

## Conversión en Intermediario del Ciclo de Krebs

### El caso del pañal poco apestoso

Robert Jenkins, Jr., estaba estirado sobre una sábana blanca y suave. Movía los brazos y piernas con indecisión, como si no estuviera seguro de si funcionaban, y miraba las caras que se inclinaban hacia él. “¿Sabe quién soy, Mamá?” preguntó Mary, su hermana mayor.

Pamela sonrió con cansancio a su hija de siete años llena de energía. “Muy pronto lo sabrá, sobre todo si haces lo que me prometiste antes de que naciera. ¿Te acuerdas de cómo practicamos con tu muñeca? Enséñame cómo lo sabes hacer.”



Mary levantó las piernas de Robbie con cuidado, deshizo el pañal viejo y le limpió el culo con él. “Acuérdate, no intentes tirarlo enseguida,” le advirtió Pamela. “Déjalo a un lado y ponle el nuevo antes. Este bebé es de toda la familia. Depende de todos nosotros cuidarlo.”

“Ya lo sé, Mamá,” dijo Mary con desdén, a la vez que desdoblaba el nuevo pañal y lo metía por debajo de Robbie. “Espera y verás,” aseguró Mary a su madre, cerrando la tapa de la cubeta de los pañales. “Ni siquiera te enterarás de que ensució el pañal. No vas ni a tener que olerlo. Soy la Agente Cambiapañales Mary Jenkins presentándose para el servicio.”

Pamela rio y elogió a su hija, dándole por dentro gracias al cielo porque esa sería una tarea de la que no tendría que ocuparse. Su marido – apodado “Gran Rob” por sus amigos tan pronto como hubieron escogido el nombre del bebé – había prometido ocuparse de los pañales y los biberones por la noche. Por desgracia, poco después del nacimiento de Robbie se tuvo que ir del estado para trabajar en una gran obra. El trabajo estaba muy bien pagado, pero le obligaba a vivir alejado de la familia varios días a la semana, y cuando volvía estaba demasiado cansado para hacer nada. El pequeño Robbie parecía tener un horario mayoritariamente nocturno, requiriendo biberones por la noche pero durmiendo la mayoría del día. Después de las agotadoras noches Pamela estaba increíblemente agradecida de tener a Mary para ayudarla a cambiar los pañales de Robbie por la tarde mientras ella se dedicaba a un más que merecido descanso.

Las niñas de siete años no siempre cumplen sus promesas, pero Mary sí lo hizo; jugaba o miraba la televisión cerca de su hermano, llevándose a la manta de cambiar cuando hacía falta (y a veces incluso cuando no). “Ni siquiera te enterarás” era un poco una exageración, pero Pamela rara vez cambiaba un pañal. El sábado, los padres de Pamela vinieron a cenar como siempre. Una hora después de que Robbie comiera, Mary hizo el cambio de pañal de la noche. Su madre y su abuela preparaban la cena y Gran Rob, que acababa de volver de un mes de trabajo, miraba la televisión con su suegro, que ni siquiera

sabía encender el fogón. “Tu madre me cuenta que eres una gran hermana mayor, Mary,” dijo su abuela. “Espero que Robbie no sea mucho trabajo para ti.” Pamela puso los ojos en blanco. Mary dijo rápidamente, “Es un bebé muy bueno, Abuela. Es tan dulce, incluso sus pañales huelen dulce.”

“¿No es un ángel?” arrulló la madre de Pamela. Pamela también sonrió y dijo, “Eso es muy ingenioso, Mary.”

“¿Qué quiere decir ingenioso?”

“Hum – bueno – en este caso quiere decir que has hecho una buena broma.”

“No es una broma. De verdad huelen dulce. No cuando hace popó, pero su pipí huele muy dulce, como a tortitas, y a veces su piel también. Creo que puede ser magia.”

“¿Como tortitas? Mary, ¿es esto algo que viste en la televisión?”



“¡No!” Mary se estaba acercando peligrosamente a un berrinche. ¿Por qué los adultos nunca se creen lo que les dicen los niños? “Esperad aquí, iré a buscar su último pañal” Unos minutos más tarde llamó, “Okay, Mamá, huele,” y sujetó a Robbie en alto para que Pamela lo agarrara. Pamela enganchó un dedo en la parte trasera del pañal, olió, y dijo, “Sólo huelo caca, Mary. Nada dulce.”

“Déjame a mí.” Mary lo agarró otra vez y lo olió también. “Ahora no huele de esa manera. Pero a veces sí lo hace, especialmente cuando no ha comido por un tiempo.” Notando la expresión de Pamela, gritó, “¿Crees que me lo estoy inventando pero no es verdad!”

Pamela se volvió hacia su madre. “Ma, ¿alguna vez has oído algo así?”

“No, cielo,” su madre dijo vagamente. “Será mejor que llamemos a los hombres – el pollo está casi listo.”

Más tarde esa misma noche, Pamela le preguntó a su marido, “Rob, ¿has notado un olor extraño en los pañales de Robbie?”

