

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **73**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2003**

Artículo:

Consideraciones sobre el daño miocárdico por isquemia y reperfusión

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

Consideraciones sobre el daño miocárdico por isquemia y reperfusión

Alfredo de Micheli,* Edmundo Chávez*

Resumen

En este artículo, se hacen algunas consideraciones en torno al daño miocárdico debido a déficit de aporte sanguíneo. En realidad, la alteración primordial del síndrome no consiste en la isquemia en sentido electrofisiopatológico, que es un trastorno de la repolarización celular debido a diferentes causas. Dicha alteración constituye más propiamente una despolarización diástólica parcial o lesión, i. e. una reducción moderada del potencial de reposo transmembrana. Caracteriza ésta la fase aguda del síndrome de infarto miocárdico y es responsable de las manifestaciones eléctricas, que aparecen en tal fase: desórdenes del ritmo y de la conducción, así como reducción de la contractilidad de las fibras miocárdicas afectadas. Estos fenómenos se deben a una falla de los mecanismos energéticos del miocardio por alteraciones mitocondriales de los miocitos: reducción temprana de los nucleótidos de nicotinamida adenina, acumulación de calcio ("calcium overload") en las mitocondrias y caída de la fosforilación oxidativa. Tales hechos pueden volver a presentarse, con mayor intensidad, en una fase posterior del síndrome de infarto por reperfusión miocárdica. Su gravedad está relacionada con la duración del período inicial de déficit de aporte sanguíneo al miocardio. Se les pueden agregar las consecuencias de un estrés oxidativo, responsable de la formación de especies reactivas derivadas del oxígeno. Dicho estrés causa daño también en el DNA mitocondrial produciendo mutaciones e inserción y pérdida de secuencias por oxidación de las bases nitrogenadas. Tanto en la fase de

Summary

CONSIDERATIONS ON THE MYOCARDIAL DAMAGE DUE TO ISCHEMIA AND REPERFUSION

In this article, we present some considerations on the myocardial damage due to a deficit of oxygen supply. In fact, this damage properly constitutes a partial diastolic depolarization or injury, i. e., a moderate reduction of the rest transmembrane potential. This phenomenon is characteristic of the acute phase of the myocardial infarction syndrome and is responsible for the main electrical manifestations appearing in this phase: disorders of rhythm and conduction, as well as a reduced contractility of the involved myocardial fibers. All the mentioned phenomena are due to a defect of the myocardial energetic mechanisms, owing to the mitochondrial alterations in myocytes: early reduction of the nicotinamide adenine nucleotides, accumulation of calcium ("calcium overload") into mitochondria, and a drop in oxidative phosphorylation. These changes can present again, more exaggerated, in a following phase of evolution of the myocardial infarction due to myocardial reperfusion. Its severity is related to the duration of the initial ischemia period. Moreover, consequences of the oxidative stress can add producing cellular damage by liberation of reactive oxygen species. Oxidant stress causes also alterations in the mitochondrial DNA, i. e., mutations due to oxidation of nitrogenous bases. During the initial ischemia phase, as well as during reperfusion, metabolic therapy can be very useful as, for example, glucose-insulin-potassium solutions (G-

* Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México.

Correspondencia: Dr. Alfredo de Micheli. Instituto de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

Recibido: 15 de agosto de 2003

Aceptado: 9 de octubre de 2003

isquemia inicial como en la de reperfusión, puede ser muy útil la llamada terapéutica metabólica, p. ej. en su modalidad de las soluciones glucosa-insulina-potasio (G-I-K), que actuarían como acarreadoras de radicales libres derivados del oxígeno. Asimismo los llamados fármacos metabólicos, p. ej. la trimetazidina, los antioxidantes, etc., pueden ser útiles en la fase de reperfusión miocárdica.

Palabras clave: Isquemia. Lesión. Necrosis. Reperfusión miocárdica. Mitocondrias. Fosforilación oxidativa.
Key words: Ischemia. Injury. Necrosis. Myocardial reperfusion. Mitochondria. Oxidative phosphorilation.

Introducción

Conviene tener presente que la expresión “isquemia”, en sentido electrofisiopatológico, se refiere específicamente a un trastorno de la repolarización celular debido a diferentes causas.¹ A su vez, los términos “lesión” y “necrosis” aluden a distintos grados de despolarización diastólica celular. Ésta es parcial en el caso de la “lesión”, cuando las células cardíacas no han perdido la capacidad de activarse -i. e. de descargar sus propios potenciales de acción-, acentuada cuando dichas células ya no logran descargálos y se comportan como medio conductor. Tanto en el caso de la llamada lesión como en el de la llamada necrosis, las alteraciones celulares son de tipo esencialmente funcional y la diferencia entre ellas es de tipo cuantitativo, no cualitativo.

