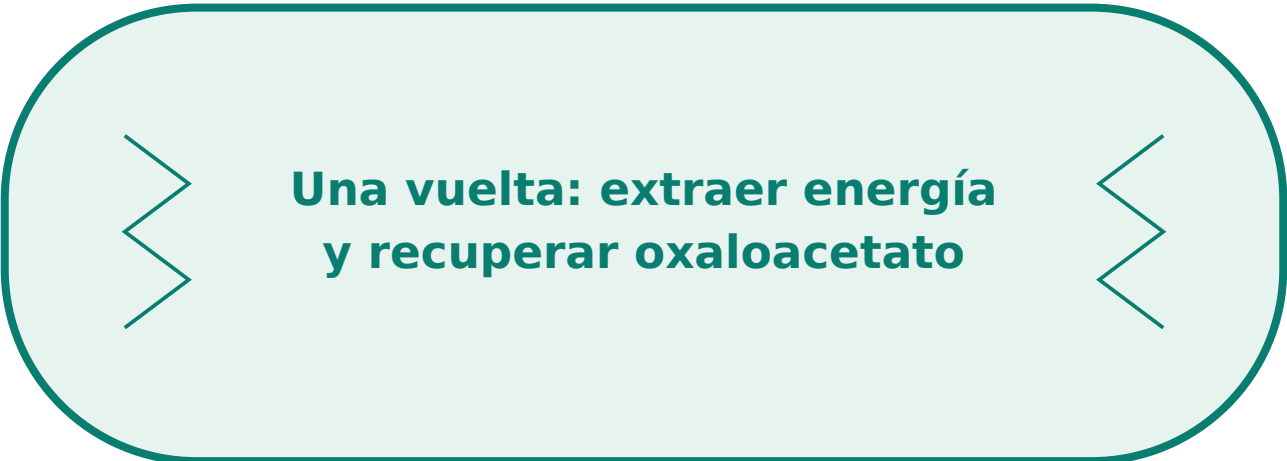


Ciclo de Krebs sin enredos

Una guía visual para estudiantes de medicina

Entiende la historia antes de memorizar los nombres.



**Una vuelta: extraer energía
y recuperar oxaloacetato**

3 NADH

electrones

1 FADH₂

electrones

1 GTP

equivale a 1 ATP

Tu ruta de aprendizaje

Mapa del ciclo → nemotecnia → ocho reacciones → balance energético → regulación → ejercicios.

Idea central: una vuelta empieza con un acetilo de 2 carbonos y termina regenerando oxaloacetato.

Esquemas y recursos de memoria de elaboración propia. Bibliografía médica y biomédica reconocida, con enlaces al final. No se reproducen figuras de libros.

Antes de entrar al ciclo

Ubicación, vocabulario y una reacción que no debes contar dos veces.

Concepto	Traducción sencilla
Acetil-CoA	Transporta un grupo acetilo de 2 carbonos hacia el ciclo.
NAD ⁺ / NADH	NAD ⁺ acepta electrones y se convierte en NADH.
FAD / FADH ₂	Otro par que participa en el transporte de electrones.
GTP	Nucleótido energético; su fosfato puede generar ATP.
Oxaloacetato (OAA)	Molécula de 4 carbonos que se regenera al cerrar la vuelta.

La dirección en el mapa celular

El ciclo ocurre principalmente en la **matriz mitocondrial**. La excepción es la **succinato deshidrogenasa**, integrada en la membrana interna como complejo II. No ocurre en el citosol. [2,3]

