parra y no menos importante aquellos que conocí en la preparatoria: Jesús Salvador, Jonathan, Yan, Dany, gracias a todos por sus consejos, buenos ratos y por acompañarme durante toda la carrera.

A mis Bisabuelos, donde quiera que estén, Pedro Fuentes y Constanza Ríos que son mi fuente de inspiración por las grandes batallas que enfrentaron en el pasado.

DEDICATORIAS

Dedico el presente trabajo a mi familia por todos los sacrificios que hicieron para otorgarme la oportunidad de superarme que no a todos se les da, en especial a mis Bisabuelos, que descansan en paz, Pedro Fuentes y Constanza Ríos el cual les informo, donde quiera que estén, que cada generación se supera y crece.

ÍNDICE	Pág.
Introducción.....	1
Objetivos.....	2
1. Historia.....	3
2. Química: estructura solubilidad y pureza.....	6
3. Fuentes.....	11
4. Funciones.....	15
4.1 Pérdida del α-hidrogeno (grupo a).....	22
4.1.1 Racemización	22
4.1.2 Ciclización.....	23
4.1.3 Transaminación.....	24
4.1.4 Eliminación y β reemplazo.....	27
4.2 Descarboxilación (grupo b).....	30
4.3 Ruptura de la cadena lateral (grupo c).....	32
4.4 Intermediario cetimina como electrón aceptor (grupo d).....	34
4.5 Otras funciones	38
4.5.1 Metabolismo de lípidos.....	38
4.5.2. Metabolismo y función de eritrocitos.....	38
4.5.3 Función Inmunitaria.....	39
4.5.4 Modulación hormonal.....	39
4.5.5 Triptófano y neurotransmisores.....	40
4.5.6 Síntesis de niacina.....	40
5. Enfermedades, signos clínicos por deficiencia.....	41
6. Toxicidad.....	42
7. Estabilidad.....	43
8. Requerimientos.....	44
8.1 Absorción.....	45
8.2 Biodisponibilidad.....	46
9. Métodos de identificación.....	47
9.1 Métodos directos.....	47
9.2 Métodos indirectos.....	48
10. Aplicaciones.....	50
10.1 Cistationuria.....	50
10.2 Hiperhomocisteinemia.....	52

10.3 Atrofia de las coroides y retina.	55
10.4 Síndrome West.....	55
10.5 Síndrome premenstrual.....	57
10. 6 Hiperoxaluria primaria de tipo 1.....	59
10.7 Necesidad de Vitamina B₆ para los consumidores de anticonceptivos orales.....	60
10.8 Diabetes.....	61
10.9 Estado de ánimo.....	64
10.10 Actividad física.....	67
10.11 Autismo.....	70
11. Conclusión.....	72
12. Glosario.....	74
13. Bibliografía.....	94

Introducción

En el presente trabajo se expondrá la información acerca de la vitamina B₆ entre los puntos que se expone son Historia de su descubrimiento, los primeros métodos para aislar la vitamina así como sus primeras aplicaciones. Después se muestra propiedades químicas, como la estructura y nombre de todas las formas de la vitamina B₆, importante para entender las reacciones químicas que interviene, esto va seguido de la información acerca de los alimentos que contienen esta vitamina y en que formas, esto es relevante porque algunas formas de la piridoxina no pueden ser metabolizadas y también para conocer que alimentos son ricos en las formas de vitamina B₆ que si son metabolizables. El modo de acción de la piridoxina se explicará en el subtema “funciones” en donde se manifiesta por medio de mecanismos de reacción, cada mecanismo va acompañado de un ejemplo para su mayor comprensión. En el siguiente tema se habla de enfermedades y signos clínicos ocasionados por deficiencia de vitamina B₆ en la dieta que muestra la importancia de esta vitamina. Toxicidad de la piridoxina que se produce por consumir grandes cantidades, que por lo investigado, es muy rara la toxicidad que ocasiona la piridoxina. La importancia de la estabilidad advierte de la pérdida de la piridoxina u otras formas de vitamina B₆ durante el procesamiento de los alimentos. Los requerimientos necesarios de la vitamina B₆ por día en el consumo humano para evitar las enfermedades por deficiencia. Con todo esto se llega al punto más importante que son las aplicaciones, pues la piridoxina es necesaria o complementaria para el tratamiento de enfermedades metabólicas como Cistationuria, Hiperhomocisteinemia, también usado para mejorar la condición física y tratamientos de depresión, diabetes, incluso se expone posible tratamiento del autismo con la piridoxina aun cuando no se conoce bien como reacciona la piridoxina en el mejoramiento del paciente.

Objetivos generales.

Dar a conocer la importancia del aporte de la piridoxina (B₆) en la dieta humana.

Objetivos específicos

- Recopilar información sobre las primeras investigaciones que determinaron el descubrimiento de la piridoxina (vitamina B₆).
- Investigar información general de la vitamina B₆ como sus características químicas, fuentes, requerimientos, toxicidad.
- Investigar todas las funciones de la piridoxina (vitamina B₆) como cofactor en las reacciones químicas.
- Investigar todas las posibles aplicaciones de la piridoxina (vitamina B₆).

1. Historia

En 1926, Goldberger y los compañeros de trabajo realizaron un estudio donde alimentaron a un grupo de ratas con una dieta deficiente de lo que ellos consideraban ser el factor que prevenía la pelagra; estos animales desarrollaron lesiones en la piel (Sebrell, 1955).

Paul György fue el científico que descubrió la vitamina B₆, nació en Nagyvarad, Hungría en 1893. El descubrimiento fue realizado durante unos estudios sobre la nutrición de la rata con el objetivo de prevenir de una dermatitis llamada acrodinia, en la universidad de Cambridge en 1935. György logra ser el primero en identificar este factor como la vitamina B₆, una sustancia capaz de curar esta enfermedad de la piel característica en las ratas (Sociedad Española de Bromatología, 1970).

En 1938, Samuel Lepkovsky, investigador del College of Agriculture de la Universidad de California en Berkeley, es el primero en reportar un método para aislar la vitamina B₆ cristalina y pura. Independientemente, pero un poco más adelante, varios otros grupos de investigadores como Keresztesy, Stevens y György entre otros también buscaron como lograr la cristalización pura de esta vitamina en pulidos del arroz (Sneader, 2005).

Pero su síntesis se realizó hasta 1939 por Harris y Folkers de Merck and Company, confirmada por Kuhn, Keresztesy y Stevens, con esto se logró identificarla químicamente y así conocer su estructura. La vitamina fue nombrada piridoxina por György, esto para indicar su homología estructural a la piridina (Sociedad Española de Bromatología, 1970).

Para 1945, Esmond Emerson Snell, de la Universidad de Wisconsin (Madison), demostró que existen otras formas naturales de la vitamina. Para eso Snell empezó a investigar con *Streptococcus faecalis*. A diferencia de otras bacterias acidolácticas, *S. faecalis* no es capaz de crecer cuando es únicamente suplementado con una base purina y uracilo pero crece bien cuando grandes cantidades de tiamina o pequeñas cantidades de extracto de levadura son añadidas. Junto con Herschel Mitchell, Snell hizo un importante esfuerzo para purificar la piridoxina, un nuevo factor de crecimiento contenido en la espinaca. Se usó una olla de

vapor y una prensa con filtro, procesaron aproximadamente 4 toneladas de espinaca y resultó en un concentrado 130, 000 veces más activo que un extracto de hígado estándar al permitir crecimiento de *S. faecalis*. Ese nuevo factor de crecimiento se llamó ácido fólico, de la palabra en latín *folium*. El ácido fólico fue la última de las vitaminas bacteriales no identificadas requeridas por *S. faecalis* y *Lactobacillus casei*, y estas dos bacterias podrían ahora ser usadas para investigar sustancias requeridas para el crecimiento. Sin embargo, cuando Snell usó *S. faecalis* para experimentar en extracto de tejidos para piridoxina (vitamina B₆), anunció que los valores obtenidos fueron de cientos a miles de veces más grande que aquellas obtenidas con experimentos en levadura o animales. Explicó que los extractos tenían una sustancia, la cual él llamó “pseudopiridoxina”, que la bacteria respondió a una adición a piridoxina o que incrementó la respuesta bacteriana a la piridoxina. Snell también encontró que la pseudopiridoxina se elevó en los tejidos animales alimentados con piridoxina extra como en su propia orina cuando él ingirió piridoxina.

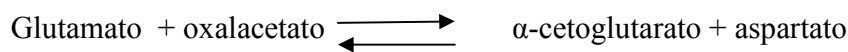
En otro experimento, Snell se dio cuenta que cuando esterilizó el medio bacteriales en la autoclave, la oxidación o la aminación probablemente convirtió la piridoxina en un aldehído o amina, ambas provocaron el crecimiento de la bacteria. Snell recurrió a la ayuda de Folkers de Merck and Company para sintetizar las posibles estructuras del aldehído y la amina. Probó la composición para la actividad de crecimiento en bacterias lácticas y determinó que el activo aldehído era 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-hidroximetilpiridina (piridoxal) y que la amina era 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina (piridoxamina).

Debido a que la esterilización con la autoclave del medio de crecimiento aumentó la actividad de la piridoxina, Snell intentó lo mismo con el piridoxal y la piridoxamina. Y encontró que con el uso del autoclave, la actividad del piridoxal se reducía mucho en el *L. casei* pero que aumentaba levemente en *S. faecalis*. Experimentos previos habían mostraron que solamente el piridoxal promovió crecimiento en el *L. casei*, pero tanto piridoxal como piridoxamina promovió el crecimiento en el *S. faecalis*, el resultado de la esterilización con autoclave era constante con la transformación del piridoxal a la piridoxamina. Snell

confirmó esto calentando el glutamato con el piridoxal y aislando los productos. La reacción de la transaminación era completamente reversible y correspondía a:



Si el piridoxal podría también reaccionar con otros α -aminoácidos y α -cetoácidos incluyendo el aspartato y el oxalacetato, Snell supuso que el piridoxal y la piridoxamina pueden catalizar la reacción siguiente:



En un segundo estudio Snell y Fritz Schlenk probaron en tejidos de ratas con deficiencias de vitamina B₆ para realizar la reacción anterior. Ellos encontraron que los tejidos de las ratas deficientes de vitamina B₆ tenían baja la actividad de transaminasa. Pero, cuando intentaron aumentar el índice de transaminación al añadir piridoxina, piridoxamina, y piridoxal, ellos obtuvieron resultados variables. Algunos experimentos mostraron que algunas formas de la vitamina podían catalizar la reacción mientras que otras mostraron lo contrario. Eventualmente, Snell descubriría que el fosfato de piridoxal era un cofactor para la enzima y que participa en variedad de reacciones (Kresge, 2005).

Las coenzimas de piridoxina son muy versátiles, actúan en gran número de diferentes reacciones enzimáticas en las que los aminoácidos o los grupos amino se transforman o se transfieren. El tipo más corriente de reacción enzimática que precisa del fosfato piridoxal como coenzima es la transaminación, transferencia del grupo α -amino de un aminoácido al átomo de carbono alfa de un α -oxoácido. Las enzimas que catalizan tales reacciones se llaman transaminasas o aminotransferasas. El conocimiento actual del papel de estas coenzimas procede de los experimentos efectuados por Snell y sus colaboradores, en los que se encontró que el piridoxal reacciona no enzimáticamente a 100 °C con el ácido glutámico y produce piridoxamina y ácido α -oxoglutarico. Esta y otras observaciones condujeron a Snell, así como a A. Braunstein en la unión Soviética, a proponer que el fosfato de piridoxal funciona como un coenzima en virtud de la capacidad de su grupo aldehído de reaccionar con el grupo α -amino del aminoácido sustrato, para rendir una base

de Schiff entre el fosfato de piridoxal unido a la enzima y el aminoácido. A continuación, el grupo amino se separa del aminoácido sustrato, que se convierte así en un α -oxoácido; el fosfato de piridoxamina unido resultante, que se halla ligado al enzima, reacciona después con otro α -oxoácido, llamado el aceptor del grupo amino, según una reacción que es la inversa de la anteriormente descrita, para rendir un nuevo aminoácido y el enzima-fosfato de piridoxal. Debe recordarse que la reacción de la transaminasa constituye un ejemplo de reacción de doble desplazamiento. Con todo este trabajo, E. Snell y de sus colaboradores revelaron que la piridoxina se convierte biológicamente en otros dos compuestos, el piridoxal y la piridoxamina, que son factores de crecimiento para las bacterias mucho más potentes y precursores más directos de las formas activas de esta vitamina. Las formas coenzimáticas activas de la vitamina B₆ son el fosfato de piridoxal y el fosfato de piridoxamina. (Lehninger, 1970).

En 1953, Snyderman determina los niveles de la vitamina B₆ requerida por los seres humanos, gracias a un estudio donde se observaron a dos lactantes deficientes de vitamina B₆ que tenían síntomas como detención de ganancia de peso y la pérdida en la capacidad de convertir triptófano a N1-metilnicotinamida en ambos. Todos estos síntomas y signos se corrigieron mediante la introducción de piridoxina en la dieta. La capacidad de convertir triptófano a N1-metilnicotinamida se propone como una prueba bioquímica de la deficiencia de piridoxina en el humano (Snyderman, 1953).

2.- Química: estructura solubilidad y pureza

En la fig 1 se representan las 7 formas en que se presentan la vitamina B₆ llamadas compuestos orgánicos heterocíclicos, entre ellas esta la piridoxina (4,5-Bis(hidroxi metil)-2-metilpiridin-3-ol), primera en ser descubierta con propiedad hidrosoluble, las otras formas naturales es piridoxal (3-hidroxi-5-(hidroxi metil)-2-metil-4-piridina carboxialdehído) donde las plantas verdes son ricas en esta vitamina, y piridoxamina (4-(aminometil)-3-hidroxi-2-metil-5-piridina metanol).

Las otras formas son fosfato de piridoxal (ácido 1-(4'-formil-3'-hidroxi-2'-metil-5'-piridil) methoxifosfonico), fosfato de piridoxamina (ácido [4-(aminometil)-5-hidroxi-6-metil-piridin-3-il]metoxifosfonico) y fosfato de piridoxina ([5-hidroxi-4-(hidroxi metil)-6-metilpiridin-3-il]metil dihidrogen fosfato) son los representativos principales de la vitamina de los alimentos, los tres tienen la misma actividad vitamínica y son llamadas formas activas o forma de coenzima pues son transformadas por el cuerpo humano de sus formas naturales para intervenir en diferentes reacciones metabólicas (Harper, 1990).

Las formas de coenzima de la vitamina son el piridoxal fosfato (PLP) y piridoxalamina (PPM). El PLP mantiene enlace covalente con enzimas mediante una base de Schiff con el grupo épsilon amino de la lisina. En la formación de la base de Schiff, el carácter de atractor fuerte de electrones del anillo de piridina y el retiro subsiguiente de electrones de uno de los tres sustituyentes (grupo R, hidrógeno o grupo carboxilo) unidos con el carbono alfa del sustrato aminoácido son características clave en la mayor parte de las reacciones enzimáticas. Se conoce casi 100 reacciones enzimáticas en las que el PLP realiza la función de coenzima. Aunque las reacciones de transaminación representan 40% de las que PLP cataliza, algunas otras reacciones que requieren la participación del carbono alfa, beta o delta de los aminoácidos (Shils, 2002).

Todas las formas de Vitamina B₆ se absorben en el intestino pero durante la digestión hay cierta hidrólisis de ésteres de fosfato. El fosfato de piridoxal es la forma principal transportada en el plasma. La mayor parte de los tejidos contiene piridoxal quinasa, que es

capaz de catalizar la fosforilación por ATP de las formas desfosforiladas de la vitamina a sus ésteres de fosfato respectivos. Aunque fosfato de piridoxal es la forma de vitamina B₆ más activa como coenzima, también el fosfato de piridoxamina actúa como coenzima activa (Harper, 1990).

En la fig 1(parte inferior) muestran la séptima forma de la vitamina B₆, el Ácido 4-piridóxico (ácido 3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridina-4-carboxílico) que ha diferencia de las demás formas esta no puede transformarse pues es el producto catabólico del metabolismo de la vitamina B₆ y se excreta en la orina.

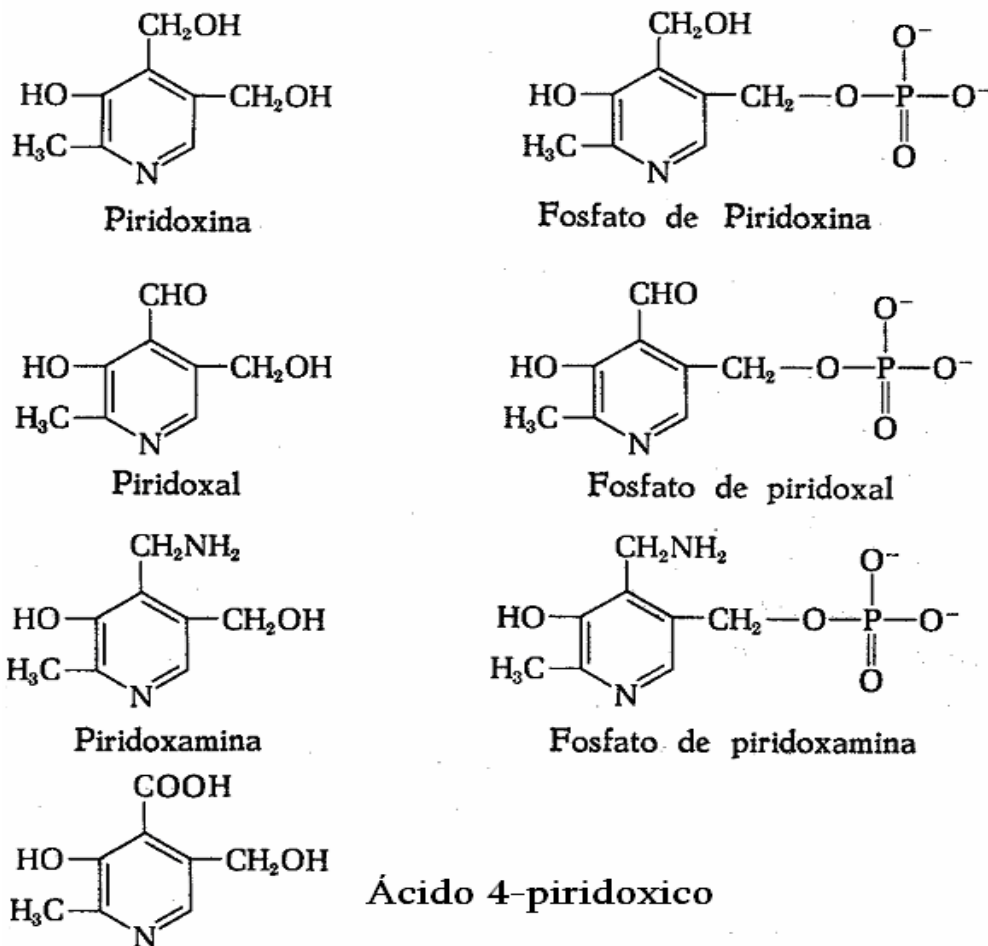


Fig 1. Piridoxina y sus formas de coenzima. (Lehninger, 1970).

El clorhidrato de piridoxina (PLCl) es la forma de vitamina B₆ más ampliamente disponible y también por mucho la más importante comercialmente. Se cristaliza en láminas incoloras, y es ópticamente inactivo. Este Forma un complejo rojo con FeCl₃ (3-hidroxi-piridina reacciona de manera similar). En el carbono 3 del hidroxilo fenólico puede ser metilado con diazometano. Hay ligera oxidación de la piridoxina, por ejemplo con MnO₂ o KMnO₄ y se produce piridoxal; si se calienta una solución acuosa con amoníaco produce piridoxamina. Éste último también se obtiene por reducción catalítica de piridoxal oxima. Cuando se calienta en soluciones neutras se obtienen dimeros de piridoxina. Las otras formas de vitamina B₆ mediante fotólisis son transformadas en soluciones neutras y alcalinas. Debido a que la piridoxina es comercialmente la forma más importante, en la mayoría de los métodos de síntesis se busca obtener esta forma. Las clásicas rutas para sintetizar la piridoxina son reacciones de condensación. (Friedrich, 1988).

En la fig 2 se muestra la reacción de síntesis Harris/Folkers para sintetizar la piridoxina, en donde se hace reaccionar cianoacetamida con etoxiacetilacetona donde reaccionan en presencia de piperidina para obtener 2-piridona. Luego se produce nitración seguida de cloración con pentacloruro de fósforo obteniéndose el 2-cloropiridina. Después se tiene una reducción catalítica parcial del grupo nitro y una hidrogenación del grupo ciano con paladio-carbón obteniéndose aminometil piridina. Éste se convierte en un derivado hidroxido vía diazotización tratado con ácido hidrobromico y luego el producto es tratado con AgCl obteniéndose la piridoxina (Bhat 2005).

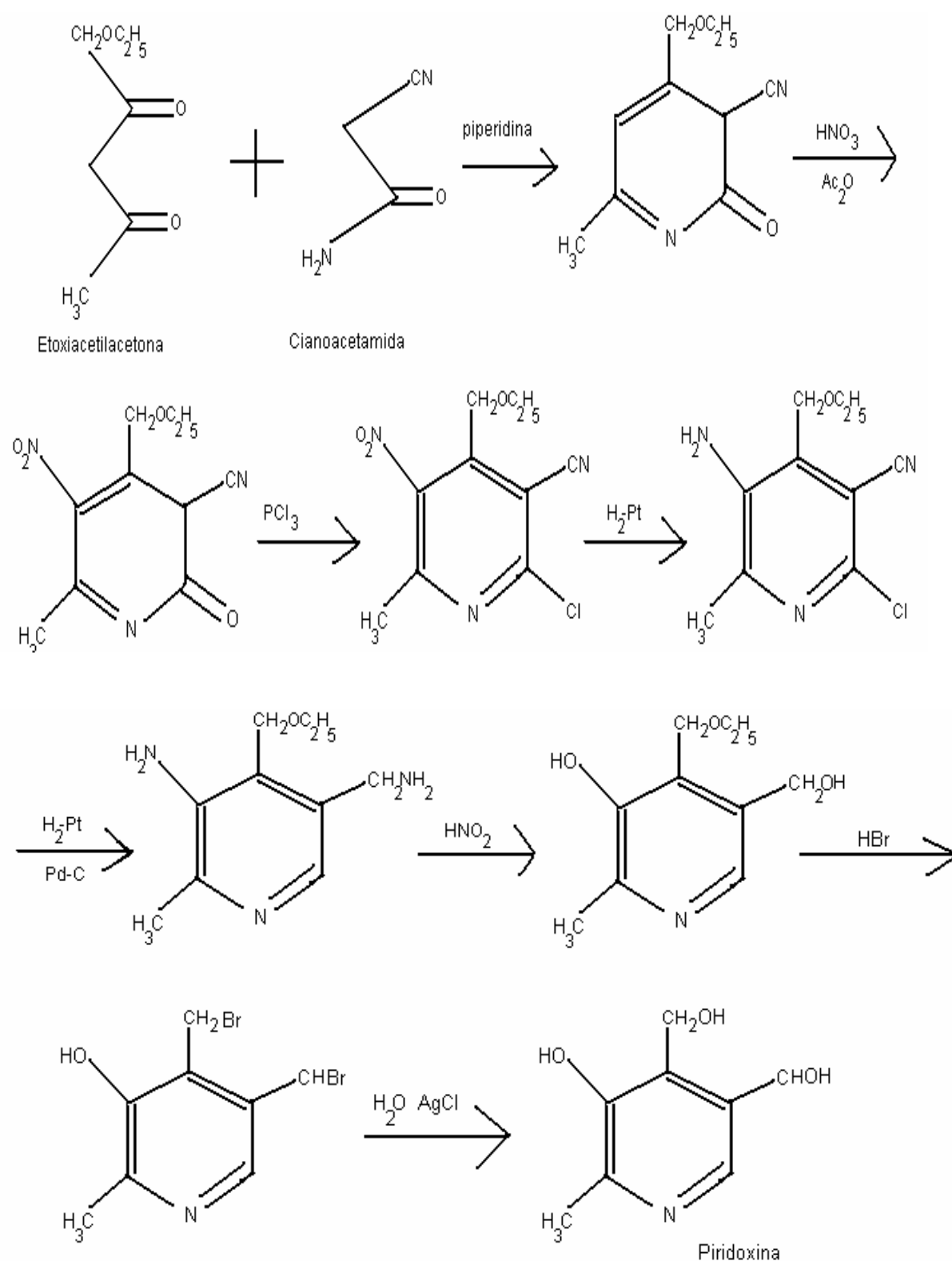


Fig 2. Síntesis de piridoxina, método utilizado por los científicos Harris y Folkers (Bhat 2005).

Tabla 1 Algunas propiedades de las formas de vitamina B₆ (Friedrich, 1988).

Sustancia	Masa molecular (daltons)	Formula	Solubilidad	Punto de fusión (°C)	Absorción máxima (ε en paréntesis)
Piridoxina	169.18	C ₈ H ₁₁ NO ₃	Muy soluble en agua, medianamente soluble en alcohol y acetona, muy poco soluble en etanol y cloroformo	160	Solución acuosa a pH 6.8 324 nm (7244) 254 nm (3891)
Clorhidrato de piridoxina	205.64	C ₈ H ₁₁ NO ₃ ·HCl	Muy soluble en agua, poco soluble en alcohol y acetona, insoluble en etanol y cloroformo	206-208	En metanol 292 nm (7720) en agua 254 nm, 324 nm
Piridoxal	167.16	C ₈ H ₉ NO ₃	Muy soluble en agua	165	
Clorhidrato de Piridoxal	203.63	C ₈ H ₉ NO ₃ ·HCl	Muy soluble en agua, poco soluble en alcohol	226-227	En agua 390 nm (200) 318 nm (8128)
Diclorhidrato de Piridoxamina	241.12	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl	Muy soluble en agua, poco soluble en alcohol	212-213	En agua 328 nm (7763) 253 nm (4571)
Fosfato de Piridoxina	249.16	C ₈ H ₁₂ NO ₆ P	Soluble en agua		
Fosfato de Piridoxal	247.14	C ₈ H ₁₀ NO ₆ P			

3. Fuentes

La vitamina B₆ se encuentra en varios alimentos principalmente en los de origen animal como carne, huevo y pescado. También la vitamina se encuentra en alimentos de origen vegetal como en frijoles, nueces, legumbres, granos integrales, panes y cereales enriquecidos.

Es importante comprender las diversas formas y las cantidades de las mismas que se hallan en los alimentos para realizar una valoración de la biodisponibilidad y el metabolismo de la vitamina B₆. Los métodos que se utilizan para cuantificar la vitamina incluyen técnicas microbiológicas y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Tanto la proporción relativa de cada una de las tres formas, como el nivel de glucósido de piridoxina, varían en forma considerable algunos en los alimentos. La forma de vitamina B₆ que se aisló de alimentos vegetales como el salvado de arroz se identificó como 5' -O- (β-D-glucopiranosil) piridoxina. Hasta ahora esta forma interesante de vitamina sólo se ha encontrado en alimentos vegetales. La ausencia de la forma de glucósido en los productos animales sugiere que no tiene función biológica. En las plantas tal vez sea una forma de almacenamiento de la vitamina. En general la forma predominante en los alimentos de origen vegetal es la glucósido de piridoxina, mientras que en los productos de origen animal contiene piridoxal y piridoxamina (sobre todo en formas fosforiladas) (Shils, 2002).

Tabla 2. Contenido de vitamina B₆ en los principales alimentos. (Friedrich, 1988)

Alimentos	Vitamina B ₆ (todas las formas)(mg/100g)
Carne de res cocinada	0.46-0.50
Carne de cerdo cocinada	0.34 -0.43
Carne de cordero cocinada	0.33
Pollo frito	0.26
Pescado frito y bacalao	0.38
Carne (res, puerco, pollo y cordero)	0.08-0.3
Pescado	0.45
Salmón	0.97
Queso	0.04-0.08
Leche de vaca	0.023-0.060
Leche humana, en los primeros días	0.001-0.002
Leche descremada en polvo	0.26
Huevo de gallina	0.19
Levadura nutricional	1.10
Arroz	0.24
Trigo	0.57
Sorgo (<i>Sorghum vulgare</i>)	0.21
Pan blanco de trigo	0.04
Pan de trigo, grano entero	0.18
Legumbres	0.47-0.57
Cacahuates	0.30
Guisantes	6.71
Papas	0.14-0.23
Col	0.27
Hojas de vegetales	0.14-0.18
Espinacas	0.22
Zanahorias	0.70
Naranjas	0.05
Plátanos	0.23
Manzanas	0.03

Vitamina B₆ incluye un grupo de tres 3-hidroxi-2-Metilpiridina derivados que existen en los alimentos (y tejidos de mamíferos) y las formas fosforilados y no fosforilados. Todas estas formas tienen alta biodisponibilidad, lo que significa que se absorbe bien y son utilizados en los seres humanos y animales.

La forma glicosilada de piridoxina, 5'-O-(β-D-glucopiranosil) piridoxina, o glucósido piridoxina (PNG) fue, por primera vez, identificados en el salvado de arroz y se produce en muchos alimentos vegetales. Se ha considerado que el porcentaje de PNG en alimentos es un pronosticador fuerte de biodisponibilidad. La evidencia reciente sugiere que PNG puede inhibir el transporte de vitamina B₆ no glicosilada en las células hepáticas y puede perjudicar el metabolismo de vitamina B₆ no glicosilada tanto en ratas y humanos. El efecto neto de la baja biodisponibilidad del PNG se puede debe a la inhibición de la absorción de la vitamina B₆ (Sampson, 1995).

