

RESPUESTA AL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Sara Rodríguez Enriquez

Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología.
Correos E: saren960104@hotmail.com, rodsar@cardiologia.org.mx

1. La disminución del 50-70 % en la relación glucosa FCE/glucosa sangre en el desarrollo del paciente sugiere al menos dos alternativas:

(a) La inactividad o deficiencia en la proteína transportadora de glucosa (GLUT1) en las células endoteliales que constituyen la barrera hematoencefálica debido a un problema de origen genético o (b) La velocidad de degradación de glucosa (glucólisis) por las células endoteliales en el paciente es tan rápida que sólo una fracción de la glucosa sanguínea es transportada hasta el FCE. Sin embargo, en pacientes con este síntoma la concentración de lactato (Tabla 1) en el FCE es menor que en los individuos sanos (1-2.8 mM) descartando la segunda posibilidad (1).

Cabe señalar que el análisis clínico (análisis de los cambios en la concentración de glucosa en los dos compartimentos de interés que son sangre y FCE) resulta incompleto por varias razones que incluyen el propio metabolismo de las células que constituyen la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, los autores suponen que las células endoteliales son metabólicamente inertes y por lo tanto la concentración de glucosa sanguínea será la misma que la encontrada en el FCE (Fig. 1). Resulta que el metabolismo glucolítico del endotelio en individuos sanos predomina como fuente energética (2), sugiriendo que la baja concentración de glucosa en el FCE puede deberse a un alto consumo glucolítico por el endotelio del paciente con el síndrome y en consecuencia la concentración de glucosa en el FCE disminuye drásticamente. Desafortunadamente, la actividad glucolítica del endotelio del paciente no se ha evaluado y resulta en una mera especulación.

En datos recientes ya se ha demostrado que el peso molecular y las características antigénicas del GLUT1 del eritrocito son similares al transportador que se expresa en las células endoteliales de los capilares de cerebro. Por lo tanto, las propiedades cinéticas del transportador de glucosa de eritrocitos obtenidos de pacientes son comparables a las del GLUT1 de la barrera hematoencefálica. El análisis cinético del GLUT1 en eritrocitos reveló una

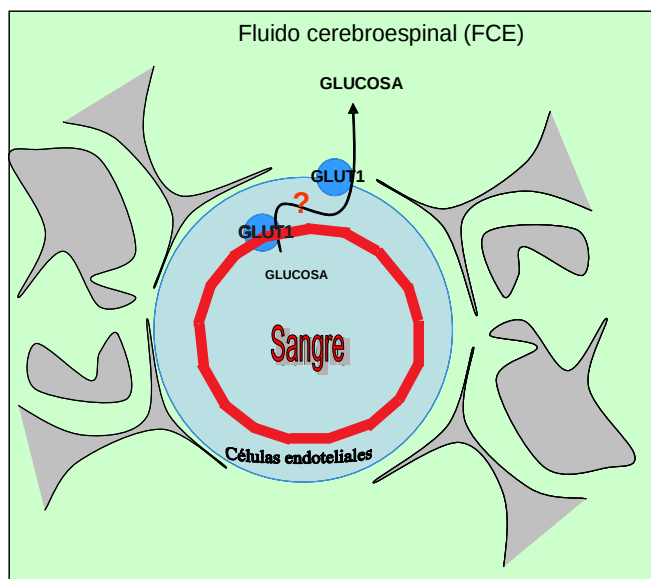


Figura 1. Barrera hematoencefálica.

disminución en la V_{max} del 46% (60 vs 111 nmol/min/106 cels) aunque la K_M fue similar (1.4-1.7 mM), con respecto a individuos que no padecen el síntoma (1). Lo anterior apoya la primer hipótesis de la deficiencia en el transporte de glucosa.

2. El sustrato predominantemente oxidado por el cerebro es la glucosa, la cual es transportada del torrente sanguíneo al interior de la célula por la isoforma GLUT1 que es la más abundante en cerebro y en la barrera hematoencefálica (3). La hipoglucorraquia (también llamada síndrome de deficiencia en GLUT1) ocasiona una disminución importante en la glucosa citosólica y en consecuencia disminuye la actividad glucolítica. La dieta rica en cuerpos cetónicos, acetoacetato y hidroxibutirato, favorece el metabolismo mitocondrial del cerebro debido a la producción de acetil-CoA, un sustrato del ciclo de Krebs (4). Al oxidarse, la acetil-CoA genera equivalentes reductores que alimentan a la cadena transportadora de electrones y favorece la síntesis de ATP. De esta manera, la

dieta cetogénica compensa en disponibilidad de ATP celular la baja actividad glucolítica inducida por la deficiencia en GLUT1.

Es importante comentar que la glucogenólisis cerebral no contribuye significativamente en el suministro de glucosa (5), por lo que la dieta cetogénica es una importante alternativa en la recuperación del paciente. Sin embargo, las dietas cetogénicas tienen varios inconvenientes, i.e., se exhala un aliento con olor a acetona y algunos pacientes desarrollan náusea, dolor de cabeza, constipación o fatiga. La ventaja es que los síntomas desaparecen 4-5 días después de iniciada la dieta. Además, está documentado que los cuerpos cetónicos (principalmente el hidroxibutirato) disminuyen los ataques convulsivos a través de un mecanismo poco conocido.

REFERENCIAS

1. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, De Vivo DC. (2005) *Ann Neurol*. 57:111-118.
2. Dick AP, Harik SI, Klip A, Walker DM (1984) *Proc Natl Acad Sci USA*. 81:7233-7737.
3. Leighton B, Curi R, Hussein A, Newsholme FA (1987) *FEBS Lett* 225:93-96.
4. Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R, Athanassopoulos S, Heinen F, Gertsen E, Flörcken A, Metz A, Voit T. (2002) *J Inher Metab Dis*. 25:449-460.
5. Tekkok SB, Brown AM, Westenbroek R, Pellerin L, Ransom BR. (2005) *J Neurosci Res*. 81:644-652.