Gran Rob rio. “Eso no sería extraño, cariño.”

“Quiero decir extraño para un pañal. Como... dulce.”

“¿Crees que los huelo? Normalmente intento todo lo que puedo para no olerlos.”

Pamela estaba extrañamente inquieta por las observaciones de Mary y decidió hacer los cambios de pañal por la tarde ella misma a partir de entonces. Mary era una niña honesta y no especialmente

imaginativa; siempre quería saber cómo funcionaban las cosas realmente. El recelo creció a medida que se acercaba la tarde. Cuando llegó la hora de cambiar a Robbie, Pamela le desabrochó el pijama nerviosa y olió el pañal. Un olor dulce le salió al encuentro. ¿A lo mejor había comprado pañales perfumados por error? Pero no olía a Colada Limpia o Lluvia Primavera o ningún otro producto químico de marketing; olía a sirope de arce. “Tortitas,” dijo Pamela en voz alta. Robbie balbuceó. Ella pensó, “Quizá no es nada. Quizá el pipí de mucha gente huele a sirope – ¿Qué sé yo? Pero no parece natural.” Se sentó con Robbie un rato, acariciando sus manitas. Después desenterró el teléfono de entre los cojines del sofá y llamó a la pediatra.

“Es una buena cosa que vinieras. Parece que podría ser la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce,” dijo la Dra. Lillian Bit, poniendo una tirita en el muslo de Robbie donde había sacado sangre.

((Illustration: Normal//Enfermedad metabólica))

“Mary es la que se dio cuenta,” Pamela se sintió forzada a decir, pero añadió a la defensiva, “Yo también cambié pañales, pero no me había dado cuenta.”

“Hmm. ¿Le cambiabas normalmente después de comer? Si tiene una variante leve de la enfermedad, y parece que así es porque su examen neurológico está bien y el olor no siempre está presente, los síntomas pueden no aparecer si ha comido hace poco. La enfermedad se manifiesta cuando ciertos aminoácidos ramificados se queman para producir energía, esto puede suceder cuando se ingiere un exceso de estos o durante el ayuno cuando las proteínas del músculo se rompen en aminoácidos para combustible. Como estos aminoácidos ramificados se encuentran en casi todas las proteínas, la ruptura generalizada de proteínas en aminoácidos para ser usados como combustible podría precipitar los signos de esta enfermedad. Dado que su metabolismo está por las nubes, es probable que todos los aminoácidos de su dieta se usen para síntesis de proteínas y por lo tanto no se usen para producción de energía. Como duerme todo el día, está en ayunas y por lo tanto el olor está presente en los pañales de la noche pero ausente en los pañales de la mañana después de haber comido varias veces durante la noche.”

“Así que me estás diciendo que es una enfermedad de verdad.”

“Oh sí, un nombre absurdo pero descriptivo para una enfermedad seria del metabolismo de aminoácidos que puede causar daño neurológico permanente y la muerte. Sin embargo, en casos más serios el olor está presente más a menudo ya que es un signo de toxicidad. Pamela, estoy 99% segura de que la sangre que le he sacado confirmará lo que acabo de decirte. Te daré unos folletos para que te lleves a casa, sobre cómo establecer una dieta y un horario de comidas que evitarán que Robbie entre en este estado, y deberíamos programar una revisión antes de su siguiente cita – digamos en dos semanas. La doctora sonrió. “Buen trabajo, Mary. Quizá tienes un futuro brillante como médico especialista en Metabolismo y Genética.”

## Conexión científica

Las enfermedades metabólicas pueden ser un tema complicado, pero si puedes entender cómo funciona una cadena de montaje, entonces puedes perfectamente racionalizar la base de una enfermedad metabólica. En una cadena de montaje tradicional, los trabajadores empiezan con materiales en bruto y cada trabajador de la cadena hace un trabajo específico. A medida que el producto pasa de trabajador en trabajador, se modifica ligeramente hasta que se crea un producto complejo como un automóvil. Las cadenas de montaje son tan importantes en biología como en industria: las proteínas son los trabajadores de la biología, y a menudo trabajan juntas de este modo para convertir una sustancia química, o diversas sustancias químicas, en un producto final. Cualquier sustancia química que se procesa de esta forma se considera “metabolizada.” Estas cadenas de montaje químicas se llaman más correctamente “rutas metabólicas,” y las proteínas que participan en ellas normalmente llevan el nombre de la función que hacen. Estos nombres son normalmente muy descriptivos, pero por desgracia, en vez de “remachadora,” “enrolladora,” o “instaladora de cristales,” son un poco menos manejables, como “piruvato carboxilasa.” Sin embargo, simplemente porque alguien tenga un trabajo no quiere decir que lo haga bien.

Si un trabajador en una cadena de montaje es incompetente, entonces productos parcialmente montados empezarán a acumularse, resultando en un caos.