Tabla 3. Porcentaje de vitamina B₆ glucosilada y libre en varios alimentos. (Friedrich, 1988)

Muestra	Total B ₆ (µg /100 g)	Vitamina B ₆ libre (%)	Glicosilado (%)
Pan del trigo integral	169	40	17
Pan blanco	34	33	24
Frutas y vegetales	64	39	50
Plátanos	313	98	3
Frijol de soya	627	21	57
Jugo de naranja	165	33	47

Los granos enteros contienen una gran cantidad de vitamina B₆ la concentración alta esta en el germen y la capa aleuronica. Muchos procesos, por ejemplo, la cocción de los productos de los granos, reduce el contenido de vitamina B₆. Cuando se produce harina blanca, cerca del 85 % de la vitamina B₆ se pierde y así el pan de trigo es mucho más pobre en la vitamina que el pan integral. La fibra dietética, se piensa que tiene muchas propiedades que

promueven salud. El salvado de trigo normalmente es incluido en este grupo de sustancias nutritivas. El almacenaje de productos de alimentación y piensos conduce a las pérdidas de vitamina B₆. Las pérdidas observadas de vitamina B₆ en el almacenamiento y en el proceso de los alimentos se debe a la interacción de la vitamina con proteínas, aminoácidos y azúcares reductores. En los productos derivados de la leche, es probable que cisteína y lisina (libre o ligada) reaccione con piridoxina. La bioactividad de estos complejos es menor en pruebas microbiológicas y variable en pruebas realizadas a ratas. Después de la esterilización en caliente de la leche, del 50% de vitamina B₆ es biológicamente utilizable. Lo mismo sucede para varias preparaciones cuyo empleo exclusivo para la nutrición de niños. El secado en caliente, como uso por ejemplo para pan tostado, causa pérdidas de entre 50 % y 70 % de vitamina B₆. Los efectos de la composición y cocinado de los alimentos sobre la biodisponibilidad de vitamina B₆ ha sido estudiado a fondo con ratas. La biodisponibilidad se entiende como la fracción de vitamina en el alimento que es absorbido y metabolizado. Carne de vaca, espinacas, patatas y harina de maíz, suplementada con 5, 20 o 50 % de caseína, fueron probados. De los niveles de plasma de piridoxal fosfato en los animales de prueba, puede concluirse así: 1) es más biodisponible la vitamina B₆ que se obtiene de la carne de vaca que el obtenido de la harina de maíz, espinacas y patatas, 2) tratamientos térmicos (120 °C, 20 min) de los alimentos no afecta a la disponibilidad biológica de la vitamina; a menudo incluso se eleva (Friedrich, 1988).

Tabla 4. Efecto del tiempo de almacenamiento en la vitamina B₆ contenida en algunos alimentos secos y piensos. (Friedrich, 1988).

Alimento o pienso	Almacenamiento (meses)	Vitamina B ₆ contenido (mg/kg seco)	Pérdida de vitamina B ₆ (%)
Harina de pescado	0	1.1	
	10	0.8	27
	40	0.7	36
Harina de avena	0	2.3	
	10	1.7	26
	40	1.1	52
Leche en polvo	0	3.9	
	40	2.6	33
Harina de soya	0	6.4	
	40	3.4	47
Pienso de lechón	0	11.1	
	40	1.7	85

4. Funciones

El fosfato de piridoxal se combina con sus proteínas por medio de la base de Schiff o aldimina, dicha base participa en casi todas las reacciones químicas de estas vitaminas.

Muchas coenzimas participan en el movimiento de grupos de átomos de un compuesto a otro. Primero, debe ponerse especial énfasis en que muchas transferencias de grupo se catalizan por enzimas que no contienen otras estructuras que las formadas únicamente por aminoácidos (McGilvery, 1977).

Se sabe que la piridoxina es absorbida rápidamente por los glóbulos rojos y convertidos a piridoxal-5 - fosfato (PLP) y piridoxamina-5 - fosfato (PLM). La vitamina B₆ (piridoxina) es una forma catalítica inactiva, mientras que el piridoxal (aldehído) y la piridoxamina (amina) son formas catalíticas activas, también llamados vitámeros (Sushil, 2007). Los vitámeros de B₆ penetran a la célula intestinal por difusión pasiva y son fosforilados y desfosforilados, estos pasan a la sangre, y de esta a los tejidos, también por difusión pasiva (Melo, 2007).

Los mamíferos no pueden sintetizar PLP nuevo y requieren sus precursores bajo la forma de vitamina B₆ (piridoxal, piridoxina, y piridoxamina) de su dieta. En presencia de Zn²⁺ y ATP, piridoxal cinasa cataliza la fosforilación de los precursores de la vitamina en los tejidos y juega un papel dominante en la síntesis de la coenzima activa PLP (Ming-Hui Li, 2002).

El fosfato de piridoxal es una coenzima versátil que participa en las catálisis de varias reacciones importantes del catabolismo de los aminoácidos, conocidas como: transaminación, descarboxilación y racemización entre otras. Al mismo tiempo actúa como grupo prostético, íntimamente unido, a cierto número de enzimas que catalizan diversas reacciones. Cada una de estas reacciones está catalizada por una apoenzima específica distinta, pero, en cada caso, el fosfato de piridoxal funciona como coenzima. Una vez en el tejido, tiene lugar procesos de fosforilación que impiden la salida de la vitamina. El vitámero

más activo es el fosfato de piridoxal que se obtiene por fosforilación del piridoxal mediante una quinasa específica.

Con excepción de las aminotransferasas que pueden utilizar tanto fosfato de piridoxal como fosfato de piridoxamina, todas las enzimas dependientes de la vitamina B₆ requieren fosfato de piridoxal, por lo que otros vitámeros deben convertirse a esta forma en el organismo (Melo, 2007).

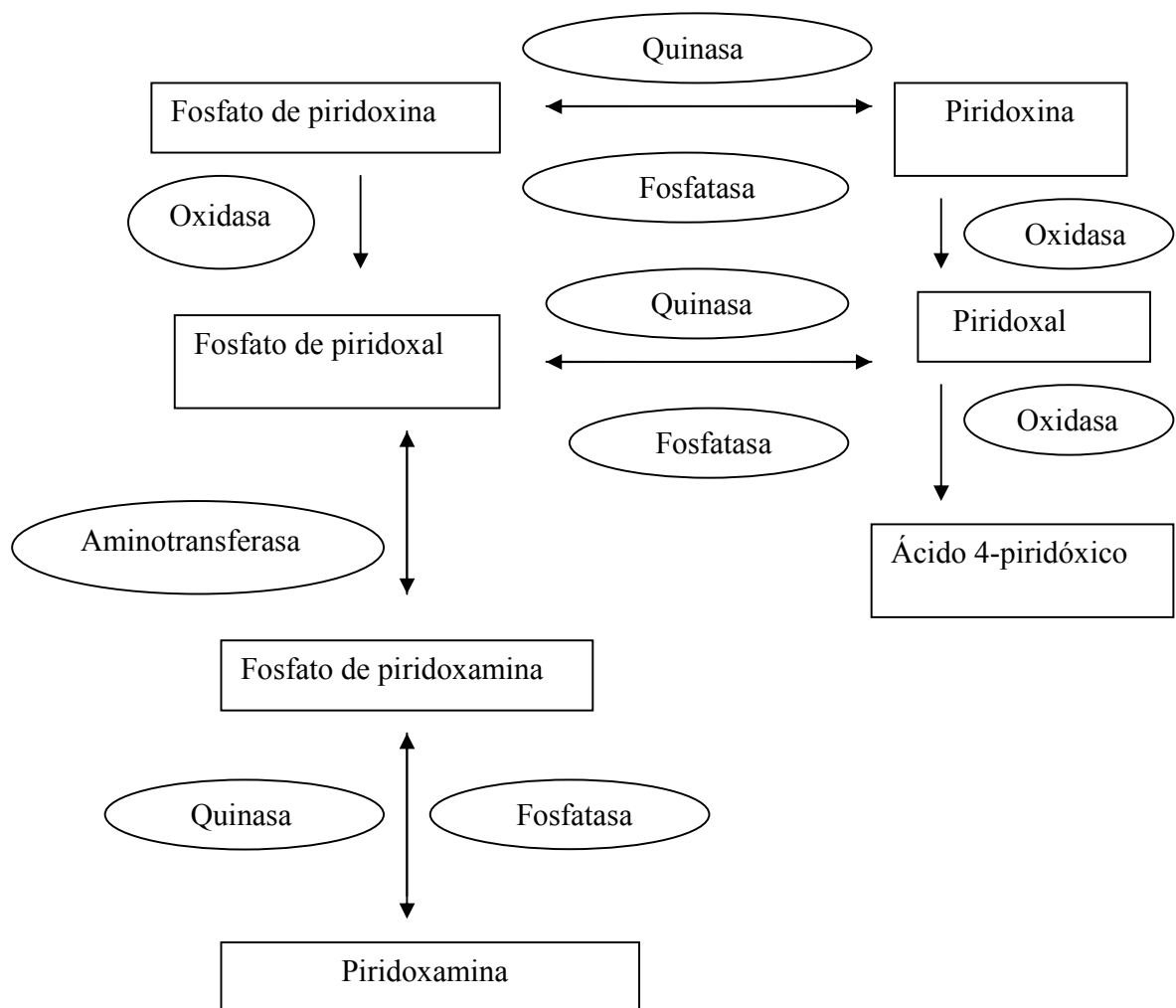


Fig 3 Interconversiones de los vitámeros B₆ y derivados. (Melo, 2007).

El fosfato de piridoxal interviene en una serie de reacciones de los carbonos α , β y γ de los aminoácidos. Las reacciones en el carbono α incluyen racemizaciones (interconversión de L- y D- aminoácidos) y descarboxilaciones, además de las transaminaciones. El piridoxal fosfato juega el mismo papel químico en todas estas reacciones. Se rompe uno de los enlaces con el carbono α del sustrato al eliminar un protón o un grupo carboxílico. El par electrónico que queda libre sobre el carbono α forma un carbanión muy inestable pero el fosfato de piridoxal lo estabiliza por resonancia. La estructura altamente conjugada del PLP (un sumidero electrónico) permite que se produzca la deslocalización de la carga negativa (fig 3 -6).

Tabla 5 Algunas enzimas que requieren a piridoxal fosfato como coenzima.

Acciones	Enzimas
Sustitución de hidrógenos alfa H+	<p>Racemización: alanin raceminasa</p> <p>Ciclización: Aminociclopropano sintasa</p> <p>Aminotransferasa grupos: Aspartato aminotransferasa Alanin aminotranferasa D-aminoácido aminotransferasa Aminotransferasa de cadenas ramificadas Gamma-aminobutirato aminotransferasa ω-Aminoácido: piruvato aminotransferasa Tirosina aminotransferasa Serina: piruvato aminotransferasa</p> <p>Beta eliminación o remplazo: D- y L- Serina deshidratasa Triptofano indol-liasa Tirosin fenol-liasa Aliinasa Cistationina β-liasa (cistationasa) O-Acetilserin sulfhidrolasa (cisteinsintasa) Cistationina β-sintasa Triptofano sintasa</p>
Sustitución del carboxilo alfa como CO ₂	<p>Diaminopimelato descarboxilasa Glicina descarboxilasa Glutamato descarboxilasa Histidina descarboxilasa Dopa descarboxilasa Ornitina descarboxilasa Tirosina descarboxilasa Diacilglicina descarboxilasa (una descarboxilación transaminasa)</p>

Tabla 5 Algunas enzimas que requieren a piridoxal fosfato como coenzima (continuación)

Acciones	Enzimas
Sustitución o eliminación de la cadena lateral (-H) por ruptura de aldoles	Serin hidroximetiltransferasa Treonina aldolasa δ -Aminolevulinato sintasa Serin palmitoiltransferasa 2-Amino-3-oxobutirato-Coaligasa
Reacciones de intermediarios de iminas	Aspartato γ -decarboxilasa Selenocisteina liasa Nif S protein de nitrogenasa Gamma eliminación y reemplazo Cistationina γ -sintasa Cistationina γ -liasa Treonina sintasa
Otras enzimas	Liasa 2,3-aminomutasa Glicogen fosforilasa Piridoxin fosfato (PMP) en síntesis de 3,6-dideoxi hexosas

Fosfato de piridoxal (piridoxal-P o PLP), es requerida por varias enzimas que catalizan reacciones son muy numerosas de aminoácidos y aminos. La historia comienza con la transaminación bioquímica, un proceso de importancia central en el metabolismo del nitrógeno. En 1937, Alexander Braunstein y María Kritzman, en Moscú, describieron la reacción de transaminación por grupos aminos que podían transferirse de un esqueleto de carbono a otro. Por ejemplo, el grupo amino del glutamato puede ser transferido al esqueleto de carbono del oxalacetato al de aspartato y 2-oxoglutarato. Esta reacción de transaminación es un proceso generalizado de importancia en varios aspectos del metabolismo del nitrógeno en el organismo. Una gran serie de transaminasas (aminotransferasas), por lo cual el glutamato es a menudo uno de los más reactivos, se ha demostrado que cataliza las reacciones de otros oxoácidos y aminoácidos.

PLP está unido al sitio activo de una enzima como una base de Schiff (fig 4) en una cadena lateral específica de lisina antes de reaccionar con el sustrato. Esto a menudo se llama aldimina interna. Cuando los lazos del sustrato reaccionan con la aldimina interna (base de Schiff) por un proceso de dos etapas, forma una nueva base de Schiff esta vez con el sustrato por vía electrónica equivalente de un carbonilo adyacente, esto se llama la aldimina externa (fig 6).

El fosfato de piridoxal se combina con las cadenas peptídicas de una aminotransferasa al formar una unión aldimina con la cadena lateral de lisina. En principio cualquier aldehído o cetona se puede combinar con esta cadena lateral, participa por otro lado en el metabolismo de muchos compuestos carbonílicos. Asimismo el piridoxal fosfato puede combinarse a través de su grupo aldehído con cualquier grupo amino de cualquier proteína. Sin embargo, la construcción de la enzima con un centro que enlace un aldehído particular, el piridoxal fosfato, en proximidad a un grupo lisilo en particular, asegura que la combinación catalíticamente activa será la favorecida en el conjunto de posibles uniones con otros compuestos (Metzler, 2004).

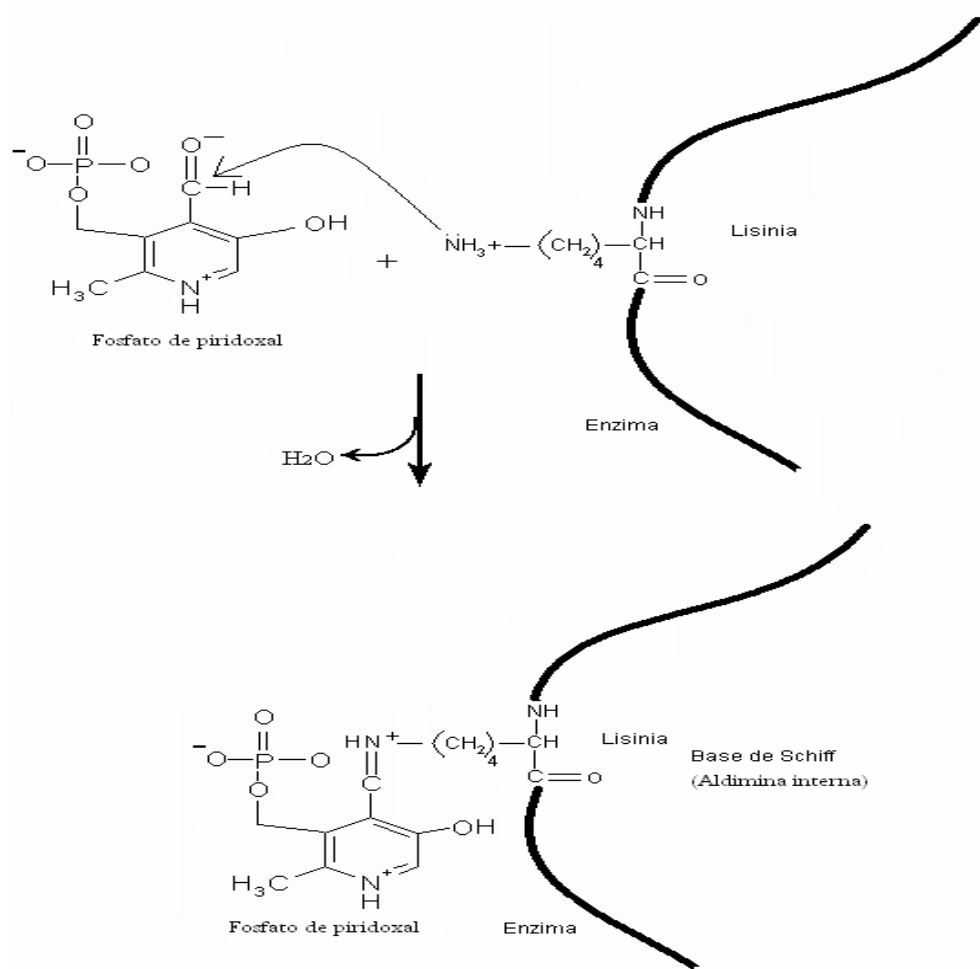


Figura 4. Formación de la interacción Enzima-PLP (aldimina interna)

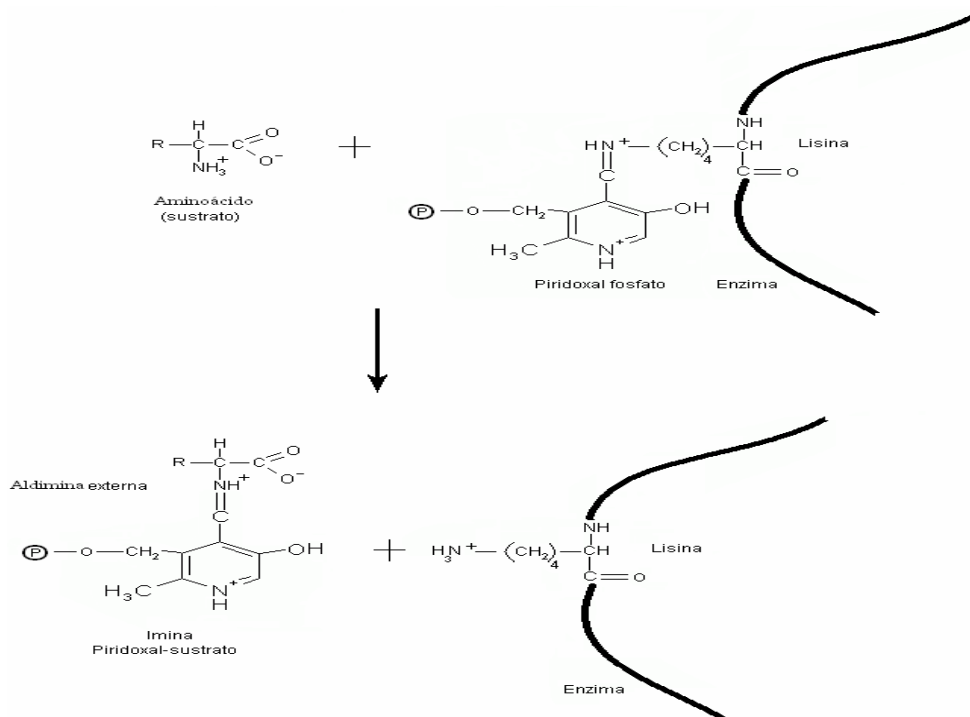


Figura 5. Formación de la base de Schiff (aldimina externa) entre el sustrato y PLP

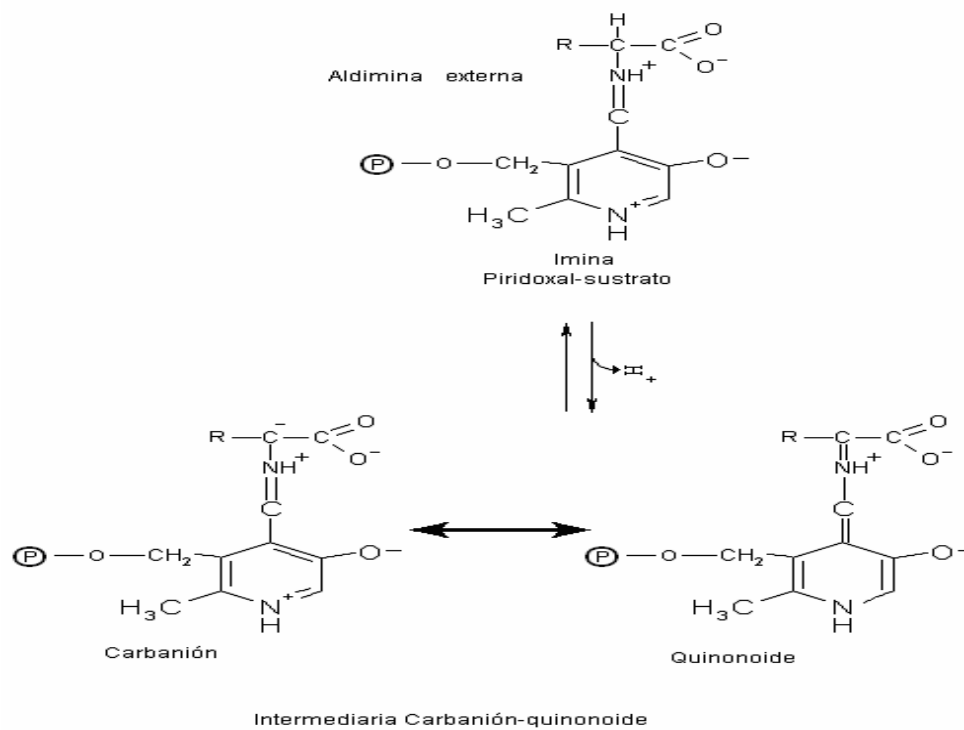


Fig 6. Formación del intermediario quinonoide por la pérdida del protón α -hidrogeno.

4.1 Perdida del α -hidrogeno (grupo a):

Disociación del α -hidrogeno de la base de Schiff lleva al intermediario quinonoide-carbaniones (fig 6). Como un anión enolato, este intermedio puede reaccionar de varios modos:

4.1.1 Racemización:

Un protón puede ser agregado de nuevo a la posición alfa original pero sin estereospecificidad. Una racemasa que hace esto es importante para las bacterias. Se deben sintetizar la D-alanina y el ácido D-glútamico de los L-isómeros correspondientes para el uso en la formación de su envoltura de peptidoglucano.

La acción combinada de alanina racemasa más D-alanina aminotransferasa, producen D-glutamato como producto, proveniente de bacterias con ambos D-aminoácidos. Alanina racemasa fúngica para la síntesis de el inmunosupresor ciclosporin. Altas concentraciones de D-alanina libre son encontradas en ciertas regiones del cerebro y también en varias glándulas.

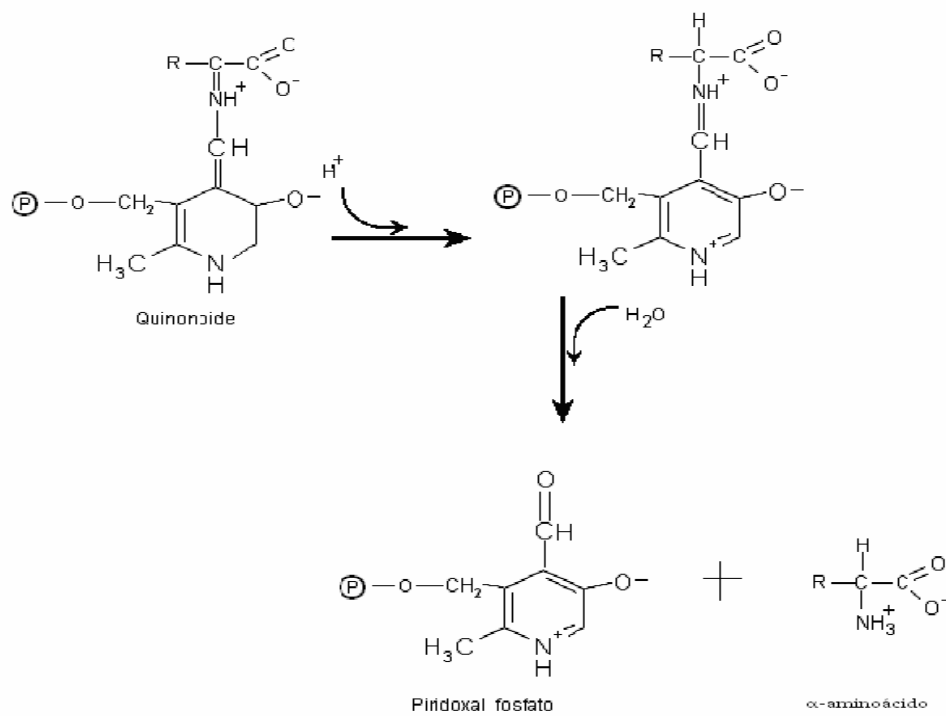


Fig 7 Mecanismo general de reacción de la racemización.

El grupo carboxilo de un aminoácido puede también activar el α -hidrogeno. Esto puede ser las bases para un aspartato racemasa y otras racemasas que no dependen de PLP.

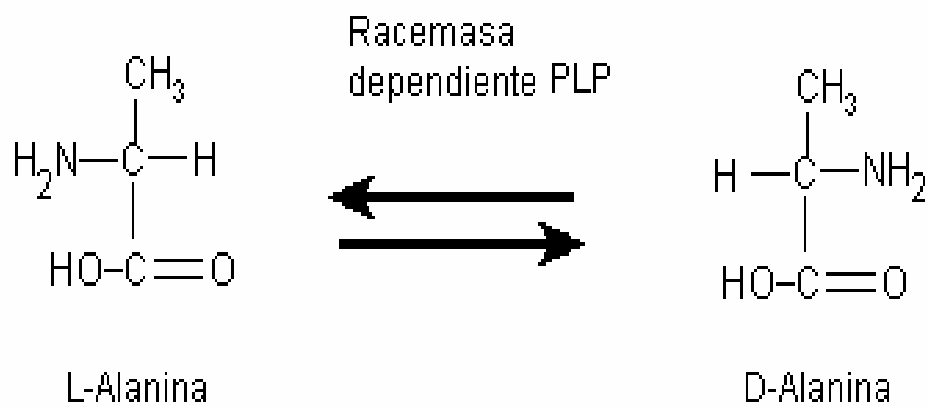


Fig 8 Ejemplo de reacción de racemización.

4.1.2 Ciclización

Una segunda clase de reacción es representada por la conversión de S-adenosilmetionina a ácido aminociclopropanocarboxílico, un precursor de la hormona de planta etileno. El intermediario quinonoideo cicliza con la eliminación de metiltioadenosin para dar como producto una base de Schiff. El paso de la ciclización parece ser una simple reacción S_N2.

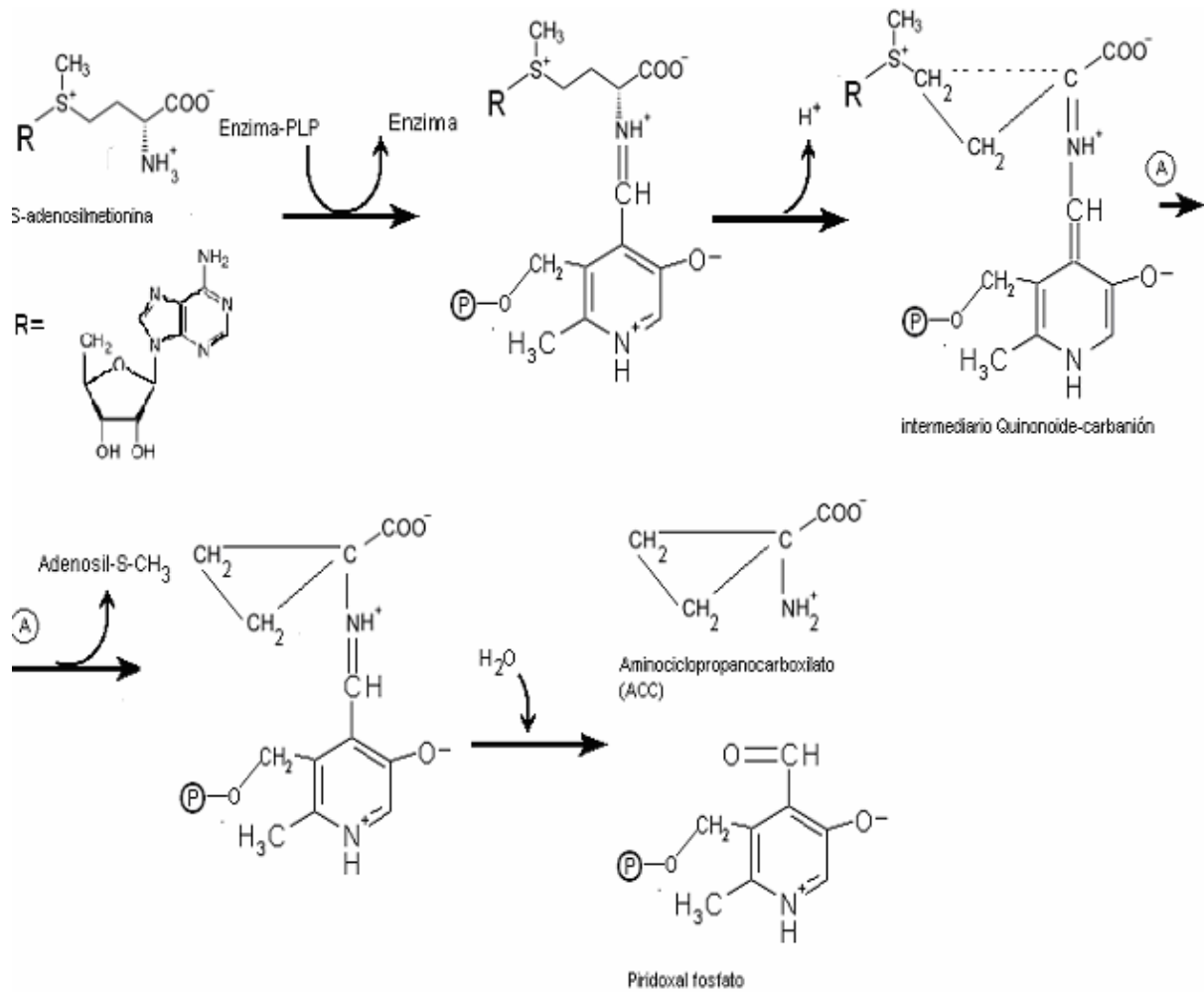


Fig 9 Mecanismo de reacción de la síntesis de aminociclopropanocarboxilico que ilustra el tipo de reacción de ciclización.