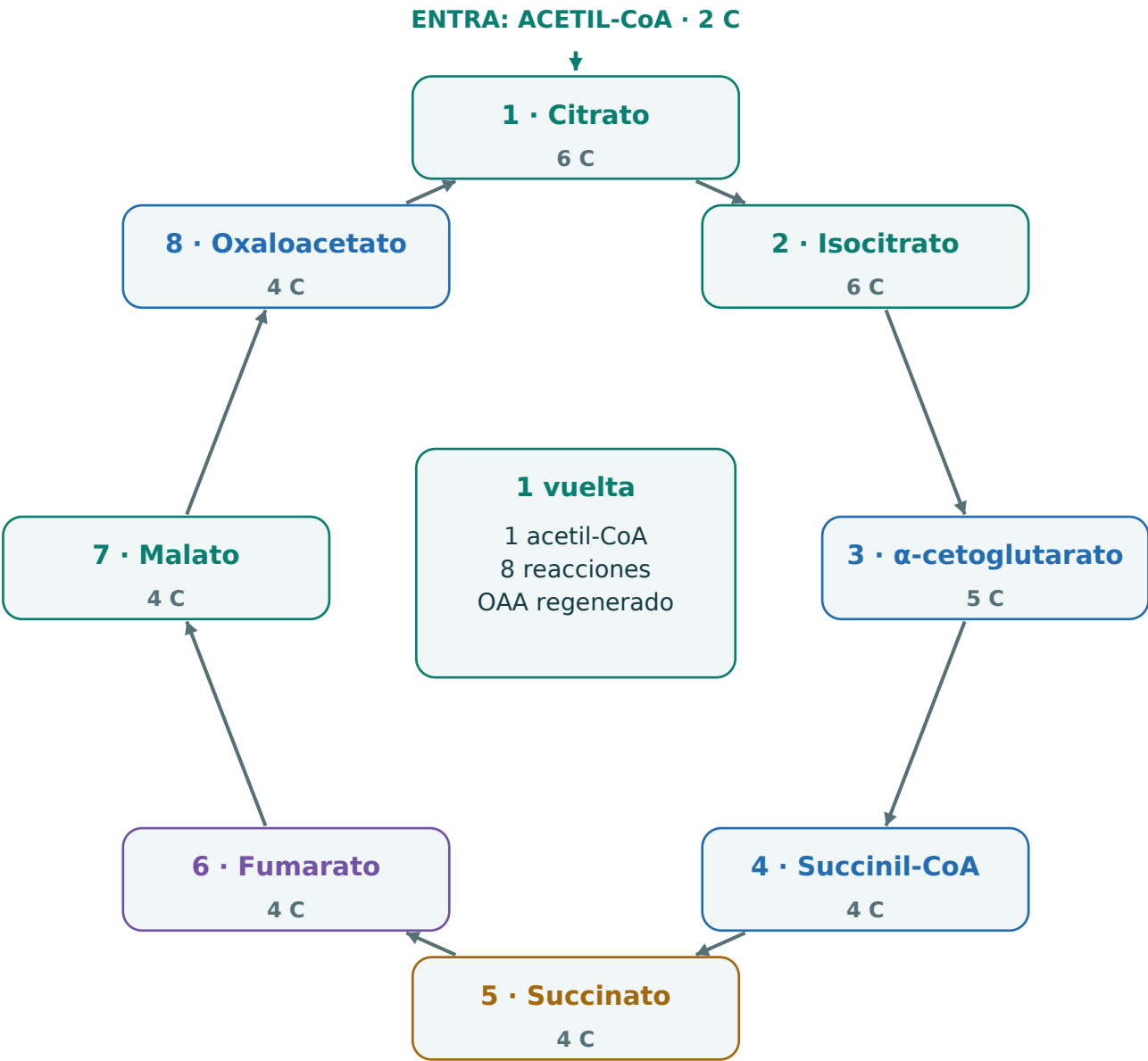
La puerta de entrada desde la glucosa



Complejo piruvato deshidrogenasa (PDH): libera 1 CO₂ y forma 1 NADH por piruvato. Es la reacción puente, **no una de las ocho de Krebs**. Grasas y algunos aminoácidos también aportan acetil-CoA. [1,3]

Todo el ciclo en un mapa

Sigue las flechas en sentido horario. El número indica el paso que forma cada producto.



El OAA recibe el acetilo en el paso 1.

