



Formación y metabolismo de cuerpos cetónicos

Francisco J. Nachón García

Cirujano con especialidad en Cirugía del aparato digestivo, diplomado en Apoyo nutricional y metabólico del enfermo en estado crítico, profesor del Curso de Posgrado en Cirugía General de la Universidad Veracruzana.

La formación de cuerpos cetónicos es un proceso metabólico altamente regulado, esencial para la adaptación del cuerpo ante la restricción de carbohidratos y el uso de grasas como fuente de energía. Enseguida se explicará el proceso de cetogénesis, partiendo de la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, hasta la producción de cuerpos cetónicos en condiciones de ayuno o bajo aporte de carbohidratos.

Lipólisis y movilización de grasas

Cuando las concentraciones de glucosa disminuyen y las reservas de glucógeno se agotan, la actividad de la insulina decrece. Este fenómeno desencadena la liberación de glucagón por el páncreas y de adrenalina por las glándulas suprarrenales.¹ El glucagón se une a sus receptores en los adipocitos, activa la proteína G y promueve la lipólisis. Al mismo tiempo, la adrenalina estimula los receptores betaadrenérgicos al activar la proteína cinasa A (PKA) que fosforila las perlipinas. Esto induce un cambio conformacional que expone a los triacilgliceroles a la acción de la lipasa sensible a hormonas, catalizando su hidrólisis.²

Los triacilgliceroles se descomponen en tres ácidos grasos de cadena larga y glicerol. Los

ácidos grasos se liberan al torrente sanguíneo, transportados por la albúmina, y son captados por los hepatocitos para ser oxidados. El glicerol, por su parte, se utiliza en la gluconeogénesis hepática.³

β-oxidación de los ácidos grasos

Una vez en los hepatocitos, los ácidos grasos de cadena larga se activan en el citosol por la acil-CoA sintetasa, que los convierte en acil-CoA grasos. Para ingresar en las mitocondrias, los ácidos grasos de cadena larga requieren de la acción de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), un transportador esencial para atravesar las membranas mitocondriales.⁴ Estos ácidos de cadena corta y media no necesitan este transportador.

Dentro de la mitocondria, los ácidos grasos sufren β-oxidación, un proceso cíclico en el que se acortan dos carbonos por ciclo, generando acetil-CoA, NADH y FADH₂.⁵ Estos productos participan en la cadena respiratoria para la producción de ATP. Sin embargo, cuando el ciclo del ácido cítrico (o ciclo de Krebs) se ve limitado por la falta de oxaloacetato, como ocurre en el ayuno prolongado o durante la gluconeogénesis activa, la acetil-CoA se desvía hacia la cetogénesis.⁶

Formación de cuerpos cetónicos

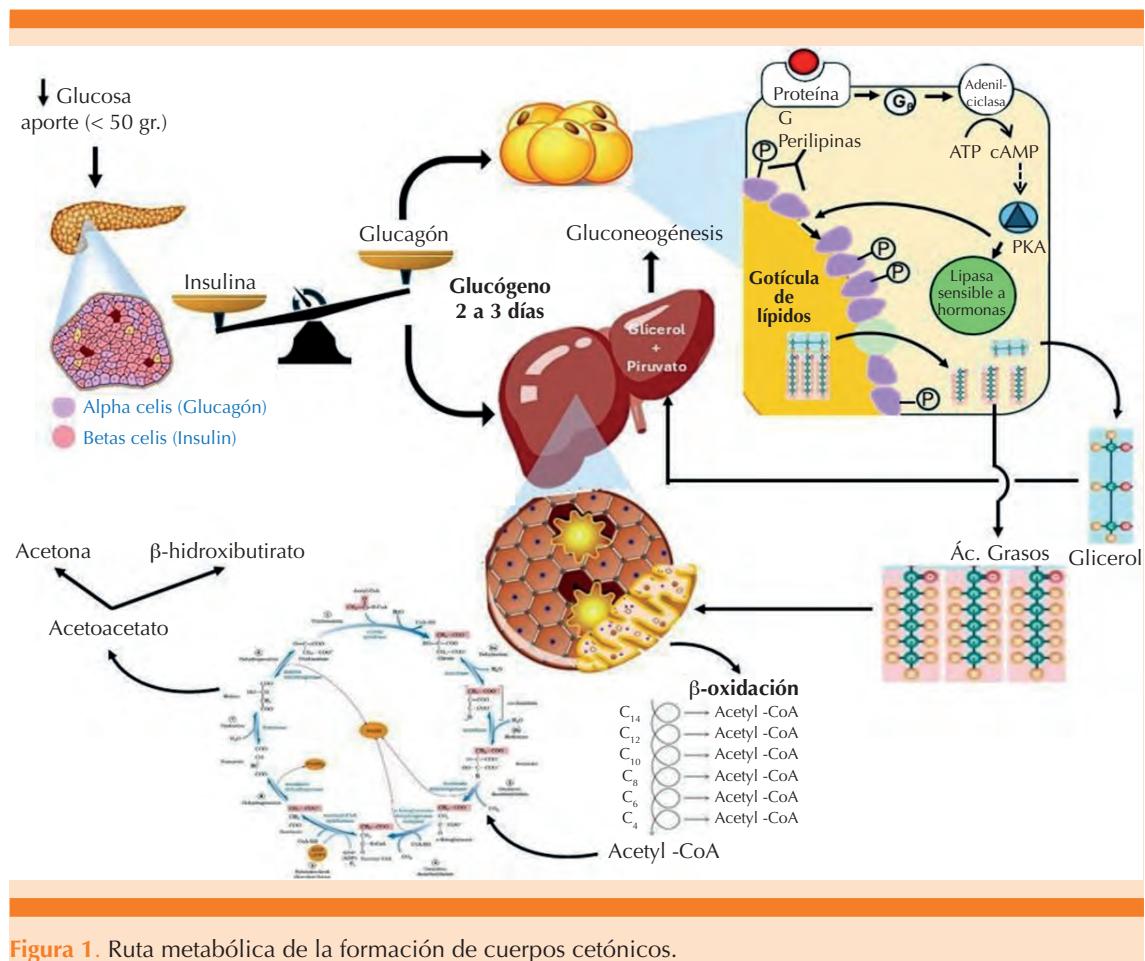
La cetogénesis comienza cuando las concentraciones de acetil-CoA exceden la capacidad del ciclo de Krebs. En este proceso, dos moléculas de acetil-CoA se condensan para formar acetoacetato-CoA, una reacción catalizada por la tiolasa. Luego, la HMG-CoA sintasa convierte el acetoacetato-CoA en HMG-CoA, que se descompone en acetoacetato y β -hidroxibutirato (BHB).⁷ El acetoacetato puede, a su vez, descarboxilarse espontáneamente para formar acetona, que es eliminada por la respiración.⁸ **Figura 1**