4.1.3 Transaminación

El primer paso del catabolismo de la mayoría de L-aminoácidos, una vez que han llegado al hígado, es la eliminación de los grupos α -amino, catalizada por enzimas denominadas aminotransferasas o transaminasas. En estas reacciones de transaminación, el grupo α -amino se transfiere al átomo de carbono α del α -cetoácido análogo del aminoácido (Metzler, 2004).

La aspartato aminotransferasa es el prototipo de una gran familia de enzimas dependientes de PLP. La comparación tanto de las secuencias de aminoácidos como de las estructuras tridimensionales pone de manifiesto que casi todas las transaminasas que participan en la biosíntesis de aminoácidos están relacionadas con la aspartato aminotransferasa por evolución divergente. Al examinar el alineamiento de las secuencias de aminoácidos se observa que hay dos residuos totalmente conservados. Estos residuos son el residuo de lisina que forma la base de Schiff con el factor PLP y un residuo de arginina que interacciona con el grupo α -carboxilato del cetoácido.

Una etapa esencial de la reacción de transaminación es la protonación del intermediario quinoideo para formar la aldimina externa. La quiralidad del aminoácido formado queda determinada por la dirección desde la cual se adiciona este protón a la forma quinoidea (Stryer, 2006).

Todas las transaminaciones parecen tener el mismo grupo prostético, el fosfato de piridoxal, y compartir un mecanismo común de reacción. El fosfato de piridoxal, estrechamente unido a la proteína enzimática, aunque de modo no covalente, probablemente a través del átomo de nitrógeno cargado del anillo, actúa como transportador de grupos amino. Durante su ciclo catalítico experimenta transiciones reversibles entre su forma aldehído libre, el fosfato de piridoxal, y su forma aminada, el fosfato de piridoxamina. En este ciclo, el grupo α -amino no protonado del dador de amino se halla unido covalentemente al átomo de carbono del grupo aldehído del fosfato de

piridoxal, ligado a la enzima, con eliminación de agua para formar una aldimina, la cual se tautomeriza para dar la cetimina correspondiente. Tanto la aldimina como la cetimina contienen la estructura $>C = N -$, característica de una base de Schiff. La adición de agua conduce a la formación de un α -oxoácido libre y la forma aminada del grupo prostético, el fosfato de piridoxamina (fig 10). El complejo enzima-fosfato de piridoxamina forma después una base de Schiff con el α -oxoácido entrante, al que se cede el grupo amino por inversión de las etapas anteriormente descritas, con regeneración del fosfato piridoxal. Por oscilación entre las formas amino y aldehído, el grupo prostético actúa como transportador de grupos amino desde un aminoácido hasta un oxoácido. La reacción de transaminación constituye un ejemplo de una reacción de doble desplazamiento y muestra la correspondiente imagen cinética de ping-pong.

En la enzima libre, el fosfato de piridoxal se halla unido no solamente mediante el nitrógeno del anillo, sino también por la formación de una base de Schiff con el grupo ϵ -amino de un resto específico de lisina de la proteína enzimática. El aminoácido entrante como sustrato desplaza al grupo ϵ -amino del resto lisilo de la enzima de su unión con el fosfato de piridoxal. El fosfato de piridoxal posee un espectro de absorción característico que resulta útil para seguir el curso de la formación y de la desaparición de los complejos intermedios enzima-sustrato. (Metzler, 2004).

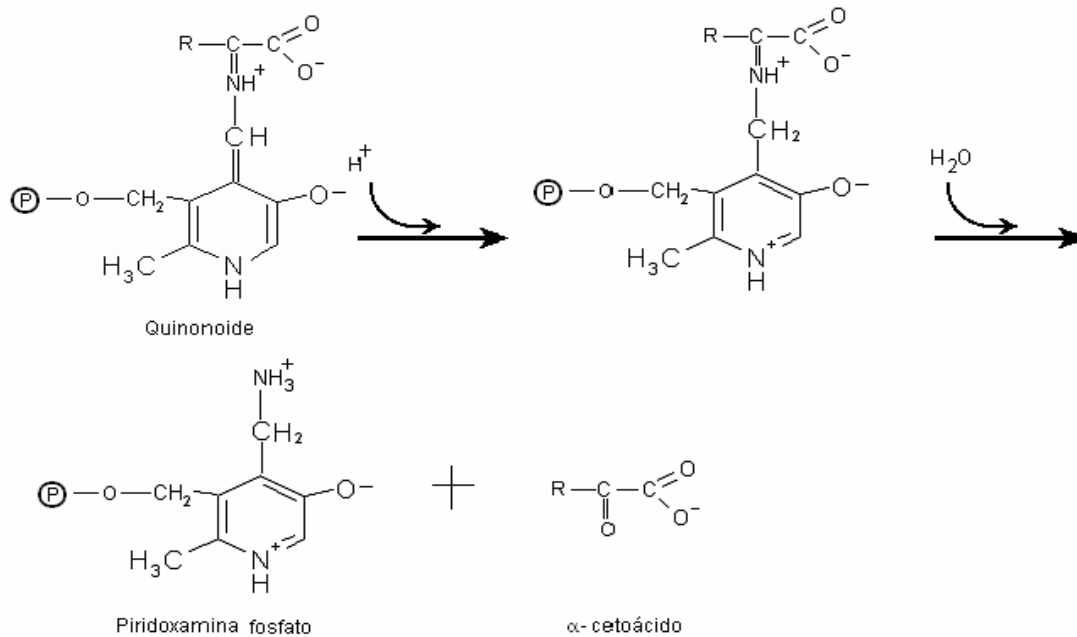


Fig 10 Mecanismo general de reacción de transaminación.

Las transaminasas participan en el metabolismo de la mayor parte de los aminoácidos, se han identificado 60 diferentes enzimas. El más estudiado es aspartato aminotransferasa, un par de isoenzimas citosólicos y mitocondriales que se pueden aislar fácilmente de los corazones animales. Su presencia en el músculo del corazón e hígado en altas concentraciones se debe a que toma parte en la lanzadera electrones de malato-aspartato. La secuencia de las dos proteínas difiere en un 50%. Sin embargo, estas diferencias están en gran parte en la superficie exterior, el patrón plegable y es casi idéntica en la estructura interna.

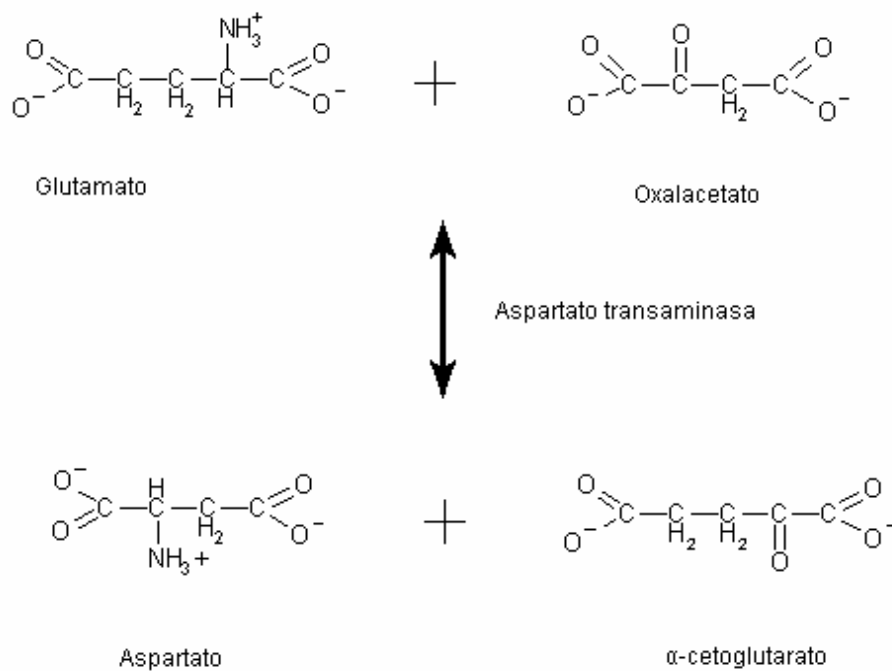


Fig 11 Ejemplo de reacción de transaminación.

Estructuras en tercera dimensión de aspartato aminotransferasa de *E. coli*, levadura, pollo, mamíferos son muy similares. La mayoría de las otras aminotransferasas también utiliza los pares de L-glutamato-oxoglutarato como el par reactante pero algunos prefieren substratos más pequeños con cadenas laterales sin carga. Un ejemplo es serina: piruvato (o alanina: glicoxilato) aminotransferasa, una enzima mitocondrial y peroxisomal importante en animales y plantas. Otras aminotransferasas especializadas actúan en aminoácidos aromáticos, aminoácidos de cadena ramificada valina, leucina, isoleucina y D-aminoácidos. Muchos de ellos son muy específicos para los distintos aminoácidos, como fosfoserina, ornitina, N-acetilornitina, y 8-amino-7 oxononanoato. Al parecer la transaminación interna, que requiere PMP y PLP, convierte en glutamato-1-semialdehído en δ -aminolevulinato en el camino de la biosíntesis de la porfirina usado por las bacterias y las plantas (Metzler, 2004).

4.1.4 Eliminación y β reemplazo.

Cuando un buen grupo saliente está presente en la posición β del aminoácido puede ser eliminado. Un gran número de enzimas catalizan tales reacciones. Algunas de estas son serina y treonina deshidratasa, eliminan OH^- como H_2O , triptófano indol-liasa (triptofanasa) de bacteria, que eliminan indol, tirosin fenol-liasa (elimina fenol); y alinasa (elimina ácido 1-propenilsulfenico). Cistationina, un precursor de metionina, elimina L-homocisteína por la acción de cistationina β liasa (cistationasa). El amoníaco se elimina de la posición β de 2,3-diaminopropianato por liasas bacteriales.

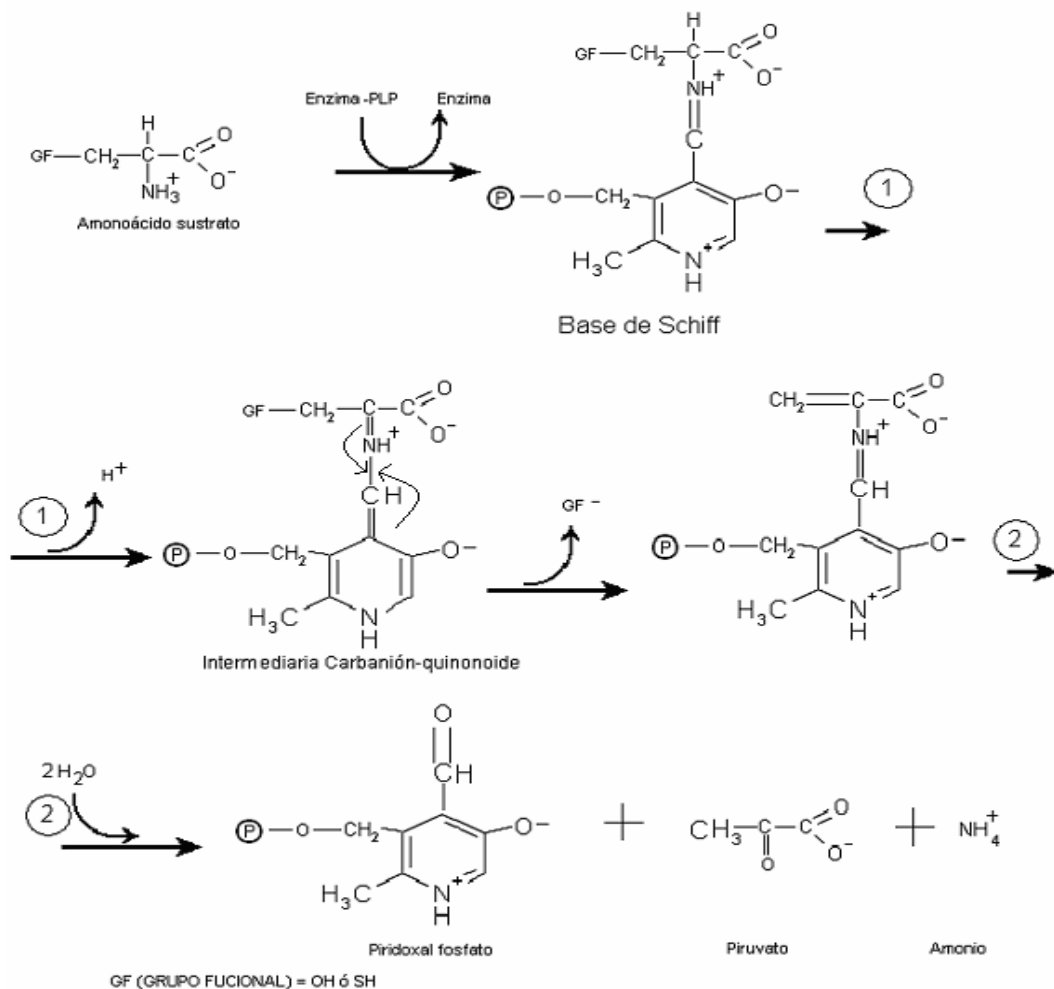


Fig 12 El mecanismo general de reacción de eliminación en α y β

El β reemplazo es catalizado por las mencionadas enzimas de la biosíntesis de aminoácidos como triptofano sintasa, O-acetilserina sulfidrilasa (cistein sintasa), y cistationina β -sintasa. Tanto en la eliminación y el β reemplazo una base de Schiff no saturada, generalmente del aminoacrilato o del aminocrotonato, es un intermediario probable. La conversión a los productos finales usualmente se asume que es por la vía de la hidrólisis para liberar el aminoacrilato, la tautomerización para un ácido imino, y la hidrólisis de este último, para formar a los iones del piruvato y de amonio.

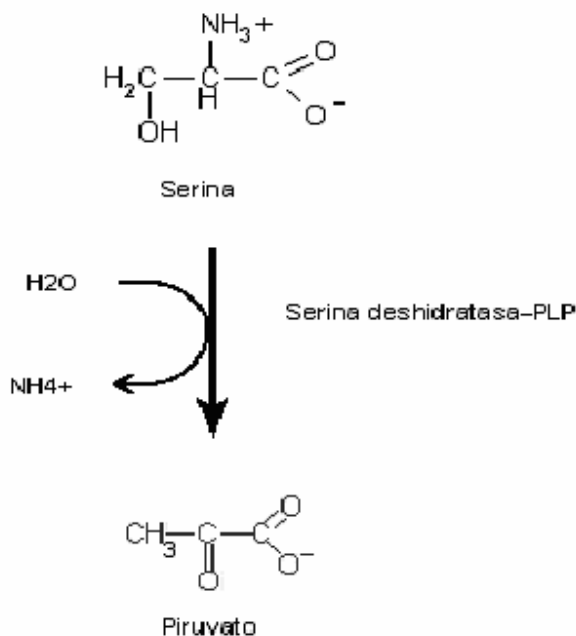


Fig 13. Síntesis de piruvato a partir de serina, ejemplo del mecanismo general de reacción de eliminación en α y β .

Sin embargo, se ha observado que la adición estereoespecífica de un protón al átomo del carbono β de 2-oxobutirato sugiere que estos pasos pueden ocurrir con la participación de grupos de la enzima. Antes de que pueda ser eliminado por triptofano indoleliasa el anillo indol debe probablemente ser tautomerizado a la siguiente forma de intermediario quinonoideo. La misma especie puede ser creada por triptófano sintetasa por la adición de indol a la enzima determinada de aminoacrilato. Una inusual β sustitución PLP-dependiente

se utiliza para sintetizar un éster del RNA de transferencia de selenocisteína antes de su inserción en lugares especiales en algunas proteínas (Metzler, 2004).

5.2 Descarboxilación (grupo b)

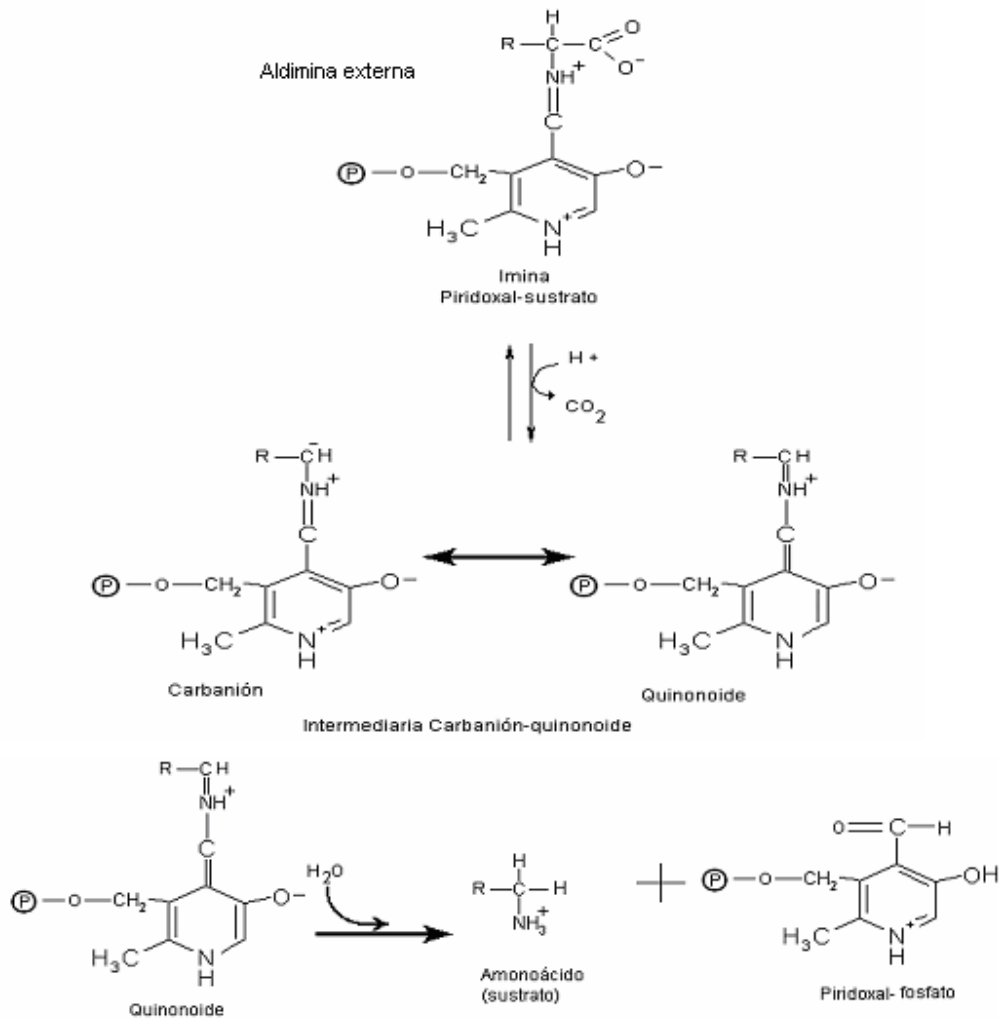


Fig 14 Mecanismo de reacción de descarboxilación

El enlace de un grupo carboxílico de un sustrato de aminoácido se rompe en reacciones catalizadas por aminoácido descarboxilasa. Esto también llevan probablemente a un transitorio intermediario quinonoideo-carbanionico. La adición de un protón en el sitio original de la descarboxilación seguido de la desintegración de la base de Schiff completa

la secuencia. La descarboxilación de aminoácidos es casi irreversible y frecuentemente aparece como paso final en la síntesis de amino compuestos. Por ejemplo en el cerebro el ácido glutámico es descarboxilado a ácido γ -aminobutirico (GABA) (Metzler, 2004).

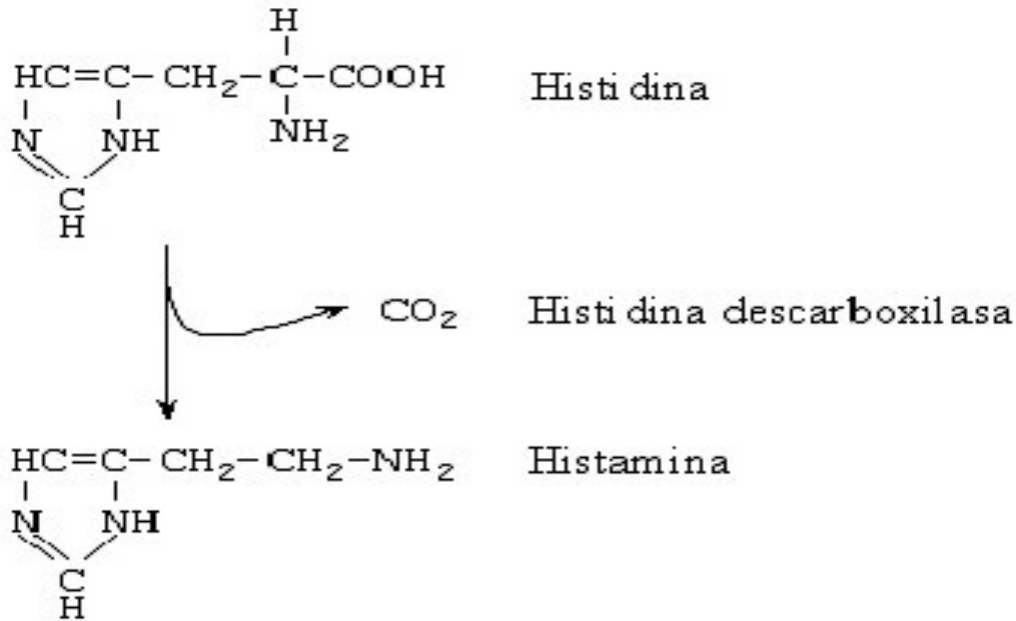


Fig 15 Ejemplo de descarboxilación, en este caso de la histamina

La arginina es convertida por descarboxilasa PLP-dependiente a agmatina, es hidrolizada a 1-4diaminopropano. Este componente importante de la célula también es formado por la hidrólisis de la arginina a la ornitina y la descarboxilación de esta última. La lisina es formada por la descaboxilación de ácido mesodiaminopimérico. Glicina es descarboxilada oxidativamente en la mitocondria en una secuencia que requiere ácido lipoico y tetrahydrofolato así como PLP. Una metionina descarboxilasa ha sido aislada de un helecho a su forma pura. La diacilglicina descarboxilasa es tanto una descarboxilasa y una aminotransferasa que usa piruvato como su segundo sustrato que forma una cetona y la L-alanina como productos.

4.3 Ruptura de la cadena lateral (grupo c)

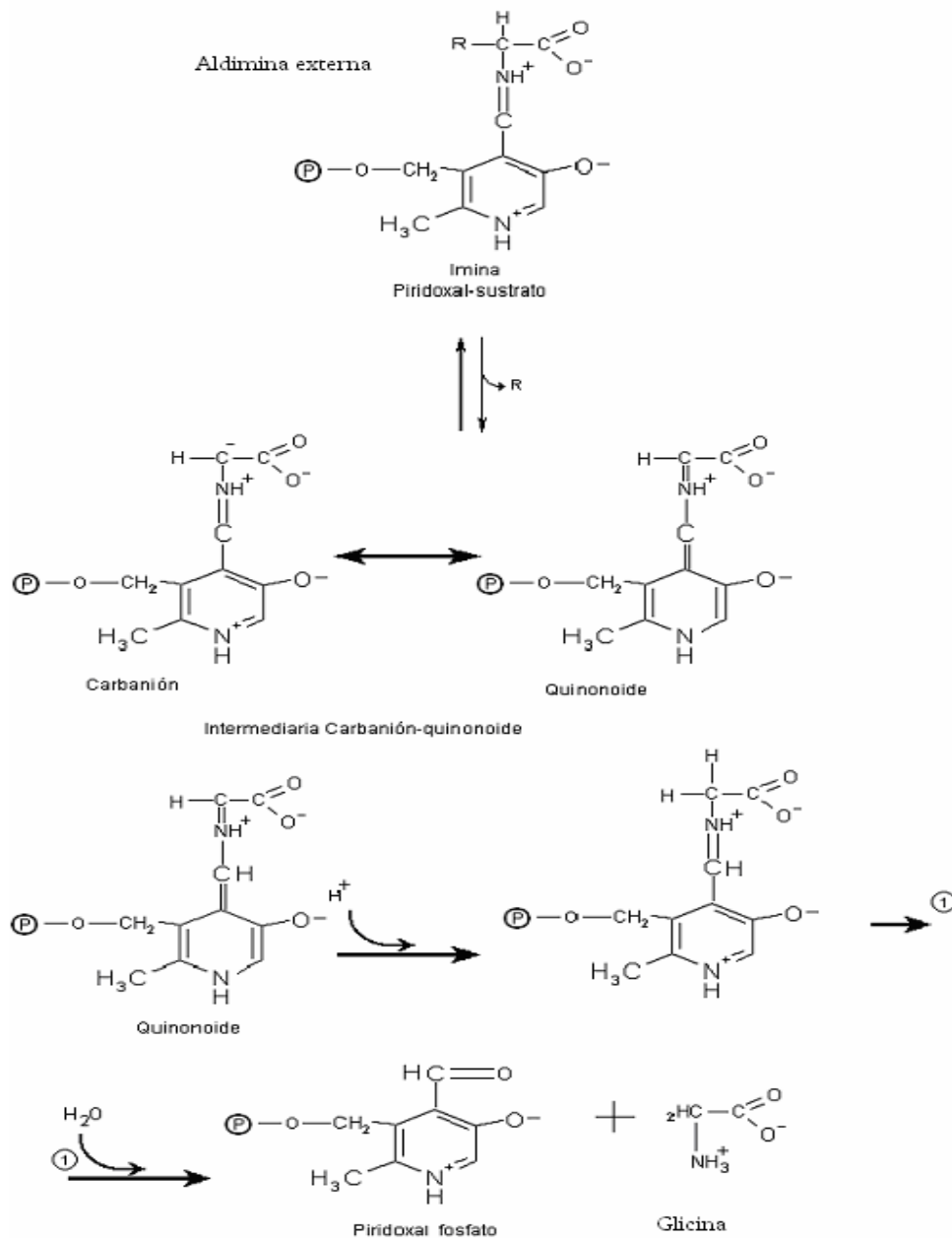


Fig 16 Mecanismo de reacción general de la ruptura de la cadena lateral del sustrato.

En un tercer tipo de reacción de la cadena lateral de la base de Schiff, este experimenta una ruptura del aldol. Inversamente, una cadena lateral puede ser añadida por la β condensación. Una enzima mejor conocida de este grupo es serina hidroximetiltransferasa, que convierte la serina a glicina y formaldehído. Este último no se lanza en una forma libre

sino es transferido por la misma enzima específicamente al ácido tetrahidrofólico, con el cual forma una aducción cíclica. En un muy importante camino de degradación de treonina el grupo hidroxil de su cadena lateral es deshidrogenado para formar 2-amino-3-oxobutirato, en esta se produce un ruptura por una enzima PLP-dependiente y se produce glicina y Acetil-CoA.

Inversamente, las reacciones de condensación de éster unen grupos acil CoA derivados con bases de Schiff obtenidas de la glicina o serina. Succinil-CoA es el donante acil para el segundo camino conocido para biosíntesis de ácido δ -aminolevulinico, un intermediario en la síntesis de la porfirina. La enzima no cataliza la decarboxilación de glicina en ausencia de Succinil-CoA. En una reacción similar en la biosíntesis de esfingosina la serina es condensada con Palmitoil-CoA y decarboxilado para formar un intermediario aminocetona (Metzler, 2004).

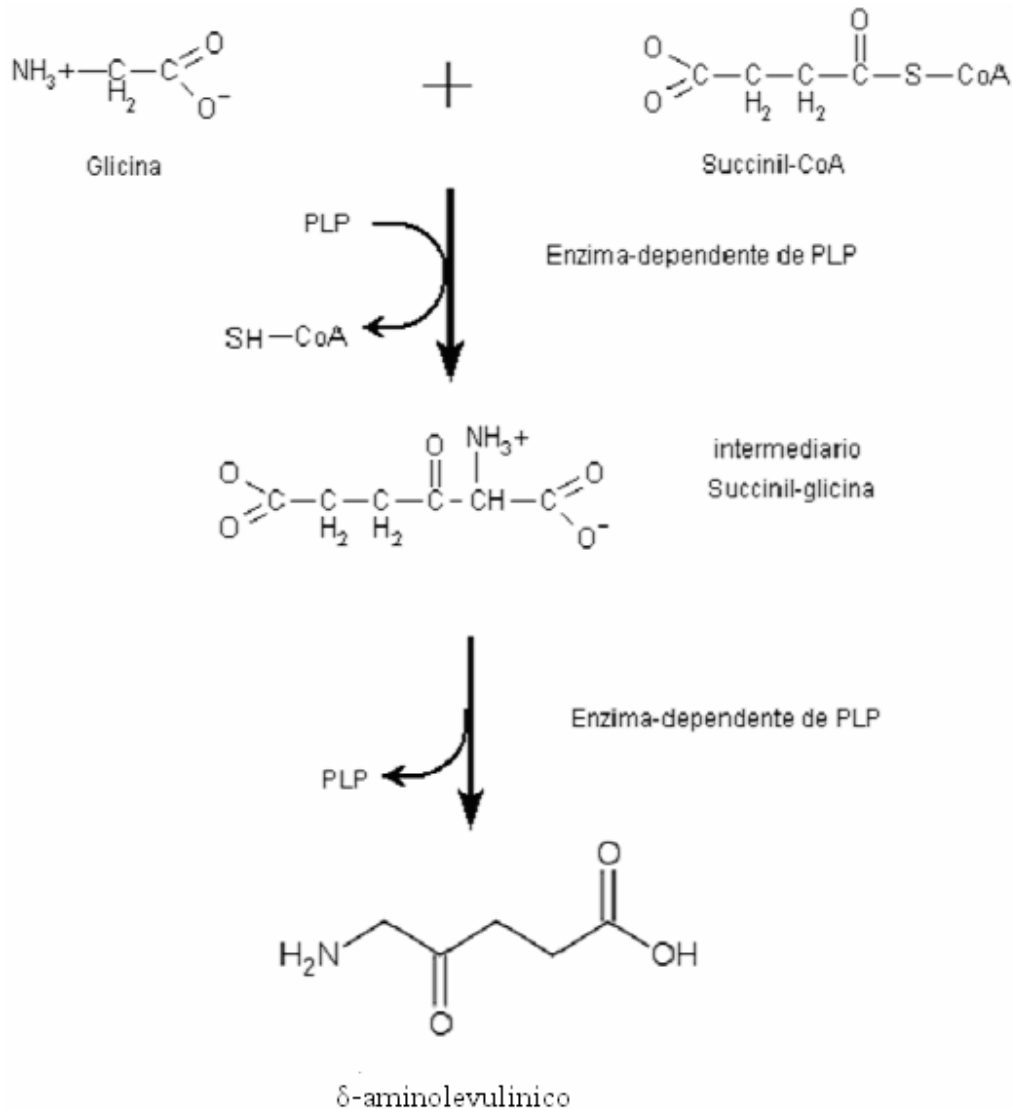


Fig 17. Síntesis de ácido δ -aminolevulinico como ejemplo del tipo de reacción de ruptura de la cadena lateral

4.4 Intermediario cetimina como electrón aceptor (grupo d)

Se piensa que el cuarto grupo de reacciones PLP-dependientes son dependientes de la formación del intermediario cetimina. En esta forma el α -hidrogeno original del aminoácido ha sido removido y el enlace $\text{C}=\text{NH}^+$ de la cetimina es polarizado en dirección que favorece la retirada de electrones del aminoácido en el grupo de imina. Esto permite que se den otras series de reacciones enzimáticas análogas a las del ácido β -oxo.