Dónde se obtiene	Resultado por vuelta
Pasos 3, 4 y 8	3 NADH
Paso 6 / paso 5	1 FADH ₂ / 1 GTP
Pasos 3 y 4	2 CO ₂

La nemotecnia que ordena todo

Primero domina los intermediarios; después añade las enzimas.

C · I · A · S · S · F · M · O

Clara invita a sus sobrinos; Fernando mira orgulloso.
Una palabra por intermediario. La A corresponde a **alfa**-cetoglutarato.

Palabra	Intermediario	Carbonos
Clara	Citrato	6
invita	Isocitrato	6
a	Alfa-cetoglutarato	5
sus	Succinil-CoA	4
sobrinos	Succinato	4
Fernando	Fumarato	4
mira	Malato	4
orgulloso	Oxaloacetato	4

Dos trucos cortos

Las dos S: primero con CoA (succinil-CoA), después sin CoA (succinato).
Carbonos: «6, 6; 5; 4 hasta volver». Los dos CO₂ aparecen al pasar 6→5 y 5→4.

La frase es un recurso de memoria original, no una cita ni una regla bioquímica. Repite el orden sin mirarlo y compruébalo con el mapa.

Pasos 1 y 2: armar y acomodar

Todavía no se forma NADH ni se libera CO₂.

1 / Une 2 carbonos con 4

Enzima: Citrato sintasa



Se forma el enlace entre el acetilo y el oxaloacetato. Participa agua y se libera CoA-SH. La energía del enlace tioéster favorece la reacción. [1,3]



2 / Reordena sin perder carbonos

Enzima: Aconitasa



Sigue siendo 6 C

La aconitasa reorganiza la molécula mediante cis-aconitato. Retira y vuelve a añadir agua; así coloca el grupo hidroxilo en una posición adecuada para la oxidación siguiente. [3,4]

Qué recordar de estos dos pasos

Citrato sintasa une; aconitasa acomoda.

No cuentes NADH, FADH₂ ni GTP en estas dos reacciones.

Pasos 3 y 4: cobrar electrones

Aquí se liberan los dos CO₂ de la vuelta.

3 / Primera descarboxilación oxidativa

Enzima: Isocitrato deshidrogenasa (IDH3, dependiente de NAD⁺)



+ 1 NADH + 1 CO₂

«Oxidativa» significa que se transfieren electrones; «descarboxilación» significa que sale CO₂. Es un punto importante de regulación. [3,4]

4 / Segunda descarboxilación oxidativa

Enzima: Complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa



+ 1 NADH + 1 CO₂

Entra CoA-SH y se conserva energía en el tioéster del succinil-CoA. Este complejo comparte cinco cofactores con PDH, pero **PDH no pertenece al ciclo**. [3,4]

Recuento hasta aquí

Desde el acetil-CoA que entró: **2 NADH + 2 CO₂**.
No se han formado todavía GTP ni FADH₂.

Matiz de carbonos: el balance libera dos CO₂ por vuelta, pero en la primera vuelta no son los dos carbonos del acetilo recién incorporado. El mapa cuenta carbonos totales, no sigue átomos individuales. [4]

Pasos 5 y 6: dos cobros distintos

Uno produce un nucleótido energético; el otro entrega electrones al complejo II.

5 / Fosforilación a nivel de sustrato

Enzima: Succinil-CoA sintetasa (succinato tiocinasa)



+ 1 GTP y se libera CoA-SH

La energía del tioéster impulsa la formación de GTP a partir de GDP + fosfato. Algunas isoformas producen ATP: se cuenta **un equivalente de ATP**, no GTP más ATP a la vez. [3,4]

6 / La excepción de ubicación

Enzima: Succinato deshidrogenasa / complejo II



FAD recibe electrones: equivalente a 1 FADH₂

El FAD está unido a la enzima. Sus electrones pasan a la ubiquinona (CoQ); no se libera una molécula de FADH₂ que viaje libremente. El complejo II está en la **membrana mitocondrial interna** y no bombea protones. [2,4,5]

Nemotecnia de pareja

5 = GTP. 6 = FADH₂.