En condiciones de cetonemia, el β -hidroxibutirato es el cuerpo cetónico predominante en sangre

que representa una fuente importante de energía, sobre todo para órganos como el cerebro.⁹ Los cuerpos cetónicos se utilizan fuera del hígado, donde el acetoacetato se activa mediante la succinil-CoA transferasa que permite su conversión en acetoacetil-CoA que, posteriormente, se degrada a acetil-CoA para entrar en el ciclo de Krebs.¹⁰

Regulación de la cetogénesis

El primer mecanismo regulador de la cetogénesis es la lipólisis, mediada por la relación insulina-glucagón. En el estado de ayuno, las concentraciones de insulina son bajas y el glucagón predomina, lo que favorece la movili-





zación de grasas.¹¹ En el hígado, la actividad de la CPT1 regula la entrada de ácidos grasos en la mitocondria, y su actividad aumenta en el ayuno debido a la disminución de malonil-CoA, lo que favorece la β -oxidación.¹²

Otro aspecto importante en la regulación es la acumulación de acetil-CoA. Durante el ayuno, la gluconeogénesis aumenta, lo que agota los intermediarios del ciclo de Krebs, como el oxaloacetato. Esto impide la entrada de acetil-CoA en el ciclo, lo que deriva en la síntesis de cuerpos cetónicos. La acumulación de NADH generada por la β -oxidación también contribuye a desviar el oxaloacetato hacia el malato, intensificando la cetogénesis.¹³

CONCLUSIÓN

La formación y el metabolismo de los cuerpos cetónicos constituyen una respuesta adaptativa esencial para la supervivencia en situaciones de escasez de carbohidratos. Este proceso, regulado finamente por la relación insulina-glucagón y la disponibilidad de intermediarios del ciclo de Krebs, permite al cuerpo utilizar las grasas como fuente de energía de manera eficiente. A medida que se profundiza en la comprensión de estos mecanismos, se abre la posibilidad de optimizar las intervenciones dietéticas en condiciones clínicas, como la diabetes, obesidad y los trastornos metabólicos.

REFERENCIAS

1. Owen OE, Felig P, Morgan AP, et al. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969; 48 (3): 574-83.
2. Frayn KN. Hormonal control of metabolism in exercise and stress. *Proc Nutr Soc* 2001; 60 (3): 651-58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1986.tb03288.x>
3. Cahill GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 1-22. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258>
4. Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 (5): 469-77. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>
5. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70 (3): 309-19. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.09.007>
6. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (8): H1060-H1076. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00646.2012>
7. Cahill GF Jr. Ketosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 32 (2):169-81. <https://doi.org/10.1038/ki.1981.155>
8. Williamson DH, Bates MW, Page MA, Krebs HA. Activities of enzymes involved in acetoacetate utilization in adult mammalian tissues. *Biochem J* 1971; 121 (1): 41-47.
9. Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980; 60 (1): 143-87. <https://doi.org/10.1152/physrev.1980.60.1.143>
10. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, et al. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37 (4): 541-51. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>
11. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Elsevier; 2016.
12. McGarry JD, Leatherman GF, Foster DW. Carnitine palmitoyltransferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA. *J Biol Chem* 1978; 253 (12): 4128-36.
13. Klein S, Wolfe RR. Carbohydrate restriction regulates the adaptive response to fasting. *Am J Physiol* 1992; 262 (5 Pt 1): E631-E636. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.5.E631>