Enzimas de este grupo catalizan la eliminación de los γ -sustitutos de los aminoácidos. Los grupos eliminados pueden ser reemplazados por otros sustituyentes, ya sea en la posición α y β . La cetimina inicialmente formada por tales enzimas experimenta la eliminación del γ sustituto (β con respecto al grupo C=N) junto con un protón de la posición β del aminoácido original para formar un intermediario insaturado que puede reaccionar en una de tres formas, que depende de la enzima. La adición de HY' conduce al γ reemplazo, mientras la adición de un protón a la posición α conduce a una α, β - base de Schiff insaturada. Esta última puede reaccionar por la adición de HY' (β reemplazo) o puede descomponerse a un ácido α -oxo e ion amonio. Como reacción γ reemplazo importante es la conversión de O-acetil-, O-succinyl-, o O-fosfohomoserina a cistationina. Esta reacción cistationina γ -sintasa se encuentra en la ruta de biosíntesis de metionina en bacterias, hongos y plantas superiores. Subsecuentes reacciones incluyen β eliminación de cistationina de la homocisteína quien es convertida a metionina. La treonina es formada de la vía O-fosfohomoserina γ eliminación seguido por β reemplazo con HO-, una reacción catalizada por treonina sintasa Fig 18 (continuación) Diagrama de reacciones que describe γ -sustitución y β -sustitución (Metzler, 2004).

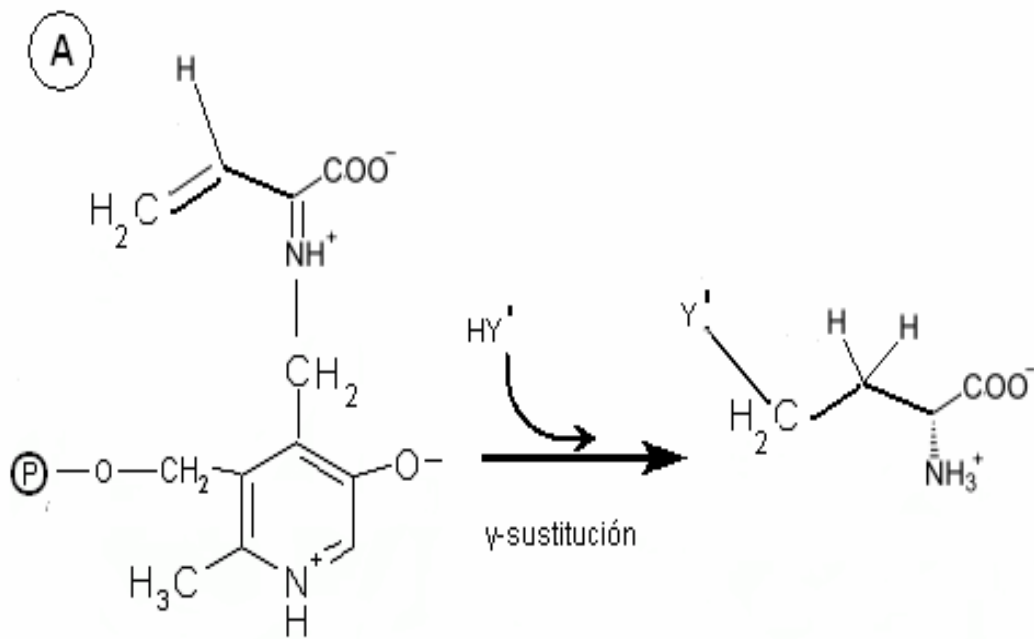
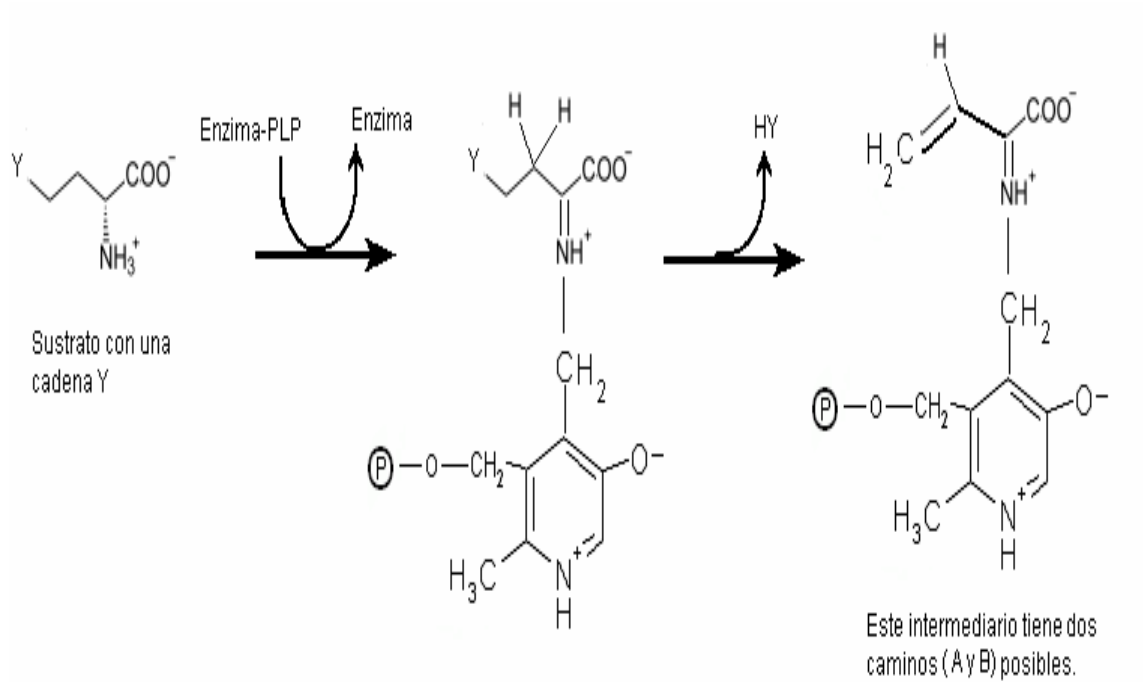
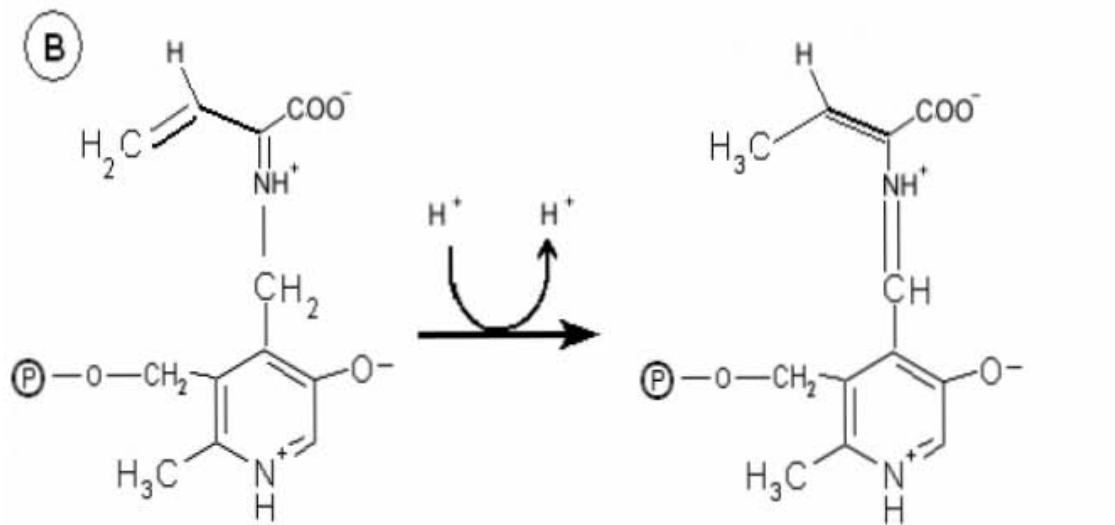


Fig 18 Diagrama de reacciones que describe γ -sustitución y β -sustitución



A su vez este intermediario tiene dos caminos posibles (1 y 2).

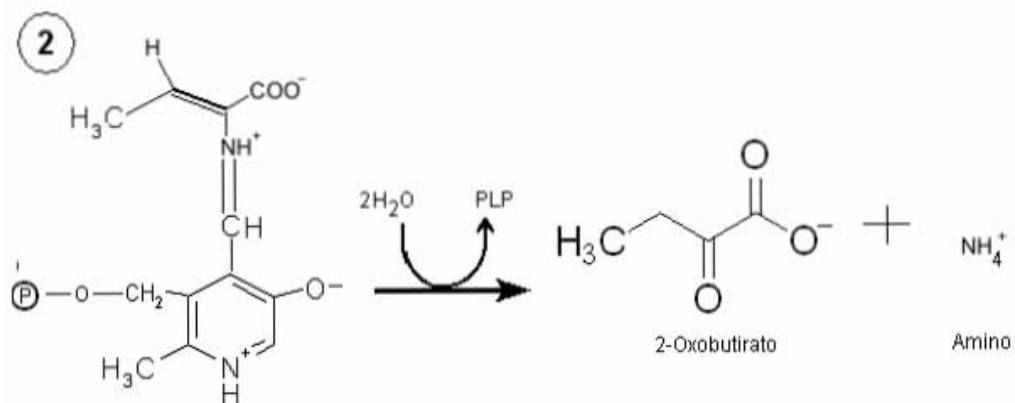
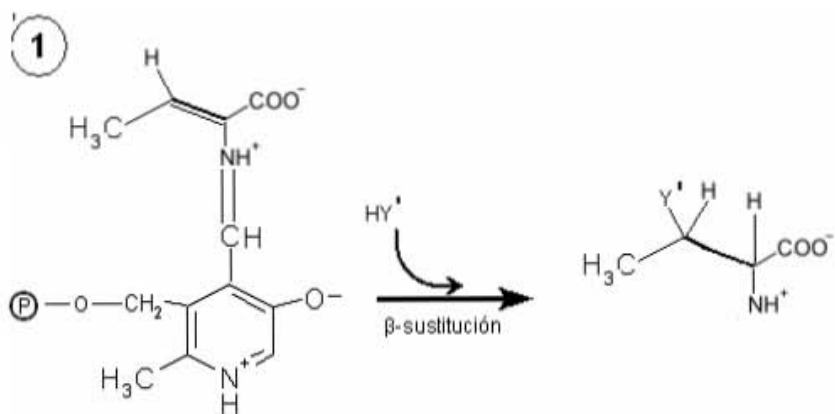


Fig 18 (continuación) Diagrama de reacciones que describe γ -sustitución y β -sustitución.

La pérdida del grupo β -carboxílico como CO_2 puede también ocurrir a través de un cetimina o intermediario quinonoide. Por ejemplo, el aspartato β -descarboxilasa convierte el aspartato a alanina y CO_2 , la selenocisteína es utilizada para crear sitios activos en algunas enzimas. Exceso de selenocisteína es degradado por selenocisteína liasa PLP-dependiente, cuál elimina evidentemente el selenio elemental de un cetimina o de un estado quinonoide de una base de Schiff intermedia.

Otra reacción relacionada que va a través de un cetimina es la conversión del aminoácido quinurenina de alanina y ácido antranílico. Esto por lo visto depende de la hidratación del grupo carbonilo antes de la ruptura β . Una ruptura análoga tiolítica utiliza CoA para convertir 2-amino-4-cetopentanoato a acetil-CoA y alanina (Metzler, 2004).

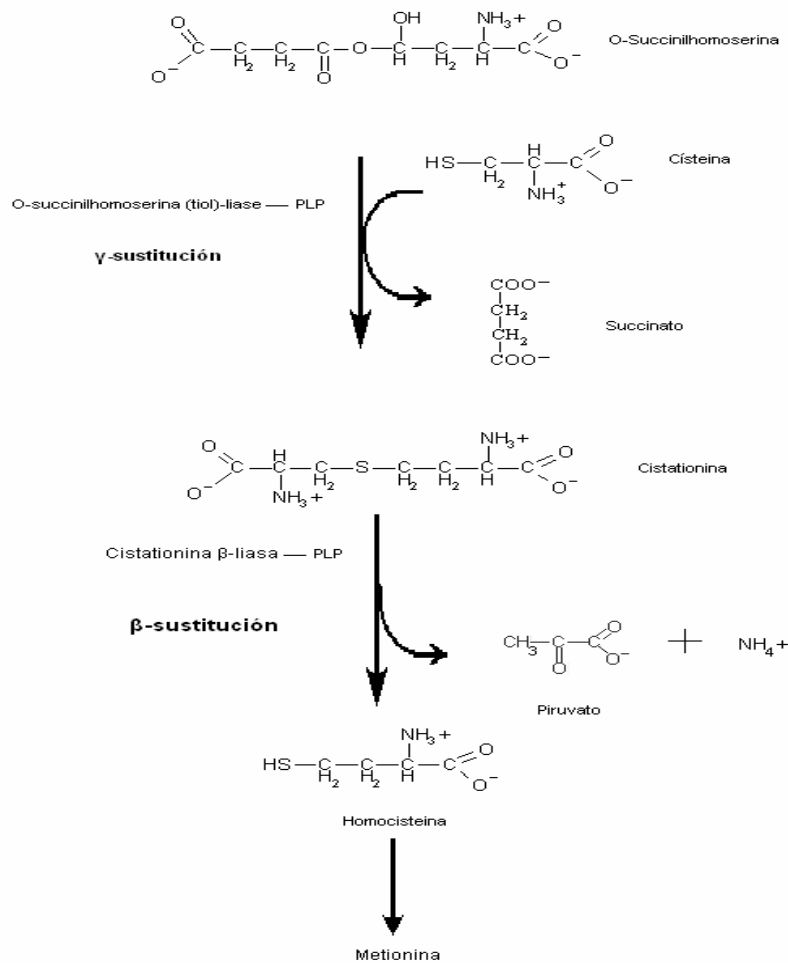


Fig 19 Ejemplo de reacciones dependientes del intermediario cetimina. Nota: fig 4-fig 20 obtenidas del Metzler, 2004.

4.5 Otras funciones

4.5.1 Metabolismo de lípidos

La función de la vitamina B₆ en el metabolismo de los lípidos aún es tema de controversia. Los animales que recibieron dietas deficientes en ácidos grasos poliinsaturados o en vitamina B₆ mostraron signos y síntomas similares. Las ratas deficientes de vitamina B₆ con dietas ricas en proteína (70%) presentaron hígado graso en algunos estudios, pero no en humanos. Es posible que los cambios en los niveles de ácidos grasos se relacionen con la

alteración en los niveles de fosfolípidos porque las cifras altas de S-adenosilmetionina inhiben la metilación de la fosfoetanolamina. Este último efecto reuniría el metabolismo anormal de aminoácidos (homocisteína) con los cambios en los fosfolípidos y los ácidos grasos relacionados.

La relación entre la vitamina B₆ y el colesterol también es tema de debate. Una deficiencia de esta vitamina no se relaciona con cambios importantes en el colesterol (lo disminuye o previenen su incremento), no se cuentan con estudios definitivos respecto al efecto de la vitamina B₆ complementaria sobre el nivel sérico de colesterol. No obstante, los niveles plasmáticos de PLP mantienen una relación positiva con los del colesterol plasmático en lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una negativa con el colesterol total y el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL) en monos.

4.5.2. Metabolismo y función de eritrocitos

El grupo hemo es de vital importancia, al ser un componente esencial de la hemoglobina, los citocromos, la mioglobina, y otras enzimas en las que también se encuentran presentes. Su biosíntesis en los tejidos eritrocitarios y no eritrocitarios está ligeramente regulada por parte del propio grupo hemo mediante inhibición por retroalimentación, que inhibe a la enzima 5-aminolevulinato (ALA) sintetasa (ALAS) que cataliza la primera reacción de la biosíntesis de este grupo, siendo además la limitante de la velocidad de la vía. La biosíntesis del grupo hemo se inicia con la formación de ALA a partir de succinil-CoA y glicina en una reacción catalizada por la enzima ALA sintetasa, dependiente de piridoxina. A continuación ALA deshidratasa (ALAD), enzima dependiente del grupo tiol, cataliza la condensación de dos moléculas de ALA, dando lugar a porfobilinógeno (PBG) (Nelson, 2006).

El PLP es una coenzima para las transaminasa en el eritrocito. Tanto el PLP como el piridoxal se unen con la hemoglobina. Este último se une con la cadena alfa de la hemoglobina e incrementa la afinidad por el oxígeno, mientras que el PLP establece un

fuerte enlace con la cadena beta y disminuye la afinidad de la unión con el oxígeno, situación que pueda adquirir importancia en la anemia falciforme (Shils, 2002).

La deficiencia crónica grave de vitamina B₆ causa anemia hipocrómica microcítica. Además algunos pacientes con anemia sideroblástica y otros tipos de anemia responden de manera favorable al tratamiento con piridoxina (Bickers, 1962).

4.5.3 Función Inmunitaria

La ingesta de vitamina B₆ tiene un impacto importante en la función inmunitaria. Tanto en estudios animales como humanos se observó una relación entre la ingesta deficiente de esta vitamina o un estado bajo de la misma y disfunción inmunológica. La producción de interleucina 2 y la proliferación de linfocitos disminuyen en los humanos cuando la vitamina B₆ se agota. Es probable que estos efectos se deban a la alteración del metabolismo del carbono-1, sobre todo la actividad de la transferasa de radicales hidroximetilo de la serina y la modulación hormonal (Shils, 2002).

4.5.4 Modulación hormonal

En un estudio demostraron que el PLP se une con los receptores esteroideos. El PLP también se une con un segundo sitio en el receptor esteroideo e inhibe la unión de éste con el ADN. En estudios subsecuentes se observó que el nivel de mRNA para la aminotransferasa de aspartato citosólica era siete veces más alto en las ratas con deficiencia de vitamina B₆ que en los controles. Además la actividad de unión del receptor esteroideo con el ADN se intensificó con la hipovitaminosis. La mayor cantidad de mRNA para la aminotransferasa de aspartato citosólica en los animales con deficiencia sugiere que esta enzima que responde a los esteroides está regulada por la concentración de PLP intracelular al menos en parte. Por tanto la capacidad de respuesta a los esteroides es menor en animales sin deficiencia de B₆ que en los que si la tienen. Las reacciones entre las concentraciones fisiológicas de PLP y los receptores para estrógeno, andrógeno,

progesterona y glucocorticoides sugieren que el estado de la vitamina B₆ de un individuo puede tener importancia en las enfermedades endocrinas (Shils, 2002).

4.5.5 Triptofano y neurotransmisores

El piridoxal fosfato tiene un papel fundamental en el metabolismo del triptófano, muchas enzimas en esta ruta son dependientes de piridoxal fosfato. La quinureninasa es una de ellas, y se ve afectado por una deficiencia de vitamina B₆, que ocasiona una excreción en exceso de quinurenina y xanturenato que da a la orina una coloración amarillo-verdosa. Este es un síntoma para el diagnóstico de una deficiencia de vitamina B₆.

La quinureninasa puede transaminar con condensación de la cadena lateral que forma un compuesto bicíclico, el ácido quinurénico. El ácido quinurénico, su metabolito descarboxilado quinuramina y el quinolinato actúan todos como neurotransmisores derivados del triptófano, posiblemente como antiexcitotóxicos y anticonvulsivos.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) proviene de la hidroxilación del triptófano por un enzima dependiente de tetrahidrobiopterina y de su descarboxilación por un enzima que contiene piridoxal fosfato. Es un neurotransmisor en el cerebro y produce la contracción de los músculos lisos de arteriolas y bronquiolos. Está ampliamente distribuida en el organismo y puede que desempeñe otros papeles fisiológicos (Shils, 2002).

4.5.6 Síntesis de niacina

La conversión directa de triptófano en niacina incluye una enzima que requiere PLP, la cinurreninasasa. Después de cuatro semana de alimentar a un grupo de mujeres con una dieta que contenía 0.2 mg/día de vitamina B₆, la excreción urinaria total de los dos principales metabolitos de la niacina (N⁷-metil-2-piridona-5-carboxamida y N⁷-metilcotinamida) como respuesta a una prueba con carga de triptófano (2g) fue menor que la excreción en mujeres que recibieron 1.8 mg/día de vitamina B₆. Por tanto la ingesta baja (< 1.0 mg/día) de esta vitamina sólo tuvo un efecto ligero en la conversión de triptófano en niacina (Shils, 2002).

5. Enfermedades, signos clínicos por deficiencia

El déficit de vitamina B₆ en los seres humanos es poco frecuente debido a la abundancia de la vitamina en los alimentos y, además, al hecho de que es sintetizada en cantidades apreciables por la flora intestinal. Se ha argumentado que un aporte extra de vitamina B₆ podría ser favorable, pero esto no está claro y se sabe por el contrario que un gran exceso puede ser incluso perjudicial. La principal anomalía que se observa en el déficit de vitamina B₆ es una dermatitis por hipersensibilidad a la luz, que desaparece rápidamente tras la administración de la vitamina. Los animales de experimentación con déficit de vitamina B₆ pueden sufrir espontáneamente convulsiones de tipo epiléptico y son más sensibles de lo normal a los fármacos que provocan convulsiones antagonistas del GABA (ácido gamma-aminobutírico) (Nelson, 2006).

En humanos se ha observado síntomas como síntomas dermatitis de *Seborreica* en la región de ojos, este se define como una inflamación crónica caracterizada por enrojecimiento y descamación en áreas del cuerpo ricas en glándulas sebáceas, principalmente el cuero cabelludo, la cara (área nasogeniana, región supraciliar) y la parte superior del tronco (región interescapular y esternal). La incidencia de dermatitis seborreica en la población normal es de 1% a 3% y se aumenta en pacientes con pitiriasis versicolor, enfermedad de Parkinson, depresión e infección de VIH (Arteaga, 2003).

En la nariz y boca se ha visto como síntoma erosión en la región oral, en las mucosas y boca llamada glositis que es la inflamación aguda o crónica de la lengua. Comúnmente se caracteriza por la hinchazón, ardor, cambio de color o, según el caso, descamación de la lengua.

Debilitación nerviosa como neuritis periférica que es una degeneración del nervio periférico principalmente lo de los músculos distales de las extremidades. Da lugar a debilidad muscular con pérdida sensorial, la atrofia y la disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos. Este síndrome es asociado con una degeneración no inflamatoria del axón y las vainas de mielinas, que afectan principalmente la parte distal de los músculos de

las extremidades (Williams & Wilkins, 2008). Otros síntomas son desordenes de percepción y convulsiones epilépticas en menores. El debilitamiento nervioso puede ser explicado por el hecho que la vitamina B₆ es esencial para el normal desarrollo del sistema nervioso central. (Friedrich, 1988).

Las dietas deficientes son aparentemente raras, Sin embargo, ciertas drogas, tales como isoniacida y penicilamida, actúan como antagonistas químicos de la piridoxina y causa deficiencia. Isoniacida (ácido hidracida isonicotínico), una droga que se usa para tratar tuberculosis, puede inducir deficiencia de vitamina B₆ por la formación de un derivado inactivo con piridoxal fosfato, esto causa neuropatía periférica durante el tratamiento contra tuberculosis, la neuropatía responde a la administración de piridoxina o la reducción de la dosis del fármaco (Behrman, 2004). Los suplementos dietéticos con vitamina B₆ es, por lo tanto, un complemento del tratamiento con isoniacida (Champe, 2004). Algunos casos de anemia sideroblástica responden al tratamiento con piridoxina (Davidson, 2006).

Los niños que se alimentan con fórmulas deficientes de vitamina B₆ durante 1-6 meses presentan irritabilidad y convulsiones generalizadas. También son habituales en malestar gastrointestinal y una respuesta de sobresalto acentuada (E. Behrman, 2004), esto se debe a que sus madres agotan su vitamina debido al uso prolongado de anticonceptivos orales. Los alcohólicos también pueden mostrar deficiencia debido a que el metabolismo del etanol a acetaldehído estimula la hidrólisis del fosfato de la coenzima (Harper, 1990).

En la anemia dependiente de vitamina B₆, los hematíes son microcíticos e hipocrómicos. Los pacientes tienen concentraciones elevadas de hierro sérico, saturación de proteína de unión de hierro, depósitos de hemosíderina en la médula ósea y en el hígado así como utilización inadecuada del hierro para sintetizar hemoglobina (Behrman, 2004).

6. Toxicidad

La toxicidad de vitamina B₆ es relativamente baja. La dosis tóxica aguda de clorhidrato de piridoxina hidrocloreto es 6000 mg/kg (oralmente) o 700mg/kg (intravenosa) en ratones, y 3700 mg/kg (subcutáneamente) en la rata. No se encontró toxicidad crónica en perros y ratas a una dosis de 20 y 25 mg/kg por día, ni hubo ningún efecto teratogénico en ratas en dosis de 80mg/kg por día. Algunos daños en el sistema nervioso central fue observado en perros que se les dio 1000 mg de vitamina B₆/kg por día durante varios días; esto es equivalente a 70,000 mg de vitamina B₆/día principalmente en humanos. Sin embargo, dosis terapéuticamente o farmacológicamente rara vez exceden los 50 mg por día para humanos especialmente. El DL₅₀ para vitamina B₆ en perros es 1g/kg de peso corporal. Acorde a otros reportes, perros, ratas y conejos pueden tolerar hasta 1 g de piridoxina/kg de peso corporal / días por un corto período de tiempo, pero estas dosis durante períodos más largos conducen a la ataxia, debilidad muscular y daño neurológico. La piridoxina es varias veces más tóxica que las otras formas de vitamina B₆.

En personas que tomaron megadosis de esta vitamina, se detectaron síntomas (como ataxia, debilidad muscular y daño hemorrágico) por primera vez observadas con dosis de 2 g piridoxina/día. Cuando este excede el umbral. El nivel de plasma fue de 30ng/mL (niveles normales son 3.6-18 ng/mL). Experimentos en humanos principalmente mostró que un a dosis individual de 70 a 357 mg piridoxina/kg no tiene efectos mortíferos.

Hay algunos reportes de neuropatía sensorial como resultado del abuso de piridoxina. Estos se producen después de la ingesta de 2.0 o más g de piridoxina/día.

En un estudio que se le realizó a siete personas (entre 20 y 43 años de edad) de ambos sexos se administraron de 2.0 a 6.0 g de piridoxina/día, generalmente para el tratamiento de edema. En todos, fueron observados ataxia y otros desordenes neurológicos posteriormente. Los niveles de vitamina B₆ en plasma en esas personas fue de hasta 10 veces los niveles normales. El cese de la administración de la piridoxina ha llevado a una mejora considerable en todos los casos, pero en algunos de ellos hay aún signos de disfunción neurológica después de seis meses (Friedrich, 1988).

7. Estabilidad

La vitamina B₆ es levemente estable en soluciones acuosas ácidas, pero en soluciones neutras y alcalinas es destruida, especialmente cuando es expuesta a la luz. La piridoxina es muy estable a altas temperaturas más que piridoxal y piridoxamina.

Las pérdidas siguientes fueron observadas en soluciones con vitamina después de 15 hrs. Bajo condiciones de luz del laboratorio: clorhidrato de piridoxina perdió 10 % a pH 4.5 y 34 % a pH 7; clorhidrato de piridoxal, 32 % a pH 4.5 y 45 % a 34 % a pH neutro; clorhidrato de piridoxamina, 43 % a pH 4.5 y 53 % a pH 8.

Las pérdidas de vitamina B₆ producidos durante el cocimiento son variables. El producto vegetal casi no pierde vitamina B₆, mientras los productos de origen animal pierden considerables porciones del contenido de vitamina B₆. Esto es debido al hecho de que las plantas contienen sobre todo piridoxina que es estable al calor. Mientras que los animales contienen piridoxal y piridoxamina que no son muy estables al calor. La leche pierde entre 30 a 70 % de esta vitamina cuando es secado, pero la piridoxina añadida a la leche compensa la pérdida durante el secado (Friedrich, 1988).