Los dos pasos conservan los 4 carbonos. Ninguno libera CO₂.

Pasos 7 y 8: cerrar y reiniciar

El oxaloacetato no se consume de forma neta en una vuelta completa.

7 / Añade agua

Enzima: Fumarasa (fumarato hidratasa)



+ H₂O → **hidratación**

La adición de agua al doble enlace forma L-malato. No produce NADH, FADH₂ ni GTP. [3,4]

8 / Forma el tercer NADH

Enzima: Malato deshidrogenasa



+ 1 **NADH**

El oxaloacetato queda disponible para recibir otro acetilo. Aunque esta oxidación es desfavorable en condiciones estándar, el consumo continuo de oxaloacetato ayuda a impulsar el flujo en la célula. [3,4]

La vuelta se cierra, no termina el trabajo

Oxaloacetato + nuevo acetil-CoA → nuevo citrato.

El ciclo necesita que se mantengan sus intermediarios y que se reoxiden los transportadores de electrones.

Piensa en el oxaloacetato como una pieza reutilizable, no como un combustible que desaparece en cada vuelta. La analogía simplifica su función.

¿Cuánta energía rinde?

Separa productos directos de ATP equivalente posterior.

Por 1 acetil-CoA	Cantidad	Equivalente aproximado
NADH	3	$3 \times 2.5 = 7.5 \text{ ATP}$
FADH ₂ (equivalente)	1	$1 \times 1.5 = 1.5 \text{ ATP}$
GTP	1	1 ATP equivalente
Total asociado		≈10 ATP equivalentes

No son diez ATP producidos dentro de Krebs

Directo: 1 GTP (o ATP, según isoforma).

Después: los electrones de NADH y del paso de FAD contribuyen a la fosforilación oxidativa. 2.5 y 1.5 son rendimientos aproximados, no constantes universales. [2,4,5]

Referencia del cálculo	Resultado
1 vuelta / 1 acetil-CoA	3 NADH + 1 FADH ₂ + 1 GTP + 2 CO ₂
2 vueltas / los 2 acetilos de 1 glucosa	6 NADH + 2 FADH ₂ + 2 GTP + 4 CO ₂
Solo esas 2 vueltas	≈20 ATP equivalentes; no el total de la glucosa

La frase de alto rendimiento

«3-4-8 dan N; 6 da F; 5 da G».

N = NADH · F = equivalente FADH₂ · G = GTP.

No sumes aquí el NADH de PDH ni el de la glucólisis.

Acelerar, frenar y respirar

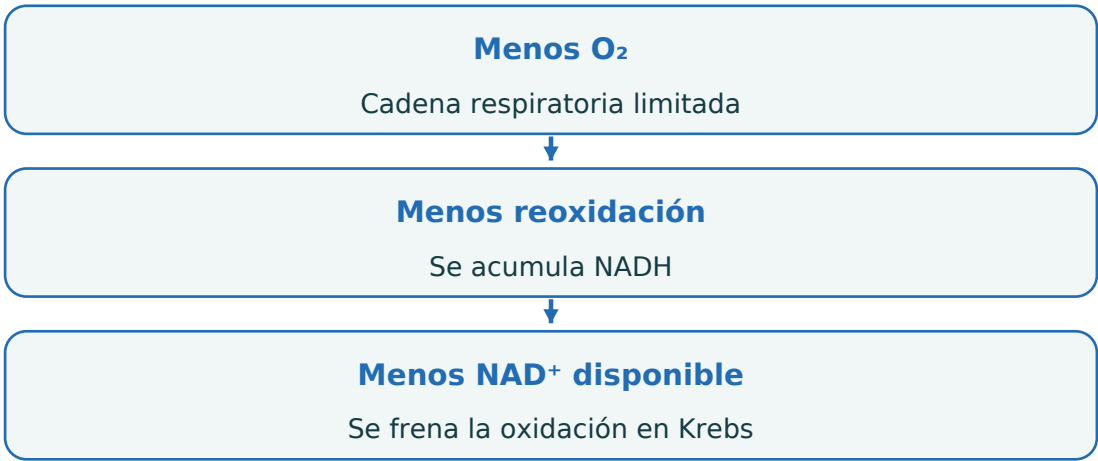
El flujo responde a la demanda energética, los sustratos y el estado redox.