Un ejemplo perfecto puede verse en este clásico clip (<http://www.youtube.com/watch?v=4wp3m1vg06Q>) de Yo amo a Lucy donde Lucy y su amiga Ethel trabajan en una fábrica de chocolate con un resultado desastroso. Si a una proteína en una ruta metabólica se le da mal su trabajo o (incluso peor) ni siquiera está ahí, intermediarios químicos procesados de forma incompleta se acumularán hasta alcanzar niveles tóxicos. Algunas enfermedades metabólicas como la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce pueden considerarse envenenamientos, pero en vez de venir de fuera, el veneno se produce dentro del mismo cuerpo debido a defectos en una ruta metabólica. Una persona con un trastorno metabólico puede consumir algo no tóxico, pero al no poder procesarse completamente, los intermediarios se acumulan y acaban por envenenarla. Otro ejemplo de enfermedad metabólica es Intolerancia Hereditaria a la Fructosa, en la que un simple vaso de jugo de fruta puede ser letal. El tratamiento normalmente consiste en evitar completamente o minimizar la exposición a lo que sea que no puede metabolizarse. En una fábrica puedes despedir a un mal empleado y contratar a uno nuevo que con suerte hará el trabajo mejor. En biología no tienes tanta suerte, porque tu cuerpo hace sus propias proteínas “trabajadoras” basándose en la información contenida en el ADN. El segmento de ADN que te dice cómo hacer una proteína concreta se llama gen. En caso de enfermedad metabólica, un gen del individuo afectado ha sido alterado o “mutado” de tal manera que la información sobre cómo producir una proteína clave es mala. Esto conduce a la producción de una proteína a la que se le da fatal el trabajo que estaba originalmente diseñada para hacer. La secuencia de mutación genética, proteína incompetente, y desastre resultante es la base de la enfermedad metabólica.

Para que cualquier nutriente (azúcares, grasas, aminoácidos) pueda participar en la respiración celular y ser usado para producir grandes cantidades de ATP, primero tiene que ser convertido en un

intermediario del ciclo de Krebs. En el caso del pobre Robbie, el complejo de la deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada – una proteína clave involucrada en la ruta que convierte aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina, leucina) en intermediarios del ciclo de Krebs – es defectuoso. Esto quiere decir que los problemas empezarán siempre que la proteína excesiva en la dieta se use para hacer ATP o cuando la proteína del cuerpo se rompa para generar ATP durante el ayuno o una enfermedad. Cuando una de estas situaciones ocurre, intermediarios procesados de forma incompleta que tienen un olor dulce similar al del sirope de arce se acumulan en la sangre; cuando alcanzan niveles lo suficientemente altos, se excretan en el sudor y la orina del individuo afectado, produciendo así el olor característico. El olor de sirope de arce es a menudo la señal de que alguien tiene este trastorno y está siendo envenenado (muchos trastornos que involucran el metabolismo de aminoácidos tienen olores distintivos asociados, la mayoría de los cuales son realmente malos: “col hervida,” “ratones,” “orina de gato”). La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce no es un trastorno específico, sino una colección de trastornos que varían en seriedad dependiendo de cómo de mal se le da al complejo de la deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada hacer su trabajo. En el caso más extremo y habitual, el complejo de la deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada no puede hacer nada en absoluto. En esta forma más seria el olor está presente desde la primera semana de vida y signos de toxicidad del sistema nervioso como alimentación pobre, parálisis muscular rígida, espasmos, coma, y la muerte ocurren después de una o dos semanas. Robbie tiene una de las formas más suaves de la enfermedad en la que el olor está presente de vez en cuando después del ayuno, porque aunque su complejo de la deshidrogenasa de alfa-cetoácidos no funciona tan bien como el de la mayoría de la gente todavía retiene alguna actividad.

El tratamiento es prevenir que se usen aminoácidos en la respiración celular y limitar la cantidad de aminoácidos de cadena ramificada en la dieta. Es bueno para un individuo con este trastorno comer regularmente y evitar el ayuno. Mientras este individuo no coma nada que contenga una cantidad excesiva de proteína, la producción de intermediarios tóxicos será mínima, así que el pan es bueno pero las costillas no. Robert tendrá que evitar tanto cantidades excesivas de proteínas en su dieta como ayuno prolongado el resto de su vida para evitar la toxicidad. Gracias a la vigilancia de su hermana mayor y las sospechas de su madre, el caso de Robert fue descubierto lo suficientemente pronto como para evitar daños neurológicos. Por suerte, en la práctica médica moderna, los recién nacidos son examinados durante su primera semana de vida para identificar trastornos metabólicos, de tal manera que se puedan descubrir y manejar antes de que puedan hacer algún daño serio. Médicos especialistas en Endocrinología, Metabolismo y Genética se encargan de enfermedades como esta, así que si encuentras este caso interesante, podría ser una posible carrera para ti.

#### **-Moraleja-**

**Los nutrientes tienen que convertirse en alguno de los intermediarios del ciclo de Krebs para poder ser usados en la respiración celular. Las rutas metabólicas son las responsables de estas conversiones y defectos en ellas conducen a enfermedades.**