8. Requerimientos

El requerimiento de vitamina B₆ varía dependientemente del tipo de dieta, salud y algunos otros factores. Uno de los factores más importantes que afectan el requerimiento de vitamina B₆ es la ingesta de proteínas. Es entendible que una elevada ingesta lleva a una elevada necesidad de vitamina B₆, debido a que la proteína está involucrada en el metabolismo de aminoácidos. El cociente 0.02 mg de piridoxina por g de proteína se ha propuesto como base para calcular los requerimientos. Esta relación fue obtenida principalmente de medidas de excreción de metabolitos del triptófano en la orina; esta excreción fue normal en hombres que consumieron 100 g de proteína por día (la cantidad media) y quienes recibieron 1.75 a 2.0 mg de vitamina B₆ por día. Sin embargo, la excreción de los metabolitos de triptófano fue elevada cuando las dosis de vitaminas fueron inferiores a estas. Esto generalmente asume que los requerimientos de vitamina B₆ es directamente proporcional al consumo de proteína (Friedrich, 1988).

Tabla. 6 .Cantidad recomendada de Vitamina B6 para diferentes grupos (Friedrich, 1988).

Grupo	Edad (años)	Cantidad de vitamina B ₆ (mg/día)
Lactantes	0-0.5	0.3
	0.5-1	0.6
Niños	1-3	0.9
	4-6	1.3
	7-10	1.6
Jóvenes y adultos		
Hombres	10-12	1.8
	13-14	1.8
	15-18	2.0
	Después de los 18	2.2
Mujeres	10-12	1.8
	13-14	1.8
	15-18	2.0
	Después de los 18	2.0
Embarazo		2.6
Enfermo		2.5

8.1 Absorción

Para hacer una valoración adecuada del requerimiento de vitamina B₆ es necesario comprender que proporción de la vitamina está disponible para los procesos biológicos (o sea absorbidos y utilizables). La absorción de las diversas formas de vitamina B₆ se estudia sobre todo en animales y en forma limitada en personas. Las tres formas principales se absorben en mayor extensión por un proceso pasivo no saturable, en particular en el yeyuno. La fosfatasa alcalina hidroliza las formas fosforiladas y el intestino las capta; después cada una se fosforila de nuevo y se conserva (proceso que se conoce como

atrapamiento metabólico. Sin embargo, las formas de la vitamina salen por la membrana basolateral de las células intestinales, la mayor parte sin fosforilar (Shils, 2002).

8.2 Biodisponibilidad

Los estudios en animales y humanos proporcionan información acerca de la biodisponibilidad relativa de la vitamina B₆. En general más de 75% de la vitamina está disponible en la mayor parte de los alimentos estudiados. Los estudios en personas muestran una relación inversa entre la cantidad de glucósido de piridoxina (GNP) en la dieta y la biodisponibilidad. Sin embargo, el GNP se absorbe y una parte se convierte en ácido 4-piridóxico. En estudios en humanos se encontró que cerca de 58% del GNP está disponible. También parece que se altera el metabolismo de la piridoxina que se ingiere al mismo tiempo en las ratas; es probable que tenga un efecto parecido en los humanos. El procesamiento de los alimentos (formación de piridoxal-lisina alfa) y la fibra también limitan la biodisponibilidad de la vitamina (Shils, 2002).

9. Métodos de identificación

La identificación de la vitamina B₆ según su estado puede valorarse de tres métodos: métodos indirectos, métodos directos e ingesta dietética (Shils, 2002).

Tabla 7 índices empleados para valorar el estado de la vitamina B₆ y valores mínimos sugeridos para el estado adecuado (Shils, 2002).

Índice	Estado adecuado
DIRECTOS	
Fosfato-5-piridoxal plasmático	> 30 nmol/L
Vitamina B6 total plasmático	> 40 nmol/L
Ácido 4-piridóxico urinario	> 3.0 µmol/día
Vitamina B ₆ total urinaria	> 0.5 µmol/día
INDIRECTOS	
Índice de transaminasa de alanina eritrocitaria	< 1.25
Índice de transaminasa de aspártica eritrocitaria	< 1.80
Carga de 2g de L-triptófano; ácido xanturénico urinario.	< 65 µmol/día
Carga de 3g de L-metionina; ácido cistationina urinario.	< 350 µmol/día
INGESTA DIETÉTICA	
Ingesta de vitamina B ₆ ; promedio semanal	> 1.25 a 1.50 mg/día
Proporción entre vitamina B ₆ y proteínas (mg/g)	≥ 0.016

9.1 Métodos directos

Los métodos directos miden uno o más de los metabolitos de los vitámeros de B₆. En la actualidad la medición directa que se usa con mayor frecuencia es la concentración de PLP

plasmático. Esto se apoya en datos provenientes de modelos animales y estudios de personas. Sin embargo, el uso del PLP, como índice del estado es objeto de controversia. Para hacer una valoración correcta de la concentración plasmática de PLP es necesario comprender los factores que modifican ese nivel. Lo ideal será medir el PLP en los tejidos. El nivel eritrocitario de PLP es útil como índice del estado de vitamina B₆ estará sujeto a dudas hasta que se resuelva los problemas metodológicos y se cuenten con más datos. La cantidad total de la vitamina en el plasma y las concentraciones plasmáticas de piridoxal son medidas directas adicionales útiles. Puesto que el piridoxal es la forma que entra a la célula, su cuantificación es más relevante que la de fosfato de piridoxal.

Los métodos directos urinarios incluyen medición del ácido 4-piridóxico, principalmente producto metabólico, y de la vitamina total (suma de las formas no fosforilada y fosforilada). En condiciones normales 40 a 60% de la ingesta diaria de vitamina B₆ se excreta como ácido 4-piridóxico. De manera similar, los vitámeros urinarios representan 8 a 10% de la ingesta diaria. La excreción urinaria de ácido 4-piridóxico se considera un indicador a corto plazo del estado vitamínico. La excreción refleja y se modifica por la ingesta de vitamina durante un periodo de cuatro días. Para utilizar en forma correcta la cifra total de vitamina B₆ urinaria como indicador del estado es necesario hacer varias recolecciones de 24 hrs. Durante tres semanas. La principal limitación para el conocimiento de los factores (dietéticos y fisiológicos) que afectan el ácido piridóxico y la vitamina total en orina es el efecto de la ingesta proteica. La excreción urinaria de ácido piridóxico disminuye conforme la ingesta de proteína aumenta (Shils, 2002).

9.2 Métodos indirectos

Las mediciones indirectas actuales del estado de la vitamina B₆ se basan en los productos de vías metabólicas o enzimas específicas que requieren PLP. Por eso son un reflejo indirecto de los niveles PLP en ciertos tejidos. Por tanto no siempre representan el contenido total de vitamina en los tejidos y tampoco los niveles circulantes de PLP o vitámeros B₆. Las mediciones indirectas que más se usan son:

a) Pruebas con carga de triptófano y metionina

La prueba de carga de triptófano, uno de los índices del estado de la vitamina B₆ que más se emplean, se basa en el hecho de que varios de los pasos de la vía catabólica principal del triptófano dependen de PLP. Se administra una carga oral de 2 g de triptófano y se mide la excreción urinaria de metabolitos como el ácido xanturénico y el ácido cinurénico.

La prueba con carga de metionina también se emplea como medida indirecta del estado de esta vitamina. Como la prueba con triptófano, se cree que esta prueba refleja los niveles hepáticos de la vitamina. La vía de la metionina tiene cuatro pasos dependientes de PLP. El paso catalizado por la cistationasa, en la que la cistationina es transformada en cisteína, parece ser muy sensible a la deficiencia de la vitamina B₆. De hecho se excretan grandes cantidades de esta enzima después de una dosis de 3 g de metionina. Es probable que las proteínas tengan un efecto similar al que se observa con el triptófano. El interés reciente en los niveles plasmáticos de homocisteína y la cardiopatía coronaria condujo a la realización de varios estudios del efecto de la vitamina B₆ en la homocisteína plasmática. Aunque la deficiencia de esta vitamina aumenta el nivel de homocisteína plasmática después de una carga de metionina, parece que el ácido fólico tiene una mayor importancia relativa que la vitamina B₆ para modificar los niveles plasmáticos de homocisteína.

b) Transaminasas eritrocitaria (transferasa de radicales amino)

Las mediciones de la actividad de transaminación o estimulación de la aminotransferasa de alanina eritrocitaria (EALT o EGTP) y de la aminotransferasa eritrocitaria de ácido aspártico (EAST o EGOT) son índices indirectos de uso frecuente para valorar el estado de la vitamina B₆. Se consideran mediciones a largo plazo del estado de la vitamina por el periodo de vida de los eritrocitos. Las actividades de las respectivas transaminasas se miden *in vitro* en presencia y ausencia de exceso de PLP. El porcentaje de estimulación se calcula a partir de estos datos:

$$\% \text{ estimulación} = [(As - Au)/Au] * 100 \%$$

Donde A_s es la actividad estimulada y A_u es la actividad no estimulada.

Con base en estudios en mujeres la actividad de la EALT (índice y porcentaje de estimulación) es más sensible a la ingesta de vitamina B_6 . Sin embargo, la actividad relativa de la EALT sólo es 5% de la que presenta la EAST. Es más probable que la primera enzima pierda actividad cuando los eritrocitos se congelan. La utilidad de la actividad de la transaminasa medida como índice de una ingesta específica de la vitamina se desconoce porque ningún estudio a largo plazo (más de 6 semanas) ha medido las actividades de las transaminasas después de aportar diferentes niveles de B_6 . Además la relación temporal entre la medición de la actividad enzimática y la ingesta de B_6 se comprende poco. Una consideración adicional en el uso de los datos de transaminasa como indicador del estado vitamínico es la existencia de tres fenotipos de la EALT eritrocitaria (Shils, 2002).

10. Aplicaciones

10.1 Cistionuria

La cistionuria es una enfermedad genética en la que la enzima γ -cistionasa es deficiente o inactiva. La cistionasa cataliza la reacción:

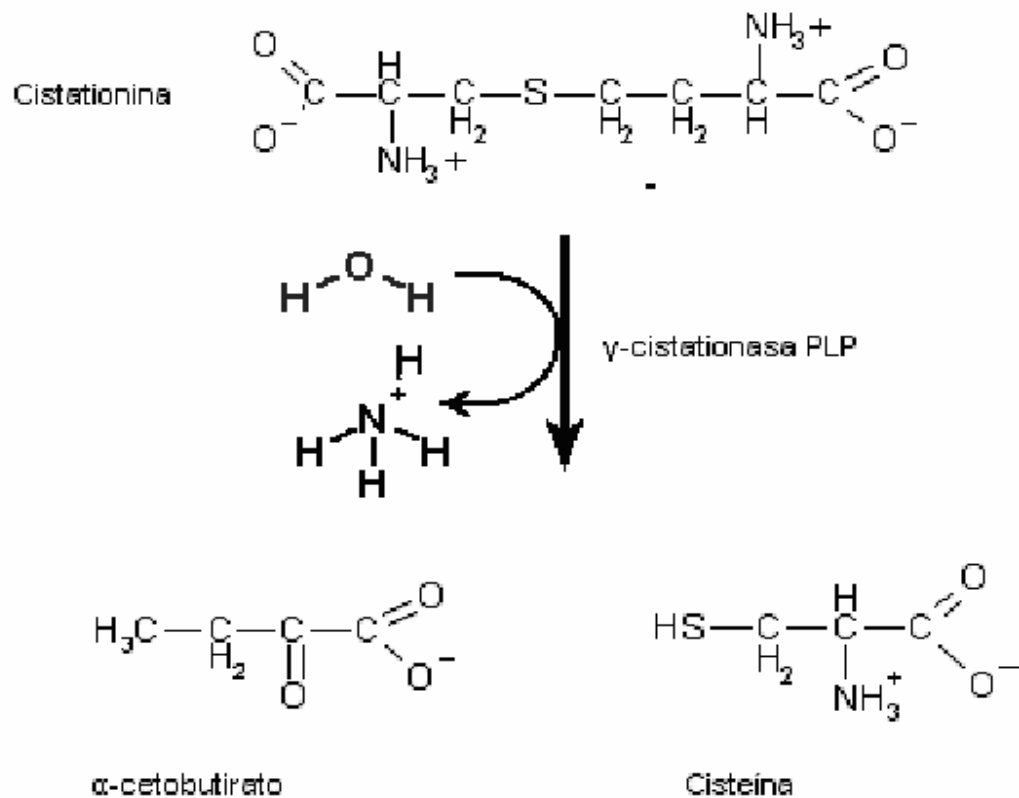


Figura 20. Reacción de transformación de cistionina a cisteína (Metzler, 2004)

El déficit de la enzima conduce a la acumulación de cistionina en el plasma y a retraso mental. Dado que la cistionasa es un enzima dependiente de piridoxal fosfato se administró vitamina B_6 a pacientes cuyos fibroblastos contenían material que reaccionaba cruzadamente con anticuerpo contra la cistionasa (Devlin, 2004).

Esta enfermedad se ha observado en niños prematuros, con bajo peso al nacer o en niños con dietas enriquecidas con metionina. La alteración es transitoria, lo cual se explica por la ausencia de γ -cistationasa en el hígado fetal por su inmadurez.

Las causas no genéticas de baja utilización de cistationina incluyen el déficit de vitamina B₆ tiritoxicosis y las enfermedades hepáticas generalizadas.

La sobreproducción de cistationina ocurre cuando con una actividad normal de cistationasa- β -sintetasa existe un aumento de homocisteína por déficit de metionina sintetasa. Algunos tumores neurales contiene grandes cantidades de cistationina y, por último, existen cistationurias familiares debidas a un defecto renal que afectan al transporte de este aminoácido (Villegas-Salas, 2000).

Muchos pacientes han respondido a la terapia con vitamina B₆ con un descenso en los niveles de cistationina en el plasma. Tales pacientes tienen la apoenzima. En un paciente la actividad de la enzima era indetectable en homogeneizados de fibroblastos pero aumentaba hasta un 31 % del normal al añadir piridoxal fosfato 1 mM a la mezcla de ensayo.

Se cree que la Km para la fijación de piridoxal fosfato a la enzima es mayor debido a una mutación del centro de fijación. La actividad se recupera parcialmente incrementando la concentración de coenzima. Aparentemente estos pacientes requieren una concentración de estado estacionario de coenzima mayor para que aparezca la actividad ganma-citationasa (Devlin, 2004).

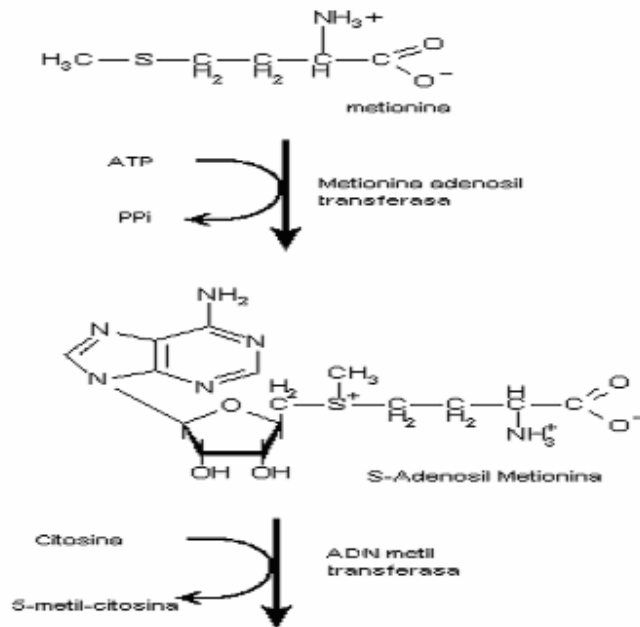
10.2 Hiperhomocisteinemia

Nunca se estableció una correlación definitiva entre los altos niveles de colesterol y los padecimientos del corazón, pues la mayoría de los infartos ocurren en personas con niveles de colesterol normal o ligeramente elevados, por lo que se ha relacionado a la homocisteína (Hcy), aminoácido producto del catabolismo de la metionina, con los procesos proliferativos de la intima arterial que con frecuencia culminan en cardiopatía isquémica (Garcés, 2006). Los niveles anormales de Hcy se pueden determinar por varios factores, heredados y adquiridos. Varios polimorfismos se han encontrado en los genes que codificaban para las enzimas implicadas en el metabolismo de Hcy, esto afecta los niveles de circulación de Hcy. Además, las deficiencias alimenticias, particularmente éstas que implican las vitaminas del grupo B, los cofactores importantes del metabolismo de Hcy, se relacionan comúnmente con los altos niveles de circulación de Hcy. (Sofi 2007).

El problema que ocasiona este aminoácido es la hiperhomocisteinemia que es un factor de riesgo para las arterias caracterizado por concentraciones seriamente elevadas de la homocisteína (Van der Griend, 1999) causa daño endotelial que conduce a un alto riesgo para el proceso aterosclerótico en bazos coronarios, cerebrales y periféricos y para el tromboembolismo arterial y venoso (Cabrini, 2005). Otros estudios observaron que niveles altos de la homocisteína son un factor de riesgo significativo de la obstrucción retiniana de la vena (RVO), uno de los desordenes vasculares retinianos mas comunes que se puede asociar a la disminución de agudeza visual, especialmente entre las personas mayores (Sofi 2007) debido a que el cristalino del ojo sufre dislocación. Otros efectos son que la homocisteína reacciona con los grupos aldehídos de las lisinas del colágeno, que provoca su bloqueo, esto se observa en menores después de los tres años donde también se desarrolla osteoporosis (Devlin, 2004).

La homocisteína una vez que se produce del catabolismo de la metionina, es transferido a la sangre donde libera una gran cantidad de radicales libres de oxígeno (superóxido y peróxido de hidrógeno) cuando este se oxida, estos radicales desencadenan la cascada de estrés oxidativa lo que conlleva a la oxidación de los lípidos de las membranas celulares

endoteliales y en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) alterando la estructura de las glicoproteínas que protegen la pared celular, se observó que daña el revestimiento vascular e interfiere en la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos, favoreciendo de esta manera el endurecimiento de las arterias e impidiendo la irrigación de sangre al propio corazón (Garcés, 2006). El tratamiento que se sigue es el de reducir los niveles de este aminoácido mediante una alimentación rica en vitamina B₆ acompañada de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Se han hecho estudios tanto en animales como en pacientes con problemas arteriales relacionados con la homocisteína a los cuales se les administró diferentes dosis de vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ácido fólico obteniéndose resultados satisfactorios.



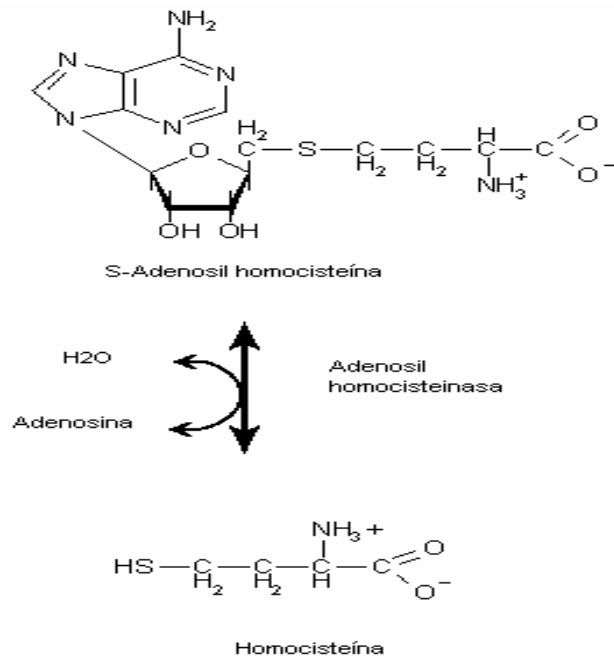


Fig 21. Reacción del metabolismo de la Homocisteína (Metzler, 2004).

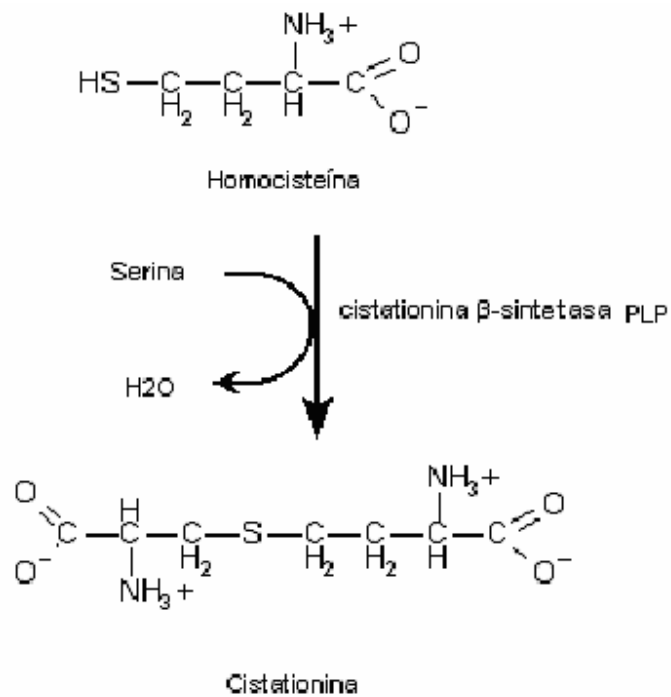


Figura Fig 22. Reacción del metabolismo de la Homocisteína y cistationina (Metzler, 2004).

La piridoxina actúa como cofactor de la cistationina β -sintasa (Fig 22) que incrementa el catabolismo de la homocisteína y por lo tanto reduce su concentración por medio de la transulfuración (Cabrini et al 2004), también la piridoxina en compañía del ácido fólico y la cobalamina son cofactores de las enzimas metionina sintetasa y la 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metil-transferasa que actúan de igual manera que la cistationina β -sintasa (Garcés, 2006).

Hasta ahora se busca una dosis de Vitamina B₆, Vitamina B₁₂ y ácido fólico específica para tratar esta enfermedad metabólica. En una investigación en donde se administró diario varias mezclas conteniendo diferentes cantidades de Vitamina B₆, Vitamina B₁₂ y ácido fólico en diferentes pacientes durante 3 meses, al final se encontró que una dosis diaria de 400 μ g de mezcla de estas sustancias pueden reducir la homocisteína aunque se siguen haciendo nuevas investigaciones con diferentes combinaciones de Vitamina B₆, Vitamina B₁₂ y ácido fólico para ser más eficiente el tratamiento (Lobo, 1999).

10.3 Atrofia de las coroides y retina.

Los niveles elevados de ornitina son generalmente debidos a la deficiencia de ornitina δ -aminotransferasa. La deficiencia de esta enzima mitocondrial provoca una enfermedad perfectamente caracterizada clínicamente, la atrofia giratoria de las coroides y la retina, una enfermedad rara que se transmite con carácter autonómico recesivo, caracterizada por una pérdida progresiva de la visión que conduce a la ceguera hacia la cuarta década de vida. No se conoce el mecanismo de los cambios patológicos en los ojos (Devlin, 2004). Las lesiones atróficas de la retina recuerdan a las circunvoluciones cerebrales. Los pacientes con esta enfermedad suelen tener una inteligencia normal. La concentración de ornitina está aumentada en 10 a 20 veces su valor normal (de 400 a 1,400 μ M). No hay hiperamonemia ni elevación de los otros aminoácidos. De hecho, las concentraciones plasmáticas de glutamato, glutamina, lisina, creatina, y creatinina están disminuidas moderadamente (Behrman, 2004).

El avance de la enfermedad puede retardarse mediante la restricción de arginina en la dieta y/o la terapia con piridoxina, que reduce los niveles de ornitina en los fluidos corporales (Devlin, 2004).

10.4 Síndrome West

Primero conozcamos que es el Síndrome West (WAS) para entender como se aplica la piridoxina. Este síndrome debe su nombre al médico inglés William James West (1793-1848), es un síndrome epiléptico inusual pero generalmente devastador que se presenta en la infancia, los síntomas principales se caracterizan por asociación de espasmos mioclónicos masivos, retraso o deterioro psicomotor e hipsarritmia en el Electroencefalograma (EEG). Aparece entre 3 y 6 meses, casi siempre antes de los doce. Es familiar en el 10% de los casos. El 60% de los niños ya tiene retraso psicomotor antes de empezar con los espasmos por ser portador de una gran variedad de causas que incluyen las encefalopatías metabólicas, las malformaciones cerebrales, las secuelas meningoencefalitis, de anoxia perinatal o facomatosis. En este grupo el pronóstico es muy desfavorable y los niños quedan con un grave deterioro psicomotor y con frecuencia son epilépticos crónicos rebeldes. En el 30% restante, la etiología del síndrome de West es desconocida, aunque ya puede haber algunos indicios de retraso psicomotor previo y en estos casos el pronóstico es algo menor.

Los espasmos pueden ser muy ligeros o de gran violencia y se presentan en formas de salvas, sobre todo al despertar, provocados por estímulos sensoriales, pero, en general, sin ningún desencadenante especial. El niño puede tener docenas o cientos de estos espasmos al día. La hipsarritmia es un tipo de trazado de grandes ondas agudas completamente desorganizado. La hipsarritmia se fragmenta y aparece en forma de brotes durante el sueño (Zarranz, 2002).

Mucho del conocimiento contemporáneo del síndrome de West viene de las investigaciones realizadas en Japón. En la aplicación actual, los grupos de investigación de ese país tratan la cuestión de los factores que pudieron dar resultados para tratar a niños con síndrome de West criptogénico. Estos investigadores repasaron los expedientes de 32 pacientes con una

edad media de 8 años. Específicamente, buscaron diferencias entre los niños con un resultado de desarrollo normal y aquellos con retrasos (Welch, 2007).

Los mecanismos básicos de epileptogénesis en el síndrome West siguen sin estar claras, el tratamiento está principalmente basado empíricamente y hace falta una aceptación internacional válida. Solo se ha usado Hormona adrenocorticotropa (ACTH), su eficacia se describió en 1950, en ese estudio se encontró que hubo una respuesta del 90% para ACTH en comparación con otras hormonas, con esto se comprobó que ACTH era el único tratamiento para este síndrome. Sin embargo, tendría un problema serio pues se elevaron las tasas de recaída de 35% a 50% en los pacientes de estudio, esto se asocia a la terapia con una elevada morbilidad y mortalidad. El ácido de Valpróico se usa para controlar los espasmos en casi un 65% de los casos en un plazo de tres meses. Efectos similares en 48-60% de casos fueron divulgados para topiramato o el vigabatrina (pero se ha relacionado con trastornos visuales) (Martín 2002), este es especialmente eficaz en los espasmos asociados a esclerosis tuberosa. En algunos casos tanto la resonancia magnética (RM) como la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten detectar un foco crítico de la lesión cuya resección ha hecho desaparecer la sintomatología epiléptica, aunque no mejora, obviamente, los otros defectos de desarrollo que pueda tener el niño (Zarranz, 2002).

Después hubo informes sobre efectos beneficiosos con altas dosis del fosfato del piridoxal de 40% en criptogénico y el 10% en casos sintomáticos del WAS, una terapia inicial de 1 a 2 semanas con piridoxina se ha establecido en algunos países europeos y Japón (Otfried 2002). Según investigaciones, las convulsiones que se relacionan a Vitamina B₆ son tres tipos: la primera es la deficiencia de vitamina B₆ observados en lactantes alimentados con leche carente o pobre de esta vitamina. Las convulsiones responden a dosis fisiológicas de piridoxina (0.2-0.5 mg / día en la infancia). El otro tipo es la dependencia de vitamina B₆, debida por el uso de altas dosis de piridoxina en madres embarazadas o de la dependencia genética (autosomal recesiva) de la piridoxina. Las convulsiones intratables en los recién nacidos de esta causa se puede controlar rápidamente con la administración intravenosa de piridoxina (0.2-30 mg / kg / día) por un proveedor médico calificado. En este tipo las

convulsiones aparecen pocas horas después del nacimiento, por lo que se necesita administrar esta vitamina para evitarlas, en algunos casos se tienen que administrar dosis altas de piridoxina. Las manifestaciones atípicas que se presentan incluyen: convulsiones que comienzan después del periodo neonatal, convulsiones que responden inicialmente a anticonvulsionantes antes de administrar suplementos de vitamina B₆, pobre respuesta inicial a piridoxina entre otros. El último tipo es la respuesta de vitamina B₆ en donde las convulsiones responden a la administración de altas dosis de vitamina B₆ superior a las necesidades fisiológicas diarias, aunque no se encuentre ningún disturbio en el producto o metabolismo de la vitamina B₆.

El mecanismo detallado de la vitamina B₆ en el síndrome de West se desconoce, pero incluye la posible influencia de la vitamina B₆ en el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Algunas investigaciones indicaron que los niveles GABA de los fluidos cerebroespinal (CSF) en pacientes con síndrome West eran más bajos que en los controles. Además, se informó de un paciente, a quien la concentración del GABA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aumentó dentro de rangos normales después de una terapia de altas dosis de vitamina B₆ (Toribe, 2001).

Hasta ahora el “sulthiame” combinado con dosis de piridoxina se utiliza para tratar epilepsias parciales benignas que se presentan en WS con resultados satisfactorios, aunque se sigue haciendo pruebas (Otfried 2002).

10.5 Síndrome premenstrual

El Síndrome premenstrual (SPM) son indicios de alteraciones somáticas, afectivas y conductuales durante la fase lútea del ciclo menstrual, estos son de gravedad lo suficiente como para afectar de forma adversa las relaciones interpersonales o para interferir en las actividades normales. Se cree que el SPM es extremadamente prevalente y afecta de forma intermitente a aproximadamente un tercio de todas las mujeres premenopáusicas, los casos

graves son de 2% a 10% de las mujeres con SMP. La historia natural del SPM no ha sido claramente establecido (Ferri, 2007).

El índice más alto de discontinuación de contraceptivos orales ocurre dentro de los primeros meses del uso. La razón principal para la discontinuación es la ocurrencia de efectos secundarios tales como náusea, dolor de cabeza, irritabilidad, fatiga, aumento de peso, dolor del pecho. Los anticonceptivos orales que contiene análogos del estrógeno inducen una variedad de cambios fisiológicos y metabólicos que simulan el embarazo y el síndrome premenstrual (PMS), que se asocian a efectos secundarios similares al de anticonceptivos orales (Villegas-Salas, 1997).