Señal	Lectura útil
ATP y NADH altos	Sugieren abundancia energética: el flujo suele disminuir.
ADP elevado	Indica demanda de ATP; activa la isocitrato deshidrogenasa.
Ca ²⁺ mitocondrial	En tejidos como músculo activa deshidrogenasas y vincula contracción con aporte energético.
Sustratos disponibles	Sin oxaloacetato, acetil-CoA o cofactores oxidados suficientes, el flujo se limita.

Tres puntos de control clásicos

- 1. **Citrato sintasa:** disponibilidad de sustratos y retroinhibición.
- 3. **Isocitrato deshidrogenasa:** activada por ADP/Ca²⁺; frenada por ATP/NADH.
- 4. **α-cetoglutarato deshidrogenasa:** frenada por NADH y succinil-CoA; estimulada por Ca²⁺. [3-5]

¿Por qué depende del oxígeno si no lo consume?



El O₂ se reduce al final de la cadena respiratoria. No es un reactivo directo de las ocho reacciones de Krebs. [2,4,5]

No solo quema: también construye

Una vía anfibólica participa en degradación y biosíntesis.

Intermediario que sale	Para qué puede servir
Citrato	Aportar acetilo para síntesis de ácidos grasos en el citosol.
α -cetoglutarato	Conectarse con glutamato y otros aminoácidos.
Succinil-CoA	Síntesis de hemo.
Oxaloacetato	Formar aspartato o participar en gluconeogénesis mediante otras reacciones.

Si retiras piezas, debes reponerlas

Anaplerosis = rellenar intermediarios.

Ejemplo clave: piruvato carboxilasa convierte piruvato en oxaloacetato. Requiere **ATP, bicarbonato y biotina**; la activa el acetil-CoA. [1,3,4]



Distingue dos puertas del piruvato

PDH: piruvato → acetil-CoA; aporta acetilo.

Piruvato carboxilasa: piruvato → oxaloacetato; rellena el ciclo.

En humanos, el acetil-CoA no da una ganancia neta de glucosa por esta vía.

Vitaminas y sentido clínico

Aprende el mecanismo; no conviertas una nemotecnia en una prescripción.

Vitamina	Forma funcional	Relación principal
B1 / tiamina	TPP o TDP	Descarboxilación en PDH y α -cetoglutarato deshidrogenasa.
B2 / riboflavina	FAD	Reacciones redox; participa en succinato deshidrogenasa.
B3 / niacina	NAD ⁺	Recibe electrones en las tres reacciones que forman NADH.
B5 / pantotenato	Coenzima A	Transporte de grupos acilo en acetil-CoA y succinil-CoA.
B7 / biotina	Biotina unida a enzima	Piruvato carboxilasa: anaplerosis, no una de las ocho reacciones.

Los cinco cofactores compartidos por PDH y α -KGDH

TPP/TDP, lipoamida, CoA, FAD y NAD⁺.

La lipoamida no es una vitamina del complejo B. Regla de memoria: cuatro vitaminas B (1, 2, 3, 5) más lipoamida.

Caso de mecanismo: déficit de tiamina

Si falta TPP/TDP, se dificulta la función de PDH y α -cetoglutarato deshidrogenasa. Puede aumentar la desviación de piruvato a lactato y comprometer el metabolismo energético. El lactato alto no diagnostica por sí solo déficit de B1. [3]

Errores que sí conviene memorizar

Corrige la idea, no solo la respuesta de examen.

Error frecuente	Corrección
«Ocurre en el citosol»	Principalmente matriz; el paso 6 está en la membrana interna.
«Krebs consume O ₂ directamente»	Su dependencia del O ₂ es indirecta, a través de la cadena respiratoria.
«Produce 10 ATP directos»	Produce 1 GTP/ATP directo y equivalentes reductores.
«PDH es el paso 1 de Krebs»	Es la reacción puente previa; el paso 1 usa citrato sintasa.
«Todo CO ₂ sale del acetilo nuevo»	El balance no equivale al seguimiento de sus átomos en la primera vuelta.
«NADH y NADPH son iguales»	El balance clásico de Krebs utiliza la IDH3 dependiente de NAD ⁺ y produce NADH.
«Quitar intermediarios no importa»	Las salidas biosintéticas deben compensarse con anaplerosis.

Un detalle para no confundir isoformas

IDH1 e IDH2 usan NADP⁺ y tienen otras funciones metabólicas. La reacción usada en nuestro balance del ciclo oxidativo es **IDH3 / NAD⁺**. No mezcles sus productos al sumar ATP. [4]

Un mapa de estudio es una simplificación del metabolismo humano. El flujo real cambia según tejido, disponibilidad de sustratos y estado fisiológico.

Practica sin mirar el mapa

Contesta primero. Revisa la siguiente página después.

1 / Completa la secuencia

Citrato → _____ → α -cetoglutarato → _____ → succinato → _____ → malato → _____.

2 / Coloca los cobros

¿En qué tres pasos aparece NADH?

¿Qué paso se asocia con FADH_2 y cuál con GTP?

3 / Cuenta una y dos vueltas

¿Cuántos NADH, FADH_2 , GTP y CO_2 corresponden a un acetil-CoA? ¿Y a los dos acetilos derivados de una glucosa?

4 / Ubicación y oxígeno

¿Qué enzima pertenece al complejo II?

¿Por qué una hipoxia intensa puede frenar el ciclo si Krebs no usa O_2 directamente?

5 / Dos casos breves

A. Una célula retira oxaloacetato para biosíntesis. ¿Qué reacción puede reponerlo?

B. Un estudiante incluye el NADH de PDH en «3 NADH por vuelta». ¿Cuál es el error?

Sugerencia de estudio: dibuja el ciclo desde cero, comprueba los errores y repítelo otro día. El dibujo debe conservar el sentido de las flechas y los puntos de producción, aunque no sea bonito.

Comprueba y explica tu respuesta

Si puedes explicarlo en voz alta, ya no dependes solo de la frase.

Ejercicio	Respuesta y razón
1 / Secuencia	Isocitrato; succinil-CoA; fumarato; oxaloacetato. Recuerda las dos S: primero con CoA, luego sin ella.
2 / Cobros	NADH en 3, 4 y 8; FADH ₂ equivalente en 6; GTP en 5.
3 / Una vuelta	3 NADH + 1 FADH ₂ + 1 GTP + 2 CO ₂ . ≈10 ATP equivalentes al incluir fosforilación oxidativa.
3 / Dos vueltas	6 NADH + 2 FADH ₂ + 2 GTP + 4 CO ₂ . ≈20 ATP equivalentes; excluye PDH y glucólisis.
4 / Enzima	Succinato deshidrogenasa = complejo II de la membrana interna.
4 / Hipoxia	Se limita la cadena respiratoria, disminuye la reoxidación de NADH y escasea NAD ⁺ para sostener las oxidaciones.
5A / Reponer	Piruvato carboxilasa: piruvato + bicarbonato + ATP → oxaloacetato, con biotina.
5B / PDH	El NADH de PDH se cuenta aparte porque la reacción puente no forma parte de las ocho reacciones de Krebs.

Autoevaluación útil

Si fallaste en nombres, usa la nemotecnia. Si fallaste en energía, marca 3-4-8 / 6 / 5. Si fallaste en regulación, vuelve a pensar qué ocurre con NADH y NAD⁺.

Krebs en un minuto

La tarjeta final para repasar antes de clase.

DÓNDE Y PARA QUÉ

Matriz mitocondrial; excepción: succinato deshidrogenasa / complejo II en membrana interna.

Oxida el acetilo, captura electrones y aporta intermediarios biosintéticos.