Uno de los más populares tratamientos utilizados en el síndrome premenstrual es piridoxina (vitamina B₆). Existe cierta evidencia de que la ingesta de piridoxina por vía oral puede mejorar los síntomas del síndrome premenstrual como son senos adoloridos o dolor al tacto (mastalgia) y la depresión relacionada con el mismo en algunas pacientes. Esta vitamina fue originalmente pensada para corregir el metabolismo de los estrógenos en el síndrome premenstrual, pero ahora se considera en un papel más eficiente de regular la producción de la monoamina del cerebro.

Al igual que la piridoxina, muchos otros tratamientos utilizados en pacientes con síndrome premenstrual parecen útiles cuando se prueba abiertamente, en ensayos no controlados. Este hallazgo es en gran parte por la alta respuesta a placebos (simulaciones) en las mujeres (generalmente alrededor del 40%) con el síndrome. A pesar de su uso generalizado y frecuente éxito en estudios abiertos, se sabe de muy pocos ensayos controlados aleatorios que han descrito el uso de piridoxina en el síndrome premenstrual. De estos, algunos llegaron a la conclusión de que no había efecto beneficioso, mientras otros mostraron una respuesta favorable. Además, otros informes han sugerido que la piridoxina puede tener efectos tóxicos, incluso cuando se utiliza en dosis relativamente bajas (Doll, 1989).

En uno de estos estudios, donde se comparó un placebo y la piridoxina, fue realizado a 160 mujeres, estudiantes universitarias, seleccionadas al azar, que tenía síndrome premenstrual

(PMS) según un diagnóstico retrospectivo de cada mujer que se han registrado durante los últimos 3 ciclos menstruales. Estas 160 mujeres, se dividió en dos grupos y se asignó al azar, al final solo 94 estudiantes siguieron y cumplieron cabalmente con el protocolo del ensayo (46 mujeres en el grupo de piridoxina y 48 en el grupo placebo) fueron analizados.

Las tabletas de la piridoxina y del placebo fueron producidas por el mismo laboratorio y tenían la misma forma, color, y gusto. En el grupo de la piridoxina (46 pacientes) la vitamina B₆ fue prescrita en una dosis del 40 mg dos veces al día (80 mg total), y en el grupo del placebo (48 pacientes) una tableta muy similar en tamaño, olor, forma de las tabletas de vitamina B₆ y la dosis fue prescrita con 1 tableta dos veces al día. En ambos grupos las tabletas fueron consumidas a partir del primer día del cuarto ciclo menstrual y continuaron para los dos ciclos siguientes, y durante estos dos ciclos los síntomas fueron registrados. Los resultados en el segundo ciclo mostraron que el grupo que tomaron piridoxina disminuyeron significativamente los síntomas del síndrome que en el grupo que tomaron el placebo. Este es el estudio más reciente para investigar si la piridoxina funciona y es eficiente para disminuir los síntomas del síndrome premestruar (Kashanian, 2006).

10. 6 Hiperoxaluria primaria de tipo 1

Está causada por un déficit de la enzima alanino-glioxilato amnittransferasa peroxisómica, que se expresa sólo en los peroxisomas hepáticos y requiere piridoxina como cofactor. En ausencia de esta enzima, el ácido glioxílico, que no puede ser transformado en glicina, se transfiere al citosol, en donde se transforma en ácido oxálico por un proceso de oxidación.

La edad de presentación es muy variable. La mayoría de los pacientes se vuelve sintomática antes de los 5 años de edad. En aproximadamente el 10 % de los casos, los síntomas surgen antes del primer año (oxaluria neonatal). Las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas con la litiasis renal y la nefrocalcionosis. Un aumento de oxalato en la excreción.

El tratamiento médico no ha tenido éxito. La administración de dosis elevadas de piridoxina reduce la excreción urinaria de oxalato. Hasta ahora el tratamiento más viable es el trasplante combinado de riñón e hígado (Behrman, 2004).

10.7 Necesidad de Vitamina B₆ para los consumidores de anticonceptivos orales.

La controversia sobre las necesidades de vitamina B₆ en las personas que utilizan anticonceptivos orales ilustra muy bien los problemas potenciales asociados con los ensayos bioquímicos. Durante años, uno de los ensayos más comunes sobre el estatus respecto de la vitamina B₆ ha sido el de la carga a triptófano. Este ensayo se basa en la observación de que, cuando los niveles de piridoxal fosfato tisular son bajos, el catabolismo normal del triptófano está deteriorado, por lo que la mayor parte del triptófano se metaboliza por una ruta minoritaria que lleva a la síntesis del ácido xanturénico. En muchos casos, la cantidad de ácido xanturénico que se recupera en una muestra de orina de 24 horas después de la ingestión de una cantidad determinada de triptófano es un indicador válido del estado de la vitamina B₆. Cuando se utilizó la prueba de la carga de triptófano para evaluar el estado respecto a vitamina B₆ en las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales, empezaron a aparecer informes alarmantes. El uso de los anticonceptivos orales no sólo aumentaba la excreción de ácido xanturénico de manera considerable, sino que la cantidad de piridoxina necesaria para devolver la excreción de ácido xanturénico a sus valores normales era 10 veces la RDA y casi 20 veces el nivel requerido para mantener el estado normal de vitamina B₆ en grupos de control. Tal como era de esperar, esta investigación acaparó la atención popular, a pesar de que no se observaron los síntomas más clásicos de la carencia de vitamina B₆ en las personas que usan anticonceptivos orales.

Estudios más recientes en los que se utilizaron otras mediciones de la vitamina B₆ han detectado un cuadro diferente. Se puede también evaluar el estado respecto de la vitamina B₆ al medir la actividad endógena de estas enzimas y el grado de estimulación al añadir

fosfato de piridoxal. Estos tipos de ensayos muestran una diferencia mucho menor entre las mujeres que utilizan anticonceptivos orales y las que no los usan.

¿Por qué esta discrepancia? Por un lado, debe tenerse en cuenta que la actividad enzimática puede afectarse tanto por hormonas como por factores vitamínicos. En la vía catabólica del triptófano, la quinureninasa es la enzima clave que contiene piridoxal fosfato y por los metabolitos de estrógenos. Incluso en un estado normal de vitamina B₆, la mayor parte de la enzima se encuentra en la forma apoenzima inactiva. Esto no afecta, sin embargo, al metabolismo del triptófano, ya que la triptófano oxigenasa, primer enzima en la ruta, limita su velocidad. Por consiguiente, la pequeña cantidad de holoenzima activa es más que suficiente para transformar los metabolitos producidos en la primera parte de la ruta. Sin embargo, la quinureninasa se ve inhibida por los metabolitos de los estrógenos. Así, el uso de anticonceptivos orales reduce la actividad de este enzima hasta un nivel en el que se convierte en limitante, siendo el exceso de metabolitos del triptófano desviados hacia la producción de ácido xanturénico. Unos niveles de vitamina B₆ por encima de los normales evitan el problema, convirtiendo más apoenzima en holoenzima, y esto incrementa así la cantidad total de enzima. Dado que el estrógeno poseía un efecto específico sobre la enzima que se utiliza para medir los estados de vitamina B₆, ello no significa necesariamente que los requerimientos de piridoxina se encontrasen alterados por otros procesos corporales metabólicos.

Los anticonceptivos orales parecen aumentar ligeramente las necesidades de vitamina B₆ (Devlin, 2004).

10.8 Diabetes

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes son causa de la morbilidad y de la mortalidad en la población diabética y siguen siendo un tema de salud pública importante. Eventual, muchos pacientes diabéticos desarrollan complicaciones microvasculares y macrovascular tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, y aterosclerosis acelerada. Diabetes mellitus Tipo 2 se tratan con dieta, ejercicio, y medicación, y tipo 1 con la administración de la insulina en la dieta. Sin embargo, para muchos pacientes, la

realización de control apretado de la glucosa es difícil con regímenes actuales. Dado los costes enormes del tratamiento de la diabetes, otros estudios son necesarios para explorar el uso potencial de un suplemento dietético relativamente barato, tal como piridoxamina o vitamina B₆, como terapia que ayude en la prevención de complicaciones en pacientes diabéticos.

Estudios recientes en el desarrollo de la aterosclerosis en monos alimentados con una dieta deficiente de vitamina B₆, esto llevó a la idea de que la deficiencia de la vitamina B₆ cause el desarrollo de enfermedades vasculares. Los estudios en humanos mostraron que los niveles de vitamina B₆ en plasma eran inferiores en sujetos que habían tenido un infarto agudo de miocardio que en controles. El Nurses Health Study, que incluyó a más de 80000 mujeres, también sugirió una incidencia más alta de enfermedad de arteria coronaria en pacientes con los niveles inferiores de consumo de vitamina B₆ comparada con aquellos de consumo alto. Varios otros estudios también sugieren que las concentraciones bajas de la vitamina B₆ en la sangre estén asociadas independientemente a un riesgo de enfermedad de la arteria coronaria.

Los niveles de la vitamina B₆ de la sangre disminuyen perceptiblemente en animales diabéticos experimentales y pacientes diabéticos. Se sabe que la deficiencia de la vitamina B₆ en animales sigue una reducción de los niveles pancreáticos y la circulación de los niveles de insulina. La deficiencia de vitamina B₆ se ha asociado a los cambios degenerativos en células β , en los islotes de Langerhans y de la tolerancia de glucosa anormal. La suplementación de la piridoxina restablece la tolerancia normal de la glucosa y reduce el hinchamiento de la membrana basal glomerular. El tratamiento a largo plazo de la piridoxina en los pacientes diabéticos previene retinopatía. La suplementación de piridoxina puede bajar los niveles de glucosa de la sangre en animales diabéticos streptozotocin-tratados y niveles de hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos tipo 2. Los estudios *in vitro* han demostrado que la piridoxamina puede inhibir la formación de productos finales de la glicación. La piridoxina o piridoxal fosfato también se han propuesto para inhibir la glicosilación no enzimática en diabetes. Varios estudios encontraron una reducción significativa en neuropatía después de la suplementación de la vitamina B₆ a los pacientes diabéticos. Así, la diabetes se asocia a los niveles inferiores de la vitamina B₆. Por una parte, la enfermedad vascular es un sello de las complicaciones de la diabetes.

La piridoxamina se ha demostrado para ser un inhibidor potente de la formación de producto final de la glucosilación avanzada A.G.E. (Advanced Glycosylation End-product por sus siglas en inglés). Otros investigadores también han demostrado que piridoxamina limitó la progresión de nefropatía, retinopatía, y dislipidemias o dislipemias en ratas streptozotocin-tratadas. Sin embargo, similar a los resultados de este estudio, estudios anteriores también no encontraron ningún efecto de piridoxamina sobre la glucemia. No se ha realizado ningún estudio que haya examinado si la piridoxamina influye en la sensibilidad de la insulina o el desarrollo de la diabetes en seres humanos o en los modelos animales de la diabetes. Los estudios del cultivo celular sugieren que la piridoxamina pueda restaurar alterando el potencial de membrana mitocondrial, uno de los factores que conducen a la resistencia de insulina en células. La vitamina B₆ tiene el potencial para retrasar la formación de catarata asociada a diabetes. Los estudios sugieren hasta ahora que la piridoxamina pueda inhibir la formación de A.G.E. y atrapar o atraer la especie reactiva de oxígeno y sus productos de las oxidaciones causadas o generadas por hiperglucemia o cetonemia. La diabetes se asocia a hiperglucemia y al hipercetonemia, que generan especie reactiva del oxígeno. Si este radical libre no es neutralizado fácilmente por un antioxidante, puede activarse y crear radicales libres más reactivos, y causa daño a la bicapa de la membrana celular, a la pared del vaso sanguíneo, a las proteínas, a los lípidos, e incluso a los ácidos nucleicos en la célula. Muchos microalimentos tales como selenio, cromo trivalente, cinc, manganeso, tocotrienoles, carotenoides, y la vitamina E, C, y B₆ ayuda a mantener un mecanismo de defensa antioxidante eficaz. La mayoría de los antioxidantes son los donantes de electrón que reaccionan con los radicales libres para formar productos finales inofensivos tales como agua, así protegen a la célula contra la tensión y el daño oxidativa. Así, la diabetes es un estado del desequilibrio entre la tensión del oxidante y los mecanismos de defensa antioxidantes que favorece el anterior. La acumulación de radicales del oxígeno puede producir peróxidos en la estructura del lípido y de la proteína de la bicapa de la membrana, induciendo una variedad de disfunciones celulares que lleven en última instancia a la patología del tejido. Los caminos bioquímicos por los cuales la tensión oxidativa puede causar daño celular incluyen cambios en el estado redox intracelular, la sobreexpresión de múltiples genes en células vasculares, y senderos de transducción de señal cambiada. La patofisiología incluye la disfunción mitocondrial, las actividades reducidas

del óxido nítrico, daño al endotelio de la pared arterial, adherencia creciente del monocito y de la plaqueta, isquemia, apoptosis, actividad procoagulante creciente, y la degradación de la fibrina. En general, estos aumentan el riesgo para la inflamación vascular, la formación aumentada de placas ateroscleróticas, trombosis, e infarto agudo de miocardio.

En conclusión, varios estudios que se han realizado sugieren la suplementación de la piridoxamina o de la vitamina B₆ porque puede ser potencialmente beneficioso y puede prevenir el desarrollo de la nefropatía y de la enfermedad vascular en diabetes (Sushil, 2006).

Dado que el hígado obtiene la mayor parte de su energía metabólica de la oxidación de ácidos grasos, el glucógeno hepático tiene una función muy distinta, como fuente de glucosa sanguínea que se transporta a otros tejidos para su catabolismo. El hígado actúa fundamentalmente como un “glucostato”, detecta las concentraciones de glucosa sanguínea y ajustando consecuentemente la síntesis y degradación del glucógeno; gran parte de esta regulación comporta el control de la glucógeno sintasa y la fosforilasa. Para cumplir esta función, el hígado contiene unas reservas de glucógeno relativamente elevadas, desde un 2 a un 8% del peso del órgano. En el hígado, la velocidad máxima de síntesis y de degradación del glucógeno son aproximadamente iguales (Mathews, 2002).

10.9 Estado de ánimo.

La evidencia preliminar indica que debido a que la piridoxina incrementa los niveles en la sangre de serotonina y GABA, puede beneficiar a las personas en estado mental disfórico. Se requieren estudios clínicos bien diseñados antes de confirmar los beneficios potenciales en el tratamiento.

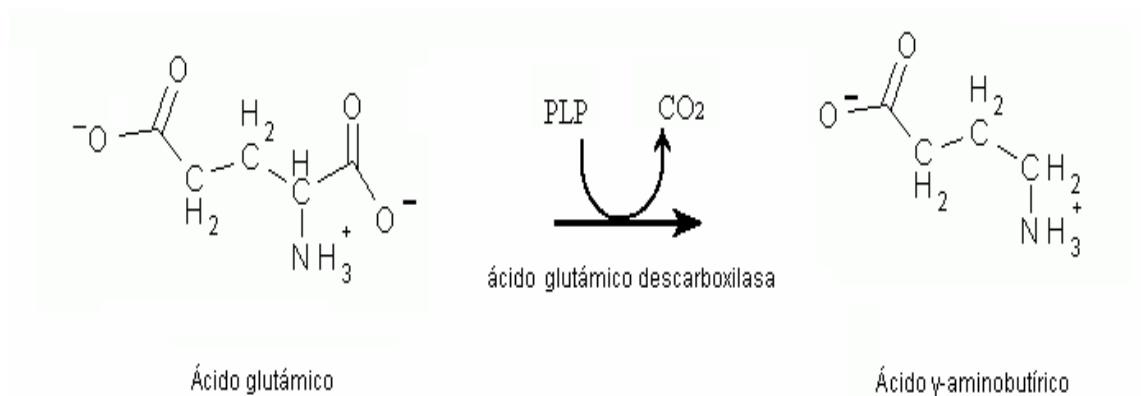


Fig 24 Síntesis de GABA (Metzler, 2004)

PLP juega un papel importante en el sistema nervioso de mamíferos, en varios neurotransmisores que incluyen a dopamina, norepinefrina, histamina, serotonina y ácido aminobutírico que son sintetizados por enzimas dependientes de PLP. Cambios en la concentración de PLP en células influyen en la estabilidad del sistema nervioso. Los efectos secundarios de muchas drogas que actúan sobre el sistema nervioso pueden ser el resultado de alteraciones en piridoxal cinasa, llevando fluctuaciones en la concentración normal de PLP. Esta fluctuación rompe el equilibrio de la concentración del neurotransmisor e induce los desordenes neurológicos. Las drogas que inhiben la piridoxal cinasa se han clasificado en tres grupos según sus diversos mecanismos inhibitorios (Ming-Hui Li, 2002).

La 5-hidroxitriptamina (serotonina) es un neurotransmisor que se relaciona con el estado de ánimo, es este motivo por el que se ha estudiado su metabolismo para conocer su rol psicológico, se logró encontrar que la enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa (5HTP), un importante catalizador, participa en la biosíntesis de la serotonina. Como resultado de las acciones de esta enzima, al administrar 5HTP, esta se convertirá en serotonina en muchos tejidos, incluyendo cerebro (Weissbach, 1957).

Serotonina es un neurotransmisor fisiológicamente es alterada debido a la deficiencia en decarboxilación de 5-hidroxitriptófano (5-HTP), el precursor inmediato de serotonina (5-

HT). Investigaciones anteriores describen los efectos de la deficiencia de vitamina B₆ en el organismo (Calderón, 2004).

Se ha informado que la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa es inhibida por carbonilos, lo que sugiere que la coenzima en la conversión de 5HTP a la serotonina fue piridoxal fosfato. En un estudio se encontró que las ratas deficientes de vitamina B₆, la actividad de los riñones de 5HTP descarboxilasa fue mucho menor que en condiciones normales de ratas y que la actividad podría ser restaurada a la adición de piridoxal -5-Fosfato *in vitro* (Weissbach, 1957).

Se ha observado que durante el embarazo y la lactancia, la deficiencia de vitamina B₆, altera la función de receptores N-metil - D-aspartato, importantes compuestos glutamatérgicos que participan en el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, altas dosis de la vitamina B₆ ha causado daños neurotóxicos y anomalías en el sistema nervioso periférico (PNS). La vitamina B₆ está asociada con el efecto inhibitorio sobre la peroxidación lipídica que es causada por los radicales libres derivados principalmente del oxígeno. Cuando estos radicales reaccionaron con moléculas biológicas, las reacciones bioquímicas que se producen causan daños a nivel celular. En otros estudios obtuvieron resultados que sugieren que quizás la vitamina B₆ o sus metabolitos PLP o PMP activan la enzima triptófano-hidroxilasa, ya que sólo el aumento de los precursores de serotonina, biotransforman el triptófano endógeno en el cerebro. Aunque algunos autores informan de que la ingesta de vitamina B₆ causa aumento de la concentración de aminoácidos en el cerebro y la disminución de 5-HT debido a la 5-HTP-decarboxilasa que es controlada por la presencia de fosfato piridoxal (PLP) como coenzima, por lo que se sugiere que los niveles de 5-HT no es alterado por las moléculas que afectan el metabolismo de serotonina. Independientemente de la dosis y BHT, piridoxina HCl desempeña un papel en el metabolismo del triptófano, un aumento de la producción de 5-HTP (Calderón, 2004).

La Piridoxina desempeña un papel fundamental en el metabolismo del sistema nervioso. Piridoxal 5'-fosfato (PLP) es la principal coenzima que es una forma de piridoxina y participa como tal en más de 50 reacciones enzimáticas, en su mayoría en el metabolismo

de los diversos aminoácidos. Piridoxamina-5- fosfato puede catalizar reacciones de aminotransferasas por la regeneración cíclica de dos formas activas de piridoxina. Los neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, serotonina, gamma ácido aminobutírico, y taurina, así como los esfingolípidos y poliaminas, son sintetizados por enzimas dependientes de piridoxina. De ellos, tres enzimas, es decir, descarboxilasa del ácido glutámico, 5-hidroxitriptófano (5-HTP) descarboxilasa, y ornitina descarboxilasa son cruciales y pueden explicar la mayoría de los defectos neurológicos de la deficiencia de piridoxina en los animales. La síntesis de la dopamina y la serotonina implica un paso dependiente de una descarboxilación con piridoxal fosfato. Esto generalmente se considera catalizado por las enzimas aromáticas aminoácido descarboxilasa que carece de especificidad de sustrato (Dakshinamurti, 1988).

El alto nivel de PLP puede trabajar tanto a nivel central como periféricamente a fin de mitigar las consecuencias fisiológicas de estrés. En comparación con DOPA descarboxilasa, las enzimas 5-hidroxitriptófano descarboxilasa y glutamato descarboxilasa tienen relativamente una baja afinidad para PLP. Por lo tanto, la deficiencia de piridoxina tiende a reducir selectivamente el cerebro la producción de serotonina y GABA, a pesar de tener relativamente poco impacto sobre los niveles o el movimiento de dopamina o noradrenalina. Por el contrario, la administración de piridoxina puede a menudo impulsar la producción de serotonina y GABA. Dado que la serotonina y GABA son cruciales para el control de la depresión, la percepción del dolor, y la ansiedad, es fácil deducir que la mala nutrición de piridoxina (o drogas que interfieren con la disponibilidad o activación de piridoxina) se tienden a exacerbar la disforia y sus consecuencias fisiológicas, mientras que la alta ingesta de piridoxina tendrá un impacto favorable en este sentido.

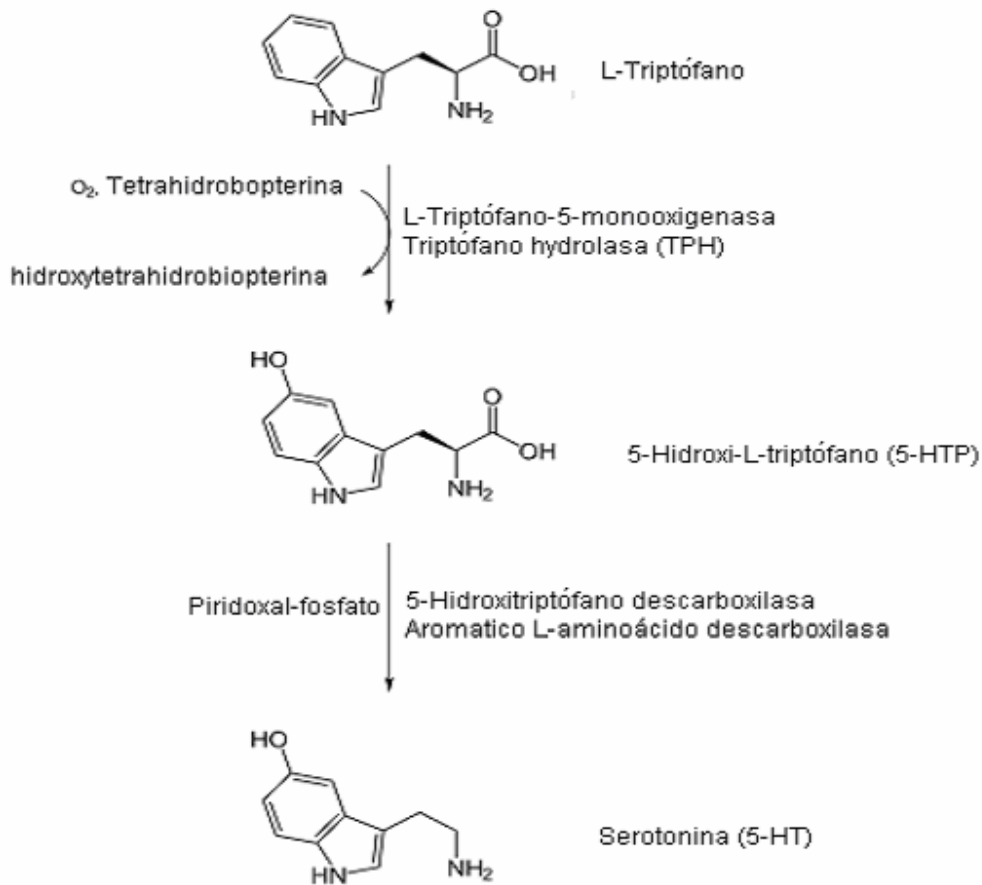


Fig 25 Síntesis de Serotonina (Metzler, 2004)

10.10 Actividad física

Básicamente, el músculo es un mecanismo para convertir la energía libre química en energía mecánica por la hidrólisis del ATP. La conversión puede ser muy eficaz, aproximándose a cifras del 80% en circunstancias óptimas.

En el músculo estriado, la respuesta puede variar en función de la clase concreta de músculo de que se trate y de su función, pueden dividirse en dos categorías, el músculo rojo, concebido para el uso relativamente continuado, y el músculo blanco, que se utiliza para movimientos ocasionales frecuentemente rápidos, utiliza glucógeno como fuente de

energía principal. El glucógeno es excelente para una producción rápida de energía, pero no puede mantener la actividad durante periodos de tiempo prolongados.

El glucógeno es el principal polisacárido de almacenamiento en las células animales y microbianas. El glucógeno se almacena en gránulos dentro de células. Se deposita en el hígado, que actúa como órgano central de almacenamiento de energía en muchos animales. El glucógeno es abundante también en el tejido muscular, en el que está disponible de manera más inmediata para la liberación de energía (Mathews, 2002).

Una fracción importante de vitamina B₆ en los tejidos, especialmente en el hígado y en el músculo, es utilizada como cofactor por la fosforilasa, una enzima que inicia la movilización de los depósitos de glucógeno al formar glucosa-1-fosfato. La presencia de PLP parece esencial para la actividad de la enzima, lo que le da un papel fundamental en el ejercicio físico, especialmente en los esfuerzos de media y larga duración, si bien todavía no se conoce su exacta función catalítica en la reacción. Es posible también que a su vez la fosforilasa sirva de depósito tisular de vitamina B₆.

La degradación del glucógeno a glucosa-1-fosfato tiene lugar mediante la enzima fosforilasa, la cual se halla presente en los tejidos en sus formas activa e inactiva. Se ha demostrado que la adrenalina y el glucagón contribuyen a la activación de la fosforilasa inactiva y, por tanto, estas hormonas promueven la degradación del glucógeno. Puesto que la fosforilasa es específica para provocar la disolución de los enlaces 1-4, la degradación del glucógeno se detiene en cuanto se alcanza un punto de ramificación. La unidad ramificada es hidrolizada por la enzima amilo-1,6-glucosidasa y es liberada en forma de una molécula libre de glucosa. Después de este proceso, la fosforilasa puede proceder de nuevo hacia el siguiente punto de ramificación.

La importancia del hecho de que la formación y degradación del glucógeno sean catalizadas por dos juegos diferentes de sistemas enzimáticos, no reversibles *in vivo*. Normalmente, los tejidos difieren en su capacidad cuantitativamente respecto a la síntesis de glucógeno. En un animal bien alimentado, el hígado puede contener aproximadamente

un 6% de glucógeno almacenado por unidad de peso húmedo del órgano, mientras que el cerebro o riñón tendrán sólo de 0.1 a 0.2%, y el músculo del esqueleto de 1 a 1.5%.

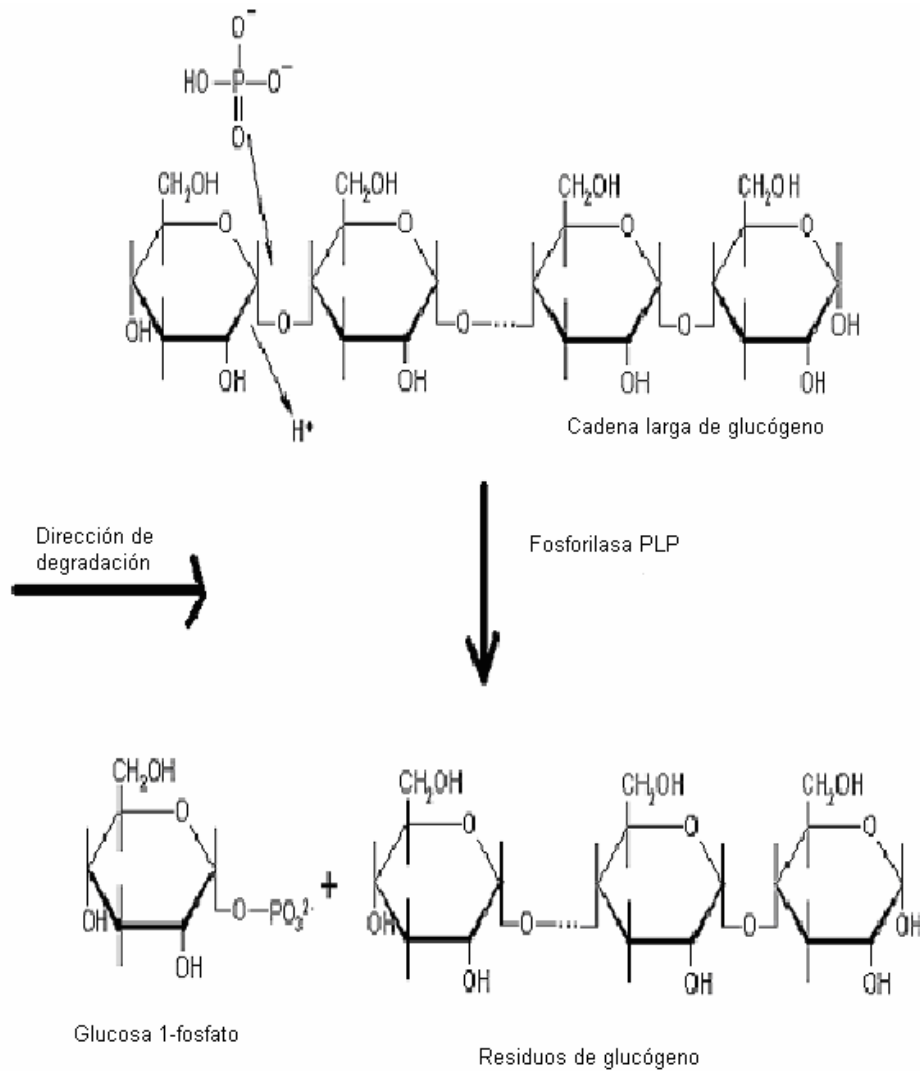


Fig 26 Degradación del glucógeno (Metzler, 2004).

En el hígado, la glucosa-1-fosfato, derivada del glucógeno, se transforma en glucosa-6-fosfato, que se hidroliza a azúcar libre por la glucosa-6-fosfatasa específica.

Sin embargo, el músculo carece de la fosfatasa específica, por lo cual la degradación del glucógeno en el músculo suministra sólo glucosa-6-fosfato como material para glucólisis, cuyo producto final es el ácido pirúvico o láctico. Por tanto la administración de adrenalina

aumenta el nivel de azúcar en la sangre mediante la promoción de la glucogenólisis en el hígado, y aumenta el nivel de lactato en la sangre, promoviendo el mismo proceso en el músculo (Netter, 2001).

La cascada reguladora de la degradación del glucógeno es un proceso en la que la intensidad de una señal reguladora inicial se amplifica muchas veces mediante una serie de actuaciones enzimáticas. Esta amplificación es especialmente importante en el caso de la glucogenólisis, puesto que, por ejemplo, el temor o la necesidad de capturar una presa por un organismo vivo, pueden desencadenar una necesidad instantánea de un aumento de la generación y utilización de energía. El glucógeno es la fuente de energía metabólica a gran escala que está disponible de manera más inmediata, y por tanto, es importante que los animales sean capaces de activar con rapidez la movilización del glucógeno. Además, la degradación del glucógeno es un proceso bajo control hormonal y gracias a esto se comprendió por primera vez la acción molecular de la hormona de manera detallada (Mathews, 2002).

10.11 Autismo

En unas investigaciones se ha observado que la vitamina B₆ (piridoxina) al administrar a algunos niños autistas, se ha logrado progresos. Estudios posteriores con dosis farmacológicas de vitamina B₆ se han realizado sobre los niños con diversas condiciones anormales de comportamiento, incluyendo el síndrome de hipercinéticos, reacción esquizofrénica, catatónico posible tipo de síndrome cerebral, el autismo y la infancia. En algunos estudios, la vitamina B₆ se combinó con magnesio para prevenir los posibles efectos secundarios debido a la terapia con vitaminas, tales como irritabilidad, sensibilidad acústica, y la enuresis. La mayoría de los estudios bioquímicos del autismo se han centrado en los neurotransmisores y sus metabolitos; algunos de ellos han tratado con el metabolismo de la dopamina. En otras investigaciones se ha informado de que la excreción urinaria de ácido homovanílico (HVA), uno de los principales metabolitos de la dopamina, se observó que fue elevada en la excreción durante la administración de piridoxina (Martineau, 1985).

La investigación sobre el uso de la vitamina B₆ con niños autistas comenzó en los años 1960s. En 1966 dos neurólogos Ingleses, A. F. Heeley y G. E. Roberts, reportaron que 11 de 19 niños autistas excretaban metabolitos anormales en la orina cuando se les aplicaba la prueba de carga del triptófano. Al darles a estos niños una sola tableta de 30 mg de vitamina B₆ se normalizaba su orina, sin embargo, no se hicieron estudios de comportamiento. Un investigador Alemán, V. E. Bonisch, reportó en 1968 que 12 de 16 niños autistas habían presentado una considerable mejoría en el comportamiento cuando se les suministraba altas dosis (100 mg a 600 mg por día) de vitamina B₆. Tres de los pacientes de Bonisch hablaron por primera vez después de que se les administró la vitamina B₆ en este ensayo clínico abierto.

Se inició un estudio a gran escala en más de 200 niños autistas, con mega-dosis de vitamina B₆, niacinamida, ácido pantoténico, y vitamina C, junto con una tableta de vitaminas múltiples especialmente diseñada para el estudio. Los niños vivían con sus padres en diferentes partes de los Estados Unidos y Canadá, y cada uno de ellos fue supervisado médicamente por el médico familiar. (Más de 600 padres se habían ofrecido voluntariamente para el estudio pero la mayoría de estos no lograron superar el escepticismo de sus médicos.)

Al final de una prueba de cuatro meses, la vitamina B₆ mostró ser la más importante de las cuatro vitaminas que habíamos investigado, y en algunos casos produjo una mejoría considerable. Entre 30 y 40% de los niños mostraron una mejoría significativa cuando se les suministró la vitamina B₆. Unos pocos niños mostraron efectos secundarios menores (irritabilidad, sensibilidad al sonido y mojar la cama), pero estos efectos se eliminaron rápidamente cuando se les suministró más magnesio, y el magnesio confirmó beneficios adicionales.

Los mismos investigadores iniciaron un segundo estudio experimental sobre el uso de la terapia mega vitamínica en niños autistas, esta vez concentrándonos en la vitamina B₆ y el magnesio. El experimento doble ciego controlado con placebo utilizó a 16 niños autistas, y de nuevo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. La mayoría de los niños recibió dosis de vitamina B₆ que variaron entre 300 mg y 500 mg por día. Se les administró

además varios cientos de mg/día de magnesio y una tableta B múltiple, para prevenir las deficiencias de éstos nutrientes, inducidas por la vitamina B₆. (En todas las probabilidades, el adormecimiento y el hormigueo temporales producidos por las megadosis B₆, fueron el resultado de deficiencias de otros nutrientes, las cuales eran inducidas por la ingestión aislada de vitamina B₆ en enormes cantidades algo que no se debe hacer.)

En ambos estudios los niños mostraron un amplio rango de beneficios producidos por la vitamina B₆. Había mejor contacto visual, menor comportamiento auto estimulador, mas interés en el mundo a su alrededor, menos rabietas, y en general los niños se volvieron más normales, aunque no estaban completamente curados (Bernard, 1987).

11. Conclusión

- La vitamina B₆ fue descubierta por el científico Pav Gyorgy en 1935.
- Se conocen hasta el momento 7 estructuras, 3 de ellos son los funcionales: fosfato de piridoxina, fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina.
- Las estructuras más importantes de vitamina B₆, por su cantidad y biodisponibilidad, se encuentran en alimentos de origen animal
- Participa como cofactor en casi 100 reacciones, pero de manera diferente, estas son:
 - Reacciones donde se obtiene una pérdida del α -hidrogeno, esto se presenta en una racemización, ciclización, transaminación y eliminación y β -reemplazo.
 - Descarboxilación.
 - Ruptura de la cadena lateral.
 - Intermediario cetimina como electrón aceptor.
- No se conoce alguna enfermedad carencial, sin embargo por su deficiencia presenta signos clínicos como dermatitis seborreica, glositis, debilidad nerviosa y muscular, desorden de la percepción, malestar gastrointestinal, neuropatía periférica, convulsiones de tipo epiléptico entre otros.
- Los síntomas que presenta la toxicidad de esta vitamina son ataxia, debilidad muscular y daño hemorrágico.
- La piridoxina es estable a soluciones ácidas y altas temperaturas.
- Los requerimientos de esta vitamina varía según edad, sexo y condición y esta entre 0.3 mg/día a / 2.5 mg/día.
- Esta vitamina tiene variedad de aplicaciones una de ellas:
 - El tratamiento del síndrome de West, se desconoce como actúa la piridoxina pero se piensa que influye sobre el ácido gamma-aminobutírico (Gaba) pues son bajos los niveles en los pacientes con este síndrome y además de que es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema central.
 - En el síndrome premenstrual se han hecho estudios en mujeres contra placebos donde se obtuvieron resultados satisfactorios, aunque no se sabe el modo de acción.
 - También se han hecho estudios en niños con autismo e igualmente no se sabe el modo de acción pero se han reportado resultados favorables como mejor contacto visual, menos rabietas, menor comportamiento autoestimulador entre otros pero se

presentaron efectos secundarios como irritabilidad, sensibilidad al sonido, mojar la cama que se eliminó con administración de magnesio.

- En el tratamiento contra diabetes, la administración restablece la tolerancia de la glucosa y reduce el hinchamiento de la membrana basal glomerular y previene retinopatía. Se ha demostrado *in vitro* que inhibe los productos finales de la glicación así como poder alterar el potencial de membrana mitocondrial.
- En enfermedades genéticas como cistionuria se administra vitamina B₆ debido a que la enzima deficiente γ -cistionasa es dependiente de fosfato de piridoxina (PLP) y de esta forma se transforma cistionina a cisteína y así se evitan los signos clínicos como retraso mental y una alta acumulación de cistionina en el plasma.
- Otro síndrome es la Hiperhomocisteinemia donde se presenta elevadas cantidades de homocisteína que causa daño endotelial que lleva a problemas arteroscleróticos y tromboembolismo arterial y venoso, disminución de la agudeza visual. Gracias a diferentes estudios se ha observado que la suplementación de vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ácido fólico se obtienen resultados satisfactorios.
- Los niveles elevados de Ornitina también causan atrofia en la coroides y retina, la administración de piridoxina junto con la restricción de arginina en la dieta reducen los niveles de ornitina en los fluidos corporales.
- Otra enfermedad es la Hiperoxaluria que se produce por déficit de la enzima alanino-glicoxilato aminotransferasa peroxisómica que hasta ahora solo se ha tratado con altas dosis de piridoxina pues la enzima es dependiente de PLP.
- La piridoxina se ha recomendado como parte de la dieta de aquellas mujeres que estén tomando anticonceptivos pues se ha observado niveles bajos de esta vitamina. La piridoxina se ha aplicado para problemas que tiene que ver con el estado de ánimo pues PLP participa como coenzima en la síntesis de varios neurotransmisores como serotonina, norepinefrina, histamina, dopamina y ácido aminobutírico, con esto puede beneficiar a personas en estado mental disfórico.
- También se ha utilizado en el deporte pues PLP actúa en la enzima fosforilasa que se encarga de la degradación del glucógeno que libera glucosa-1-fosfato que el cuerpo toma para transformar en energía química.

13. Glosario

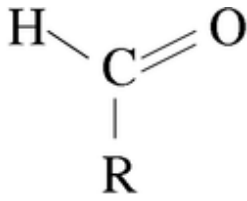
Ácido fólico: El ácido fólico, folacina o ácido pteroil-L-glutámico (la forma aniónica se llama folato), también conocido como vitamina B₉ o vitamina M (o, factor de fermentación de *Lactobacillus Casei*, factor de eluato de norita, vitamina B₆, vitamina B₁₀, vitamina B₁₁, factores R, S y U y factor SLR), es una vitamina hidrosoluble necesaria para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina (y por esto, transitivamente, de los glóbulos rojos); su insuficiencia en los humanos es muy rara. Es una vitamina del complejo de vitaminas B que se encuentra en algunos alimentos enriquecidos y en forma sintética (es decir, más fácil de asimilar). El Folato deriva su nombre de la palabra latín *folium* que significa hoja de árbol.

Acrodinia: Enfermedad eruptiva caracterizada por la sensibilidad aumentada en las plantas de los pies y en las palmas de las manos (es decir, en las extremidades) con sensaciones de hormigueo.

Adrenocorticotropa hormona: La hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.

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

Aldehído: Los aldehídos son compuestos orgánicos caracterizados por poseer el grupo funcional -CHO. Se denominan como los alcoholes correspondientes, cambiando la terminación -ol por -al:



Es decir, el grupo carbonilo H-C=O está unido a un solo radical orgánico.

Se pueden obtener a partir de la oxidación suave de los alcoholes primarios. Etimológicamente, la palabra aldehído proviene del inglés *aldehyde* y a su vez del latín científico *alcohol dehydrogenatum* (alcohol deshidrogenado).

Amina: Las aminas son compuestos químicos orgánicos que se consideran como derivados del amoníaco y resultan de la sustitución de los hidrógenos de estas moléculas por los radicales alquilo. Según se sustituyan uno, dos o tres hidrógenos, las aminas serán primario, secundario o terciario, respectivamente.

Las aminas son simples cuando los grupos alquilo son iguales y mixtas si estos son diferentes.

Las aminas son compuestos muy polares. Las aminas primarias y secundarias pueden formar puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias puras no pueden formar puentes de hidrógeno, sin embargo pueden aceptar enlaces de hidrógeno con moléculas que tengan enlaces O-H o N-H. Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N-H es menos polar que el enlace O-H. Por lo tanto, las aminas forman puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de pesos moleculares semejantes.

Las aminas primarias y secundarias tienen puntos de ebullición menores que los de los alcoholes, pero mayores que los de los éteres de peso molecular semejante. Las aminas terciarias, sin puentes de hidrógeno, tienen puntos de ebullición más bajos que las aminas primaria y secundaria de pesos moleculares semejantes.

Anemia falciforme: La anemia de células falciformes o anemia drepanocítica, es una hemoglobinopatía, enfermedad que afecta la hemoglobina, una proteína que forma parte de los glóbulos rojos y se encarga del transporte de oxígeno. Es de origen genético y se da por

la sustitución de un aminoácido en su conformación, esto provoca que a baja tensión de oxígeno la hemoglobina se deforme y el eritrocito adquiera apariencia de una hoz; la nueva forma provoca dificultad para la circulación de los glóbulos rojos, por ello se obstruyen los vasos sanguíneos y causan síntomas como dolor en las extremidades. Los glóbulos rojos también padecen de una vida más corta provocando anemia por no ser reemplazados a tiempo.

Anemia hipocrómica microcítica: La anemia ferropénica es una causa común de consultas médicas y además se trata de la anemia más frecuente tanto en países desarrollados como subdesarrollados.

Se puede producir por déficit de ingesta o aumento de necesidades o pérdidas. Se define como la anemia hipocrómica y microcítica producida por déficit de hierro (FE).

Para diagnosticar esta anemia, además de la clínica, deberá utilizarse un hemograma en donde se miden parámetros como la concentración de hemoglobina (Hb) y volumen corpuscular medio (VCM), y el metabolismo del hierro, como sideremia y ferritina. En el caso de las anemias ferropénicas todos estos parámetros se encuentran por debajo del nivel normal.

Una vez identificada la causa que puede ser: disminución de la ingesta de hierro, disminución de la absorción, aumento de las necesidades de hierro, o aumento de las pérdidas; deberá instaurarse el tratamiento con hierro, este debe ser de carácter prolongado (alrededor de 6 meses) para reponer los depósitos.

Anoxia perinatal: Síndrome clínico caracterizado por depresión cardiorespiratoria, cianosis y palidez, secundario a hipoxemia y/o isquemia tisular. Fisiopatológicamente se caracteriza por hipoxemia, retención de CO₂ y acidosis metabólica.

Apoenzima: La apoenzima es la parte proteica de una enzima, desprovista de los cofactores o coenzimas que puedan ser necesarios para que la enzima sea funcionalmente activa. La apoenzima es catalíticamente inactiva; cuando se le une la coenzima o cofactor adecuados, constituye la holoenzima.

Apoptosis: La apoptosis es una forma de muerte celular, que está programado genéticamente.

La muerte celular programada es parte integral del desarrollo de los tejidos tanto de plantas (*viridiplantae*) como de animales pluricelulares (*metazoa*). En animales, la forma de muerte celular programada más corriente es la "apoptosis". Cuando una célula muere por apoptosis, empaqueta su contenido, lo que evita que se produzca la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o necrosis. En lugar de hincharse y reventar, por lo tanto, derramar su contenido, posiblemente dañino, hacia el espacio intercelular-, las células en proceso de apoptosis y sus núcleos se encogen, y con frecuencia se fragmentan. De esta manera, pueden ser eficientemente englobadas vía fagocitosis y, consecuentemente, sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente.

Autoclave: Un autoclave es un dispositivo que sirve para esterilizar material médico o de laboratorio, utilizando vapor de agua a alta presión y temperatura para ello, evitando con las altas presiones que el agua llegue a ebullición a pesar de su alta temperatura. El fundamento de la autoclave es que coagula las proteínas de los microorganismos debido a la presión y temperatura, aunque recientemente se ha llegado a saber de algunos microorganismos, así como los priones, que pueden soportar las temperaturas de autoclave.

Autosomal: Pertenecientes a un cromosoma que no sea un cromosoma sexual. Las personas normalmente tienen 22 pares de autosomas (44 autosomas) en cada celda junto con dos cromosomas sexuales (X e Y en el varón y XX en la mujer).

Autismo: Es un desorden del desarrollo del cerebro. Puede comenzar en niños antes de los tres años de edad y deteriora su comunicación e interacción social, causando un comportamiento restringido y repetitivo. Puede clasificarse de diversas formas: como un desorden en el desarrollo neurológico o un desorden en el aparato psíquico.

Las personas con autismo clásico muestran distintos tipos de síntomas: interacción social limitada, problemas con la comunicación verbal y no verbal. Las características del

autismo, por lo general, aparecen durante los primeros tres años de la niñez (con frecuencia no se nota antes de los 2 ó 3 años de edad) y continúan a lo largo de toda la vida. Aunque no existe una "cura", el cuidado apropiado puede promover un desarrollo relativamente normal y reducir los comportamientos considerados inapropiados. Las personas con autismo tienen una esperanza de vida normal.

Ataxia: La ataxia (del griego a- que significa "negativo" o "sin" y taxiā que significa "orden") es un síntoma o enfermedad que se caracteriza por provocar la descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo de cualquier animal, incluido el cuerpo humano. Esta descoordinación puede afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al cuerpo, al habla, a los movimientos oculares, al mecanismo de tragado, etc.

Carbanión: Un carbanión es un anión de un compuesto orgánico donde la carga negativa recae sobre un átomo de carbono. Dada su carga negativa, es un nucleófilo. Por tanto al reaccionar con carbonos electrófilos formará nuevos enlaces C-C. Lo podemos encontrar por ejemplo en la reacción de Michael o en la química organometálica en la reacción de Grignard o en los compuestos de alquil-litio (u organolíticos).

Carbono α : El carbono alfa en la química orgánica se refiere al primer de carbono que se conecta a un grupo funcional (el carbono se adjunta en la primera, o alfa, posición). Por extensión, la segunda es el carbono beta, y etc. Esta nomenclatura también puede aplicarse a los átomos de hidrógeno que se adjunta a la carbonos. El hidrógeno se adjunta a un carbono alfa que se llama un "alfa-hidrógeno" (de hidrógeno- α).

Esta norma de denominación se considera a veces que no es de conformidad con la nomenclatura UIQPA (que alienta a los carbonos que se identificaron por su número, no por la letra griega), pero no obstante sigue siendo muy popular, sobre todo porque es útil en la identificación de la ubicación relativa de los carbonos para otros grupos funcionales (a menudo un carbonilo).

Carotenoides: Los carotenoides son pigmentos orgánicos que se encuentran de forma natural en plantas y otros organismos fotosintéticos como algas, algunas clases de hongos y bacterias. Se conoce la existencia de más de 700 compuestos pertenecientes a este grupo.

Los carotenoides son el grupo más representativo de los tetraterpenos, compuestos que se caracterizan por una estructura con 40 átomos de carbono, aunque no todos los carotenoides se ajustan estrictamente a esta regla. Estos átomos de carbono se encuentran ordenados formando cadenas poliénicas conjugadas en ocasiones terminadas en anillos de carbono. A los carotenoides que contienen átomos de oxígeno se les conoce más específicamente como xantofilas. Los restantes constituyen el grupo de los llamados carotenos.

Cefalorraquídeo líquido: El líquido cerebroespinal o cefalorraquídeo, conocido como LCR, es un líquido que baña el cerebro y la médula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal medular central. Es de color transparente y no coagulable.

El líquido cefalorraquídeo puede enturbiarse por la presencia de leucocitos o la presencia de pigmentos biliares. Numerosas enfermedades alteran su composición y su estudio es importante y con frecuencia determinante en las infecciones meníngeas, carcinomatosis y hemorragias. También es útil en el estudio de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico.

Cetonemia: Presencia normal de cuerpos cetónicos en la sangre. Aumenta en los trastornos funcionales del hígado (de ahí la prueba de la hipercetonemia provocada para la exploración funcional del hígado).

Citosol: El citosol, también llamado hialoplasma, es el medio acuoso del citoplasma en el que se encuentran inmersos los orgánulos celulares. Representa aproximadamente la mitad del volumen celular. Etimológicamente citosol significa la parte soluble del citoplasma.

Contiene gran cantidad de proteínas, la mayoría enzimas que catalizan un gran número de reacciones del metabolismo celular. En el citosol se llevan a cabo las reacciones de la

glucólisis (degradación de la glucosa) y las de la biosíntesis de azúcares, de ácidos grasos, de aminoácidos y de nucleótidos.

También contiene una gran variedad de filamentos proteicos que le proporcionan una compleja estructura interna. El conjunto de estos filamentos constituye el citoesqueleto.

Criptogénico: De origen oscuro, ignorado; se dice especialmente de procesos infecciosos cuya puerta de entrada o asiento se ignora.

Coenzima: Los coenzimas son cofactores orgánicos no proteicos, termoestables, que unidos a una apoenzima constituyen la holoenzima o forma catalíticamente activa de la enzima. Tienen en general baja masa molecular (al menos comparada con la apoenzima) y son claves en el mecanismo de catálisis, por ejemplo, aceptando o donando electrones o grupos funcionales, que transportan de una enzima a otra.

A diferencia de las enzimas, las coenzimas se modifican y consumen durante la reacción química; por ejemplo, el NAD^+ se reduce a NADH cuando acepta dos electrones (y un protón) y por tanto se agota; cuando el NADH libera sus electrones se recupera el NAD^+ , que de nuevo puede actuar como coenzima.

Dermatitis: Una erupción cutánea o dermatitis simple es una hinchazón o enrojecimiento de la piel que implica un cambio en su color o textura. Puede ser la parte exterior de un hematoma, una roncha, un lunar, una peca, una verruga, una espinilla o un bulto en la piel.

Diabetes: En medicina, el término diabetes incluye dos situaciones patológicas diferentes: la diabetes mellitus y la diabetes insípida. Dichos trastornos no poseen relación patológica alguna, pues sus causas y procesos morbosos (etiopatogenia) son distintos, pero comparten ciertas manifestaciones clínicas (la excreción copiosa de orina, poliuria y la intensa sed, polidipsia) que han hecho que tengan idéntico nombre.

Generalmente, se usa el término «diabetes» para referirse a la diabetes mellitus, que es un trastorno mucho más frecuente y conocido que la diabetes insípida.

Dislipidemias: Las dislipidemias o dislipemias son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre. En algunos países se le conoce como dislipemia pudiéndose usar ambos términos como sinónimos.

Dopamina: Es una hormona y neurotransmisor producido en una amplia variedad de animales, incluyendo tanto vertebrados como invertebrados. Según su estructura química, la dopamina es una fenilamino, una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central.

En el sistema nervioso, la dopamina cumple funciones de neurotransmisor, activando los cinco tipos de receptores de dopamina – D1, D2, D3, D4 y D5, y sus variantes. La dopamina es producida en muchas partes del sistema nervioso, especialmente la sustancia negra. La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo. Su función principal en éste, es inhibir la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis.

Como fármaco, actúa como simpaticomimético (emulando la acción del sistema nervioso simpático) promoviendo el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, a su vez, puede producir efectos deletéreos como taquicardia o hipertensión arterial. Sin embargo, a causa de que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, su administración como droga no afecta directamente el Sistema Nervioso Central.

Esterilización: La esterilización es el proceso de eliminación de toda forma de vida, incluidas las esporas. Es un término absoluto que implica pérdida de la viabilidad o eliminación de todos los microorganismos contenidos en un objeto o sustancia, acondicionado de tal modo que impida su posterior contaminación.

Se trata de un término probabilístico, de modo que tras un adecuado proceso de esterilización, se debe llegar a una probabilidad de encontrar microorganismos igual o menor que una unidad contaminada en un millón de unidades sometidas a un proceso de esterilización.

Enzima: En bioquímica, se llaman enzimas a las sustancias de naturaleza proteica que catalizan reacciones químicas, siempre que sea termodinámicamente posible (si bien no pueden hacer que el proceso sea más termodinámicamente favorable). En estas reacciones, las enzimas actúan sobre unas moléculas denominadas sustratos, las cuales se convierten en diferentes moléculas, los productos. Casi todos los procesos en las células necesitan enzimas para que ocurran en tasas significativas. A las reacciones mediadas por enzimas se las denomina reacciones enzimáticas.

Debido a que las enzimas son extremadamente selectivas con sus sustratos y su velocidad crece sólo con algunas reacciones de entre otras posibilidades, el conjunto (*set*) de enzimas sintetizadas en una célula determina el metabolismo que ocurre en cada célula. A su vez, esta síntesis depende de la regulación de la expresión genética.

Como todos los catalizadores, las enzimas funcionan disminuyendo la energía de activación (ΔG^\ddagger) de una reacción, de forma que se acelera sustancialmente la tasa de reacción. Las enzimas no alteran el balance energético de las reacciones en que intervienen, ni modifican, por lo tanto, el equilibrio de la reacción, pero consiguen acelerar el proceso incluso millones de veces. Una reacción que se produce bajo el control de una enzima, o de un catalizador en general, alcanza el equilibrio mucho más deprisa que la correspondiente reacción no catalizada.

Enuresis: La enuresis es un término médico que se define como la persistencia de micciones incontroladas más allá de la edad en la que se alcanza el control vesical (4-5 años como edad extrema).

Atendiendo al momento del día de su manifestación, se clasifica en: diurna, cuando la pérdida involuntaria de orina ocurre durante las horas del día, o nocturna, cuando sucede durante el sueño,^[1] siendo esta última la más frecuente.

Por otra parte, se distingue entre: primaria, cuando el niño no ha llegado a controlar la micción durante un periodo continuado de al menos 6 meses, y secundaria, cuando ha existido un periodo previo de control de la vejiga. El 80% de las enuresis son primarias.

Epilepsia: La epilepsia (del lat. epilepsĭa, y este del gr. Ἐπιληψία, intercepción) es, según la ILAE (International League Against Epilepsy), un "trastorno neurológico crónico caracterizado por una predisposición del cerebro para generar crisis epilépticas recurrentes, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición".

Una crisis epiléptica o comicial ha sido definida por la ILAE como "la aparición de signos y/o síntomas transitorios debidos a una anormal y excesiva o bien sincrónica actividad neuronal en el cerebro". Las crisis epilépticas suelen ser transitorias, con o sin disminución el nivel de conciencia y/o movimientos convulsivos (y otras manifestaciones clínicas).

Epileptogenesis: Producción y desarrollo de la epilepsia.

Facomatosis: Grupo de enfermedades de origen hereditario que se caracteriza por provocar deformaciones congénitas derivadas del ectodermo en diversas áreas del cuerpo, sobre todo del sistema nervioso central.

Fase lútea: Es la parte del ciclo de una mujer que va desde la ovulación hasta el momento del sangrado. Suele ser de 14 días pero puede variar entre 10 y 16.

Fibroblastos: El fibroblasto o célula fija es un tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere allí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales. Estas células proporcionan una estructura en forma de entramado (estroma) a muy diversos tejidos y juegan un papel crucial en la curación de heridas, siendo las células más comunes del tejido conectivo. Se derivan de células primitivas mesenquimales y pluripotenciales. Las células estromales que potencialmente se pueden transformar en fibroblastos, osteoblastos, adipocitos y células musculares, se identifican en cultivos de médula ósea como células adherentes.

Glicosilación: La Glicosilación es un proceso químico en el que se adiciona un carbohidrato a otra molécula. Esta molécula se denomina aceptor. La molécula aceptora puede ser de muchos tipos, por ejemplo de naturaleza proteica o lipídica.

Cuando la glicosilación se realiza sobre un grupo alcohol o tiol, al proceso se le denomina Glicosidación, y la molécula resultante se denomina glicósido.

Uno de los procesos de glicosilación más importantes es la glicosilación proteica. Éste es el primero de los cuatro pasos principales de modificación en la síntesis de las proteínas de las células. Es la modificación tanto en etapa cotraslacional como postraslación que puede sufrir una proteína.

Glucogenólisis: La glucogenólisis es un proceso catabólico llevado a cabo en el citosol que consiste en la remoción de un monómero de glucosa de un glucógeno mediante fosforólisis para producir glucosa 1 fosfato, que después se convertirá en glucosa 6 fosfato, el segundo paso de la glucólisis. Es antagónica de la gluconeogénesis, estimulada por el glucagón en el hígado, epinefrina y adrenalina en el músculo e inhibida por la insulina.

Es un proceso que requiere un grupo específico de enzimas citosolíticas: la glucógeno fosforilasa que segmenta secuencialmente los enlaces glucosídicos, la enzima desramificadora, que hidroliza los enlaces 1,6 del glucagón, cuya deficiencia causa la enfermedad de Cori.

Glutamatérgicos: Relativo al sistema Glutamatérgicos La activación de receptores NMDA en diferentes vías puede conducir a potenciación a largo plazo (PLP) o depresión a largo plazo de la sinapsis. Estas formas de plasticidad sináptica pueden representar formas de codificar la memoria en el cerebro. La sinapsis puede alterarse de varias maneras. El resultado final puede verse afectado por la probabilidad de liberación del neurotransmisor de un terminal presináptico, una modificación en el número de receptores, un cambio en el tamaño de la corriente, en la excitabilidad de la membrana dendrítica o cambios en el citoesqueleto.

La EA se considera una falla sináptica. El grado de deterioro cognitivo se ha correlacionado con la pérdida sináptica. En biopsias de la corteza temporal y frontal luego de 2 a 4 años del inicio de la EA se observó 25% a 35% de reducción en la densidad numérica de las sinapsis y 15% a 35% de reducción en el número de sinapsis por neurona cortical.

En trastornos neurodegenerativos como la EA se ha postulado la posible contribución de la activación de los receptores de glutamato a la muerte celular. La liberación de glutamato a corto plazo se relaciona con procesos como el aprendizaje y la memoria pero la liberación anormalmente prolongada causa excitotoxicidad y muerte celular.

No existen enzimas en el espacio sináptico para degradar glutamato, sino que es captado por transportadores presinápticos y gliales. Se han identificado 5 tipos de transportadores de glutamato: GLAST (EAAT1), GLT-1(EAAT2), EAAC-1 (EEAT3), EEAT4 y EEAT5. GLAST (expresión en estadios tempranos del desarrollo y en mayor proporción en el cerebelo) y GLT-1 (expresión en la madurez y predominante en el cerebro anterior) están restringidos a la astroglia.