ORDEN

C · I · A · S · S · F · M · O

Citrato · Isocitrato · α -cetoglutarato · Succinil-CoA · Succinato · Fumarato · Malato · Oxaloacetato.

«Clara invita a sus sobrinos; Fernando mira orgulloso».

Cobro	Reacciones
3 NADH	3, 4 y 8
1 FADH ₂ equivalente	6
1 GTP / ATP equivalente	5
2 CO ₂	3 y 4

BALANCE Y LÍMITES

1 acetil-CoA → 1 vuelta → ≈10 ATP equivalentes.

Solo uno procede de fosforilación a nivel de sustrato. El resto depende de la cadena respiratoria.

PDH va antes; oxaloacetato se regenera; el O₂ se usa después.

Abreviaturas: CoA, coenzima A; OAA, oxaloacetato; PDH, piruvato deshidrogenasa; TCA, ciclo de ácidos tricarboxílicos; Pi, fosfato inorgánico; TPP/TDP, formas de nombrar el cofactor difosfato de tiamina.

Bibliografía y alcance

Referencias médicas y biomédicas reconocidas; enlaces originales.

[1] McGuinness OP.

The Citric Acid Cycle: A Pathway Central to Carbohydrate, Lipid, & Amino Acid Metabolism. En: Harper's Illustrated Biochemistry. 33.^a ed. McGraw Hill; 2026. Cap. 16.

[Abrir fuente original](#)

Marco bioquímico y relevancia médica; vista pública del capítulo.

[2] Botham KM.

The Respiratory Chain & Oxidative Phosphorylation. En: Harper's Illustrated Biochemistry. 33.^a ed. McGraw Hill; 2026. Cap. 13.

[Abrir fuente original](#)

Cadena respiratoria, compartimentos y acoplamiento; vista pública.

[3] Haddad A, Mohiuddin SS.

Biochemistry, Citric Acid Cycle. En: StatPearls [Internet]. Actualización del capítulo: 1 mayo 2023. StatPearls Publishing.

[Abrir fuente original](#)

Capítulo médico para reacciones, cofactores y correlaciones clínicas.

[4] Arnold PK, Finley LWS.

Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. J Biol Chem. 2023;299(2):102838.

[Abrir fuente original](#)

Revisión biomédica para regulación, balance, anaplerosis y límites del esquema.

[5] Chandel NS.

Mitochondria. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2021;13(3):a040543.

[Abrir fuente original](#)

Integración del ciclo con transporte de electrones y control energético.

Alcance: guía de la vía oxidativa clásica en humanos. Las cifras de ATP son aproximaciones didácticas. Casos, dibujos y nemotecnias originales; no son figuras ni recomendaciones clínicas de las editoriales. No se afirma revisión por un especialista.

Para profundizar con buenos libros

Lecturas complementarias de bioquímica médica.

Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry

Abali EE, Cline SD, Franklin DS, Viselli SM. **9.ª edición internacional.** Wolters Kluwer / LWW; 2025.

ISBN 9781975220501.

[Ficha oficial de la editorial](#)

Bioquímica médica

Baynes JW, Dominiczak MH. **6.ª edición en español.** Elsevier; 2023.

Capítulo 10: Ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

ISBN 9788413825823.

[Ficha e índice oficiales de Elsevier](#)

Verificación técnica de la ruta humana

Reactome: Citric acid cycle (TCA cycle), R-HSA-71403.

Se contrastaron la secuencia, IDH3/NAD⁺ y las variantes GTP/ATP. Es una base biomédica curada, no un texto de prescripción.

[Abrir ruta humana en Reactome](#)

Las ediciones y los índices de los dos libros complementarios se verificaron en sus editoriales. No se afirma haber consultado íntegramente sus capítulos. Las referencias [1]-[5] identifican las fuentes de contenido de la guía.

Cómo aprovecharla: empieza con el mapa, narra cada reacción y después confirma detalles en tu texto de curso. Usa la nemotecnia para recuperar el orden, no como sustituto de la explicación.