El glutamato puede ser neurotóxico mediante un efecto estimulador sobre NMDA, AMPA, kainato o receptores metabotrópicos del grupo 1, pero la muerte neuronal selectiva en la EA parece depender primariamente de la activación de NMDA, la que estimula el procesamiento de PPA para producir Abeta. El exceso de Abeta deriva en neurotoxicidad por estrés oxidativo. La depresión sináptica por excesivo Abeta podría contribuir al deterioro cognitivo durante la EA temprana.

La neurotransmisión glutamatérgica (NG) en regiones neocorticales y en el hipocampo está gravemente afectada en la EA, junto con reducción del número de receptores NMDA. Una vez transportado a la glia el glutamato es convertido a glutamina, que es recaptada por las neuronas para formar glutamato. La reducción de glutamato + glutamina en la corteza cingulada de pacientes con EA se correlaciona con su estado cognitivo y funcional.

La glutamina sintetasa es oxidada en mayor medida en el cerebro de individuos con EA en comparación con controles. Se ha informado una reducción significativa de la actividad de glutamina sintetasa glial en el hipocampo y neocórtex en dicha enfermedad. Una reducción de esta enzima puede resultar en incremento de glutamato, activación prolongada del receptor NMDA y lesión neuronal en áreas cerebrales susceptibles a toxicidad por glutamato. El sistema transportador de glutamato del cerebro GLT-1 está alterado en la EA. Los péptidos de Abeta conducen a peroxidación lipídica y aumentan la unión de HNE (un

producto de la peroxidación) a GLT-1 en la zona parietal inferior, con una reducción de la actividad de dicho transportador.

En resumen, en la EA la inhibición del transporte de glutamato junto con la reducción de la actividad de la glutamato sintetasa conduce al incremento del glutamato extraneuronal con estimulación de receptores NMDA y procesos excitotóxicos que comprenden acumulación excesiva de calcio intracelular y muerte celular.

El glutamato también es convertido en GABA, un neurotransmisor inhibitorio, por la glutamato descarboxilasa. En la EA, la neurotransmisión gabaérgica podría estar incrementada en el estriado dorsal pero no en el ventral, por el aumento de la enzima que sintetiza GABA, con la resultante degeneración de los sistemas neuronales.

Las neuronas piramidales de la circunvolución dentada del hipocampo con glutamato y glutaminasa están reducidas en número en la EA. Estas mismas neuronas contienen ovillos neurofibrilares. Esta diferencia regional en las neuronas glutamatérgicas podría reflejar el papel del hipocampo en el procesamiento de la memoria, función gravemente comprometida en la EA.

Hemoglobina: La hemoglobina (Hb) es una heteroproteína de la sangre, de peso molecular 64.000 (64 kD), de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, en mamíferos, ovíparos y otros animales.

La hemoglobina es un pigmento de color rojo, que al interactuar con el oxígeno toma un color rojo escarlata, que es el color de la sangre arterial y al perder el oxígeno toma un color rojo oscuro, que es el color característico de la sangre venosa.

La forman cuatro cadenas polipeptídicas (globinas) a cada una de las cuales se une un grupo hemo, cuyo átomo de hierro es capaz de unirse de forma reversible al oxígeno.

Heterocíclicos: Un compuesto heterocíclico es una sustancia que contiene un anillo formado por más de un tipo de átomo. Existen compuestos monocíclicos, bicíclicos y mayores, todos ellos con gran interés para los químicos y bioquímicos.

Como puede verse los compuestos heterocíclicos aparecen en varias moléculas de interés biológico: son heterociclos los carbohidratos, como también la clorofila y hemina, que dan el color verde a las hojas y rojo a la sangre, dándole vida a las plantas y animales. Los sitios reactivos de muchas enzimas y coenzimas son heterociclos. La herencia tiene su asiento, por último, en la secuencia de unión específica de media docena de anillos heterocíclicos a largas cadenas de ácidos nucleicos.

Hiperglucemia: Hiperglucemia significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre. Etimológicamente hyper- en griego significa "demasiado"; -glyc- en griego significa "dulce"; -emia significa "de la sangre". Es el hallazgo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios.

En ayunas la glucosa sanguínea de una persona no debe exceder de 105 mg/dl. Mantener durante años los niveles altos de glucosa en sangre contribuye a agravar seriamente las complicaciones a largo plazo de la diabetes. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) mide la glucosa o azúcar que se encuentra unida a la hemoglobina y como tal es una medida del grado de elevación media de la glucosa en sangre durante los tres meses anteriores a la obtención de la misma; es un parámetro de laboratorio (bioquímico) importantísimo e imprescindible para el control de la diabetes.

El diagnóstico de la diabetes tipo 1, y también tipo 2, se ve muy facilitado actualmente con los métodos bioquímicos de determinación de glucemia basal y hemoglobina glicosilada.

El término opuesto es hipoglucemia.

Hipsarritmia: Patrón electroencefalográfico que se caracteriza por la presencia de continuas descargas de ondas lentas, puntas, ondas agudas, sin sincronización entre ambos hemisferios, y de alto voltaje, dando la sensación de un absoluto desorden del electroencefalograma.

Imina: Una imina es un grupo funcional o compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$, donde R'' puede ser un H o un grupo orgánico, siendo en este último caso conocida también como base de Schiff.

Las iminas son el producto de condensación del amoníaco o una amina primaria con una cetona o un aldehído.

De forma análoga al doble enlace de los alquenos, las iminas pueden presentar isomería Z/E. Cabe esperar que los criterios de estabilidad relativa de un isómero respecto al otro sean los mismos que con los alquenos (impedimento estérico).

Al igual que la tautomería ceto-enólica, también existe la tautomería imina-enamina con predominio de la primera (la imina).

Inmunosupresivo: La inmunosupresión es el uso de medicamentos (llamados inmunosupresores) en terapia inmunosupresora para inhibir la actividad del sistema inmune. Clínicamente se utilizan para: prevenir el rechazo de un órgano trasplantado, tratamiento de enfermedad autoinmune o enfermedades que pueden ser de origen autoinmune, como artritis reumatoide, colitis ulcerosa o lupus sistémico eritematoso

Estos medicamentos no están exentos de efectos secundarios y riesgos. Debido a que la mayoría de ellos no actúa de modo selectivo, el sistema inmune pierde la capacidad de resistir a infecciones y a la extensión de células cancerosas. Hay efectos secundarios como hipertensión, hiperglucemia, daños al hígado o al riñón, etc. Por otro lado, los inmunosupresores interactúan con otros medicamentos y pueden afectar a su comportamiento.

Isoniacida: La isoniácida o isoniazida es un antibiótico activo frente a Mycobacterium tuberculosis. Se trata de un fármaco de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis

Sus principales efectos secundarios son la toxicidad hepática y la neuropatía periférica.

La isoniacida es un profármaco y necesita ser activado por una catalasa bacteriana. La forma activa actúa inhibiendo la síntesis de ácido micólico en la pared de la micobacteria.

Isquemia: En medicina, se denomina isquemia (del griego ἴσχειν, "detener", y αἷμα, "sangre") al sufrimiento celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno, de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo de un tejido biológico. Este sufrimiento celular puede ser suficientemente intenso como para causar la muerte celular y del tejido. Una de las funciones principales de la sangre es hacer que el oxígeno tomado por los pulmones circule por el organismo y llegue a todos los tejidos del cuerpo.

Para sobrevivir, las células necesitan obtener energía. En general, hay dos formas de generarla (ambas basadas en procesos químicos) que aprovechan la energía almacenada en uno o más enlaces: por la vía de la fermentación o bien a partir de oxígeno. Si la isquemia es muy grave puede llegar a la anoxia lo que implica que los tejidos de esa región no podrán contar con la energía necesaria para sobrevivir. De esta forma, el tejido muere. Cada tejido tiene un nivel diferente de tolerancia a la falta de oxígeno.

Lipoproteínas de baja densidad: Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son macromoléculas circulantes derivadas del procesamiento lipolítico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por acción de diversas lipasas extracelulares, principalmente la lipasa lipoproteica. Actualmente no se tiene claro el rol funcional de las LDL, ya que, al contrario de lo que generalmente se piensa, éstas no transportan colesterol desde el hígado hasta los tejidos periféricos, sino que son captadas por el hígado para su eliminación final de la circulación. Este hecho queda de manifiesto en pacientes portadores de mutaciones en el gen codificante para la proteína receptora de LDL, quienes desarrollan niveles increíblemente elevados de colesterol plasmático y, concomitantemente, acumulan un depósito de colesterol en diversos tejidos, dada la incapacidad de su hígado para captar y eliminar las LDL circulantes.

Mastalgia: Mastalgia es el término médico que se emplea para denominar al dolor que se presenta en las glándulas mamarias.

La mastalgia es sumamente frecuente en la mujer, cuando se tienen periodos menstruales. Se indican los resultados desde 50 hasta 100% en países de occidente.

Meningoencefalitis: La meningoencefalitis es un enfermedad que recuerda simultáneamente ambas meningitis: por una infección o una inflamación de las meninges, y la encefalitis, que es una infección o una inflamación del cerebro. Hay muchos organismos causantes, tanto patógenos virales como bacteriales, y microbios parásitos, que pueden llevar a una meningoencefalitis como con otros agentes causantes (como ciertos anticuerpos). La enfermedad se asocia con altas tasas de mortalidad y severa morbilidad.

Mioclónicos espamos: En neurología se conoce como espasmo mioclónico al desplazamiento involuntario de las extremidades (aunque más comúnmente de las piernas) mientras se duerme.

Este movimiento involuntario se produce en las fases tempranas del sueño, conocidas como adormecimiento y sueño ligero. En estas fases el pulso cardíaco desciende así como el ritmo respiratorio, el cuerpo se va relajando cada vez más y es entonces cuando nuestro cerebro, tratando de distinguir entre el sueño y la muerte física, envía un impulso nervioso a una de nuestras extremidades esperando respuesta.

Monocito: Los Monocitos son un tipo de glóbulos blancos agranulocitos. Es el leucocito de mayor tamaño, su tamaño varía entre 7 y 15 μm , y representa del 4 a 8% en la sangre. Presenta un núcleo arriñonado (forma de riñón), que se tiñe de color violeta-azulado con una proporción 2:1 con respecto al resto de la célula, y tiene una depresión profunda.

El citoplasma es abundante y de color gris azulado pudiendo estar acompañado de vacuolas blanquecinas.

Los monocitos se generan en la médula ósea y después viajan por la sangre, para luego emigrar a diferentes tejidos como hígado, bazo, pulmones, ganglios linfáticos, hueso, cavidades serosas, etc. Después de alrededor de 24 horas de permanecer en el torrente sanguíneo, los monocitos lo abandonan y atraviesan el endotelio de los capilares o las

vénulas poscapilares hacia el tejido conectivo, donde se diferencian rápidamente a macrófagos.

Su principal función es la de fagocitar o "comerse" a diferentes microorganismos o restos celulares. Para fagocitar se tienen en cuenta diversos factores como la presencia de antígenos. No obstante, el procedimiento es sencillo, y consiste en rodear con los pseudópodos la molécula, acción que es inhibida en los casos en que el macrófago reconoce a la célula como integrante de un tejido propio del organismo, por medio de las proteínas del CMH o Complejo Mayor de Histocompatibilidad presentes sobre las membranas celulares.

Nefrocalcionosis: Se denomina nefrocalcinosis a la acumulación de sales de calcio en los tejidos en forma de nódulos en los riñones.

Neuropatía: La neuropatía es una enfermedad del sistema nervioso periférico. Un alto porcentaje de personas con diabetes desarrollará daños en su sistema nervioso en algún punto de su vida. Las tres principales formas de daños del sistema nervioso son: neuropatía periférica, neuropatía autonómica y mononeuropatía, aunque la forma más común es la neuropatía periférica que afecta principalmente a las piernas y a los pies.

Aparte de la diabetes, las causas más comunes por las cuales se puede producir una neuropatía son: la infección de herpes zóster (comúnmente conocido por "culebrilla"), efectos crónicos o muy graves de lesiones (incluyendo operaciones quirúrgicas) y varias neurotoxinas. El dolor neuropático es común en enfermedades como el cáncer, debido al resultado del cáncer en los nervios periféricos (por ejemplo, la compresión de los nervios debido a un tumor), o como efecto secundario en fármacos destinados a la quimioterapia.

Pelagra: Pelagra es una enfermedad causada por deficiencia de la vitamina por la falta de niacina (vitamina B3). Puede ser causada por una disminución de la ingesta de niacina, triptófano, [1] o quizás leucina. [2] también puede ser consecuencia de alteraciones en el metabolismo de las proteínas en enfermedades como el síndrome carcinoide.

Quinona: Cualquier grupo de dicetonas aromáticas muy conjugadas, habitualmente en configuración orto o para, derivadas del benceno o de múltiples hidrocarburos cíclicos, como el astraceno o el naftaleno; se subclasifica según la estructura del anillo que poseen (p. eje., antraquinona o benzoquinona), son oxidantes leves y habitualmente tienen un color amarillo, rojo o naranja. El término se usa a menudo específicamente para hacer referencia a benzoquinona en particular 1,4- benzoquinona.

Quinonoide: Que se parece a una quinina o que contiene estructura cíclica de quinona (en especial, Benzoquinona).

Quinurenina: Es un sustrato punto de ramificación en el metabolismo del triptófano. El catabolismo del triptófano tiene lugar principalmente en el hígado y sintetiza como producto final el ácido nicotínico que es una vitamina como tal, y desde luego entra a formar parte de los coenzimas cuando se une a bases nitrogenadas, como la adenina. En esta ruta metabólica aparece como metabolito intermediario una amina fisiológicamente activa que es la quinurenina, la cual se forma por una oxigenación del triptófano que abre el anillo del núcleo indólico dando lugar a la formilquinurenina, la cual va a hidratarse liberando un resto de ácido fórmico y quedando la quinurenina como amina intermediaria. A partir de la misma, se pueden seguir una serie de rutas entre las que la formación de quinurenato, xanturenato, nicotinato, glutarato y picolinato serían los productos finales. Naturalmente, como decíamos anteriormente, el ácido nicotínico es la ruta biosintética más interesante, puesto que en los mamíferos no se forma como compuesto libre, sino como producto de una reacción de descarboxilación en el quinolinato cuando este entra a formar parte de un nucleótido como el NAD.

Quinureninasa: Sistema enzimático que actúa precisamente sobre la quinurenina, habiendo una ruta menos importante que la de los nucleótidos, y en la que por su acción se ramifica la mayor parte de la cadena lateral para formar alanina dando lugar al ácido xanturénico. Este enzima contiene fosfato de piridoxal, y también actúa abriendo otra ramificación, que es la del ácido quinurénico.

Quiralidad: La quiralidad es la propiedad de un objeto de no ser superponible con su imagen especular. Como ejemplo sencillo, la mano izquierda humana no es superponible con su imagen especular (la mano derecha). Como contraejemplo, un cubo o una esfera sí son superponibles con sus respectivas imágenes especulares.

En general, un objeto quiral carece de ejes de rotación impropios. Si no los posee, sus imágenes especulares no son superponibles.

Es una propiedad de gran interés en química orgánica, en química inorgánica y en bioquímica, donde da lugar a la estereoquímica, a las reacciones estereoespecíficas y a los estereoisómeros.

Racemización: Transformación de un compuesto ópticamente activo en neutro por combinación con su opuesto óptico o por su conversión en racémico.

Reacción S_N2: Es una reacción de sustitución que transcurre en una sola etapa, produciéndose simultáneamente el ataque del reactivo y la expulsión del grupo saliente. En este caso, si el ataque tiene lugar sobre un carbono quiral se produce una inversión en la configuración, aunque puede no pasar de R a S o viceversa, puesto que el sustituyente puede alterar el orden de prioridades

Retinopatía: Enfermedad de los capilares (vasos sanguíneos pequeños) de la retina del ojo. Al iniciarse esta enfermedad, se agrandan los capilares de la retina y dejan escapar un poco de líquido en el centro de ella; debido a esto, se nubla la vista. Alrededor del 80 por ciento de las personas que presentan este derrame ocular nunca tienen dificultades visuales de importancia y la enfermedad no avanza más allá de la primera etapa.

Más, en la segunda etapa, el daño a la vista puede ser más grave. Crecen muchos capilares diminutos nuevos. Este proceso se llama neovascularización. Estos vasos sanguíneos pueden romperse y sangrar dentro del gel transparente que llena el centro del ojo, y bloquear la visión. Podría formarse además tejido cicatrizal cerca de la retina, separándola del fondo del ojo. Esta segunda etapa, la retinopatía proliferante, puede conducir al menoscabo de la visión y hasta a la ceguera.

Síndrome premenstrual: El síndrome premenstrual, o SPM, es un grupo de síntomas que comienzan una o dos semanas antes de la menstruación. La mayoría de las mujeres tiene por lo menos algún síntoma de SPM, que desaparece cuando comienza la menstruación. En algunas mujeres los síntomas son lo suficientemente graves para interferir con sus vidas. Tienen un tipo de SPM llamado trastorno disfórico premenstrual.

Los síntomas comunes de SPM incluyen: Senos inflamados y adoloridos, acné, distensión abdominal y aumento de peso, dolor: dolor de cabeza o en las articulaciones, ganas de comer e irritabilidad, cambios de humor, crisis de llanto, depresión.

Shiff, base de: Una base de Schiff (o azometina), el nombre de Hugo Schiff, es un grupo funcional que contiene carbono y nitrógeno un doble enlace con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, pero no de hidrógeno. Schiff bases de la general fórmula $R_1R_2C = N-R_3$, donde R_3 es un grupo alquilo o arilo que hace que la base de Schiff estable imina. Una base de Schiff derivadas de una anilina, donde R_3 es un fenilo o fenilo sustituido, se puede llamar un anil.

Tautomerización: La "tautomerización" es el fenómeno que se produce en las Reacciones Orgánicas cuando un producto formado reordena sus átomos formando un segundo producto, esto ocurre generalmente cuando el primer producto formado es inestable. La tautomerización de las bases nitrogenadas del ácido desoxiribonucleico puede producir una ruptura del la "unión por puente de hidrógeno" entre ambas "hélices" del ácido, que podría ser la causa de una mutación de un gen.

Tirotoxicosis: La tirotoxicosis es una serie de trastornos clínicos, que están dados por un aumento de las concentraciones de tiroxina libre o triyodotironina circulantes. Se manifiesta por pérdida inexplicable de peso a pesar de un apetito voraz. Las complicaciones oculares y cardíacas de la tirotoxicosis prolongada son graves. La desnutrición y el desgaste intensos con caquexia pueden ser irreversibles.

Las principales causas de hipertiroidismo o tirotoxicosis, se relaciona con un crecimiento difuso de la glándula tiroides, hiperactividad de la glándula y presencia de anticuerpos

contra diferentes fracciones de la glándula tiroides (este padecimiento autoinmunológico, también se conoce como enfermedad de Graves o enfermedad de Basedow en Europa y América Latina).

Tocotrienoles: Los tocotrienoles son sustancias solubles en grasa relacionadas estrechamente con la vitamina E. Como la vitamina E, éstos tienen propiedades antioxidantes, y ayudan a proteger que las sustancias adiposas en el cuerpo sean dañadas por radicales libres. En la década de 1990, se pensaba que los suplementos antioxidantes ofrecían gran potencial para prevenir una variedad de enfermedades, incluyendo el cáncer y enfermedad cardíaca, y con base en esto, se ofrecían tocotrienoles en el mercado como suplementos saludables. Los tocotrienoles también se han propuesto para reducir el colesterol. Sin embargo, estudios subsecuentes han tendido a desalentar todas estas esperanzas. Actualmente, no hay evidencia confiable de que los tocotrienoles ofrezcan algún beneficio significativo para la salud.

Tromboembolismo: El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una situación clínico-patológica desencadenada por la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso. Más del 70% de los pacientes con TEP presentan trombosis venosa profunda (TVP), aunque los trombos no sean detectables clínicamente. Por otra parte, aproximadamente el 50% de pacientes con TVP desarrollan TEP, con gran frecuencia asintomáticos.

Valpróico ácido: El ácido valpróico es un medicamento usado en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar.

Además, recientemente Harris Gelbard, profesor de neurología, pediatría, microbiología e inmunología de la Universidad de Rochester, ha descubierto su eficacia en el tratamiento de la demencia inducida por VIH. Se convierte así en el primer fármaco capaz de actuar sobre este tipo de demencia y una esperanza para los infectados por VIH.

14. Bibliografía

Artículos:

- Bernard R., Ph.D., *Vitamin B₆ (and magnesium) in the Treatment of Autism*, Autism Research Review International, 1 (4) 3, 1987.

- Bickers J. N., Brown C. L., Sprague C. C., and Karst K., *Pyridoxine Responsive Anemia*, Blood, 19 (3) 304-312, 1962.

- Cabrini L, Bochicchio D, Bordoni A, Sassi S, Marchetti M, Maranesi M, *Correlation between dietary polyunsaturated fatty acids and plasma homocysteine concentration in vitamin B₆-deficient rats*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular, Diseases, 15 (2) 94-99, 2005.

- Calderón Guzmán D, Hernández-Islas J L, Espitia-Vázquez I, Barragán-Mejía G, Hernández-García E, Santamaría del Ángela D. y Juárez Olguín H, *Pyridoxine, Regardless of Serotonin Levels, Increases Production of 5-Hydroxytryptophan in Rat Brani*, Archives of Medical Research, 35 (4) 271–274, 2004.

- Dakshinamurti K., Paulose C. S., Viswanathan M. and Slow Y. L., *Neuroendocrinology of Pyridoxine Deficiency*, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 12 (3-4) 189-193, 1988.

- Doll H., S Brown, A Thurston, and M Vessey, *Pyridoxine (vitamin B₆) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial*, The Journal of the Royal College of General Practitioners, 39 (326) 364–368, 1989.

- Garcés P. A., Morón de Salin A. y Garcés A., *Disminución de homocisteína plasmática con vitamina B₆, B₁₂ y ácido fólico, Su efecto en la concentración de los lípidos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, con y sin tratamiento con lovastatina*, Archivos Latinoamericanos de Nutrición, 1 (56) 36-42, 2006.

- Kashanian M., Mazinani R., Jalalmanesh S.H., *Pyridoxine (B₆) for the treatment of premenstrual syndrome (PMS)*, European Psychiatry, 22 (1) s276, 2007.

- Kresge N, Simoni R.D., and Hill R. L., *Esmond E. Snell and the B Vitamins*, [Journal of Biological Chemistry](#), 13 (280) 10, 2005.

- Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger W D, Abou-Ghazala T, Alsous F, Nahlawi M, Gupta A, Moustapha, van Lente F, Jacobsen D W, and Robinson K, *Reduction of Homocysteine Levels in Coronary Artery Disease by Low-Dose Folic Acid Combined With Vitamins B₆ and B₁₂*, The American Journal of Cardiology, 83 (3) 821-825, 1999.

- Martineau J., Barthelemy C., Garreau B., and Lelord G., *Vitamin B₆, Magnesium, and Combined B₆-Mg: Therapeutic Effects in Childhood Autism*, Society of Biological Psychiatry, 20 (5) 467-478, 1985.

- Miao-Lin Hu, Yang-Kang Chen, Yun-Fang Lin, *The antioxidant and prooxidant activity of some B vitamins and vitamin-like compounds*, Chemico-Biological interactions, 97 (1) 63-73, 1995.

- Ming-Hui Li, Francis Kwok, Wen-Rui Chang, Chi-Kong Lau, Ji-Ping Zhang, Samuel C. L. Lo, Tao Jiang, and Dong-Cai Liang, *Crystal Structure of Brain Pyridoxal Kinase, a Novel Member of the Ribokinase Superfamily*, Journal Biology Chemical, 277 (48) 46385-46390, 2002.

- Otfried M D, Köhring J, Fiedler B, Franssen M & Kurlemann G, *Add-on treatment with pyridoxine and sulthiame in 12 infants with West syndrome: an open clinical study*, *Seizure*, 11 (6) 381–383, 2002

- Toribe Y, *High-dose vitamin B₆ treatment in West syndrome*, *Journal of the Japanese Society of Child Neurology, Brain y Development*, 7 (23), 654–657, 2001.

- Sampson D. A., Eoff L. A., Yan X. L., and Lorenz K, *Analysis of Free and Glycosylated Vitamin B₆ in Wheat by High- Performance Liquid Chromatography*, *Cereal Chemistry*, 72 (2) 217-221, 1995.

- Sebrell W. H., *Joseph Goldberger: (July 16, 1874 - January 17, 1929)*, *the Journal of Nutrition*, 55 (1) 1-12, 1955.

- Snyderman S., Holt jr E., Carretero R., Jacobs K., *Pyridoxine Deficiency in the Human Infant*, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1(3) 200-207, 1953.

- Sociedad Española de Bromatología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, *Anales de Bromatología* , 16 (s/n) 240, 1968.

- Sofi F, Marcucci R, Bolli P, Giambened B, Sodi A, Fedi S, Menchini, Gensini G F, Abbate R, Prisco D, *Low vitamin B₆ and folic acid levels are associated with retinal vein occlusion independently of homocysteine levels*, *Atherosclerosis*, 198 (1) 223–227, 2007.

- Sushil K. Jain, *Vitamin B₆ (pyridoxamine) supplementation and complications of diabetes*, *Metabolism Clinical and Experimental*, 56 (2) 168– 171, 2007.

- Van der Griend R., Haas F., Biesma D. H., Duran M., Meuwissen, Banga J. D., *Combination of low-dose folic acid and pyridoxine for treatment of hyperhomocysteinaemia in patients with premature arterial disease and their relatives*, *Atherosclerosis*, 143 (1) 177–183, 1999.

- Villegas-Salas E, Ponce de León R., Juárez-Perez M. A., and Grubbt G. S., *Effect of Vitamin B₆ on the Side Effects of a Low-Dose Combined Oral Contraceptive*, *Contraception*, 55 (4) 245-248, 1997.

- Welch T., MD, *The course of West syndrome*, *The Journal of Pediatrics*, 150 (3) A-3, 2007.

- Weissbach H., Bogdanski D., Redfield B., and Udenfriend S., *Studies on the effect of vitamin B₆ on 5-hydroxytryptamine (serotonin)*, *Journal of Biological Chemistry*, 227 (2) 617-624, 1957.

Libros

- Arango A. M., Castañeda del Gordo E., *Micosis humanas: Procedimientos diagnósticos: exámenes directos*, 2ª edición, Publicado por Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, pág. 23- 24, 2003.
- Bhat S., Nagasampagi B., Sivakumar M, *Chemistry of natural products*, 1ª edición, editorial Narosa, New Delhi, pág. 780-781, 2005.
- Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H.B., *Nelson Tratado de Pediatría*, 17th edición, Elsevier, Madrid , pág. 183, 2004
- Champe P., Harvey R., Ferrier D., *Biochemistry*, 3ª Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pág. 28, 2004.
- Davidson sir, Boon, Colledge, Walker, *Davidson's principles & practice of medicine*, 20th edición, Churchill Livingstone Elsevier Health Sciences, Philadelphia, pág. 124-125, 2006.
- Devlin, *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas*, 4ª Edition, Reverté, Madrid, pág. 426, 805, 1152, 1153, 2004
- Ferri, *Ferri consultor clínico, 2006-2007: Claves diagnósticas y tratamiento*, Elsevier, Madrid, pág. 804, 2006
- Friedrich W., *Vitamins*, Walter De Gruyter Inc, New York, pág. 554-556, 576-587, 606-607, 1988
- Harper A., Martin W., Mayes P., Rodwell V. *Bioquímica de Harper*, 3ª Edition, El Manual Moderno, México D. F., pág. 690, 1990.

- Mathews, *Bioquímica*, 2ª edición, Pearson Addison Wesley, Madrid, pág. 296- 297, 333 530- 531, 646, 2002
- McGilvery, *Conceptos bioquímicos*, 1ª edición, Reverté, Madrid, pág. 117, 120-123, 1977.
- Melo Ruiz, Cuamatzi, *Bioquímica de los procesos metabólicos*, 2ª edición, Reverté, Madrid, pág. 333- 334, 2007.
- Metzler, *Biochemistry the chemical reactions of living cells*, 2ª edición, Elsevier Academic press, New York, pág. 736-747, tomo 1, 2004.
- Nelson C. P., Donald A, Timothy J. P., *Bioquímica ilustrada: Bioquímica y Biología Molecular en la era posgenómica*, 5ª edición, Elsevier, Madrid, pág. 105-106, 2006
- Netter H., Forsham P., Gelpi Monteys, *Sistema endocrino y enfermedades metabólicas*, 1ª ed. Elsevier, Madrid, pág. 149-150, tomo IV, 1993.
- Lehninger L.A., Nelson L. D., Cox M. M, *Principios de Bioquímica*, 2ª edición, editorial Omega, Barcelona, pág. 350-351, 575-577, 586, 1970.
- Lehninger L.A., Nelson L. D., Cox M. M., *Principios de Bioquímica*, 4ª edición, editorial Omega, Barcelona, pág. 660 -662, 2004
- Lenker P.D., Jacqueline Mills E., *Professional Guide to Diseases*, 9ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pág. 229, 2008.
- Setter, Yonkman, Corominas Balletbó, *Sistema endocrino y enfermedades metabólicas*, tomo IV, Elsevier, Madrid, pág. 149, 2001.
- Sneader W., *Drug Discovery: A History*, editorial John Wiley and Sons, Chichester, pág. 231-232, 2005.

- Shils, Olson, Shike, Ross, *Nutrición en salud y enfermedad*, 9^{na} edición, McGraw_Hill Interamericana, México D.F., pág 477-482, Volumen 1, 2002.
- Stryer L., Berg J. M., Tymoczko J., *Bioquímica*, 6^{ta} edición, Reverté, Madrid, pag 686-687, 2006
- Zarranz J. J., *Neurología*, 3^{ra} edición, Elsevier, Madrid, pág 464, 2002.