Para comprender el significado electrofisiopatológico de los signos de “lesión”, debe tenerse presente que se refiere ésta a una despolarización diastólica no acentuada de las fibras miocárdicas, a saber, a una disminución moderada del nivel del potencial de reposo transmembrana (PRT) o potencial diastólico.^{1,2} Ya Wilson había definido la zona miocárdica lesionada como aquélla caracterizada por un gradiente de polarización durante la diástole. No se trata, en realidad, de un gradiente lineal, sino de un verdadero mosaico de diferentes grados de despolarización diastólica.

El sustrato metabólico de tal despolarización reside, fundamentalmente, en un déficit de los mecanismos energéticos de los miocitos.³ Hay menor eficiencia del Sitio I de la fosforilación oxidativa, i. e. en el paso de electrones entre la NADH deshidrogenasa y la flavoproteína 1, debido a reducción temprana de los nucleótidos de nicotinamida adenina. Las alteraciones bioquímicas presentes en el miocardio con “lesión” parecen ser comunes a todos los tejidos afectados por hipoxia.⁴ Causan esencialmente disminución del

I-K). These could act as scavengers of the free radicals derived from oxygen and avoid or reduce the myocardial damage due to reperfused myocytes. Metabolic drugs, as for example trimetazidine, antioxidants, etc, can also be used in the myocardial reperfusion phase. (Arch Cardiol Mex 2003; 73:284-290).

potasio y del magnesio, aumento del sodio y sobre todo del calcio intracelulares. Se deben a discrepancia entre la demanda y el aporte de oxígeno a las células miocárdicas, provocada con mayor frecuencia por insuficiente riego sanguíneo, pero en ciertos casos también por la hipoxia consecutiva a hipoxemia (disminución de la presión parcial de O₂ en la sangre arterial), deficiente captación o utilización de oxígeno de parte de los miocitos y aumento de los requerimientos de este elemento por las fibras miocárdicas sometidas a una agresión directa.

Las manifestaciones eléctricas de la despolarización diastólica parcial, i. e. los signos electrocardiográficos de “lesión”, dependen de su localización porque, en la zona lesionada, se origina un verdadero bloqueo,⁵ es decir está disminuida en grado variable la velocidad de conducción de los frentes de onda. Es éste el concepto de bloqueo local. Pero la despolarización diastólica parcial es responsable tanto de los trastornos de conducción como del desencadenamiento de arritmias de tipo aislado, extrasístoles, como de tipo repetitivo, taquicardias.

Alteraciones electro-metabólicas

El corazón de los animales de sangre caliente puede tolerar la isquemia por breve tiempo, del orden de un minuto, sin sufrir alteraciones metabólicas ni funcionales. Una hipoxia más prolongada altera sensiblemente la función cardíaca, es decir, provoca una despolarización celular más o menos acentuada. El corazón isquémico, y por ende hipóxico, agota rápidamente sus reservas energéticas porque la resíntesis de ATP se vuelve más lenta y más escasa. En esta fase hipóxica, el ATP se produce casi exclusivamente por la glucólisis y ocurre una mayor síntesis de triglicéridos. La disminución de oxígeno en el miocardio afectado causa una caída del pH celular (acidosis celular) y

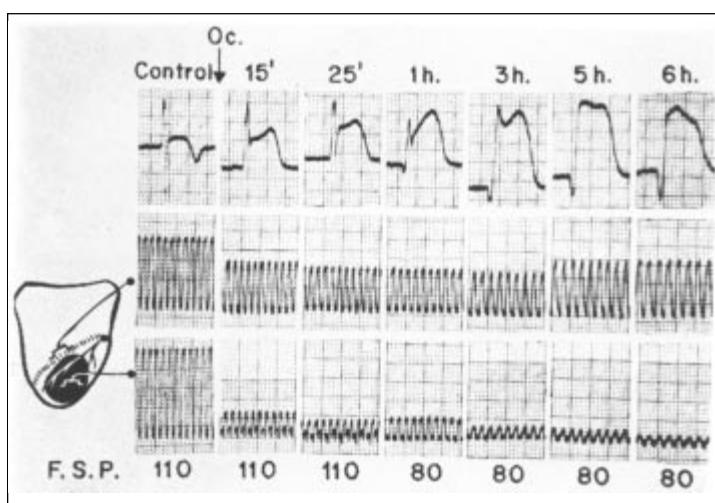


Fig. 1. Evolución eléctrica y mecánica de un infarto experimental, producido en corazón de perro por ligadura de la coronaria descendente anterior. El trazo eléctrico, obtenido mediante una derivación unipolar epicárdica, y el mecánico, inferior, obtenido mediante un arco de Brodie, se registraron en el centro del área de infarto. El trazo mecánico superior se tomó en miocardio lindante con la zona infartada. Paralelamente a la acentuación de los signos de lesión (trazo eléctrico), se abate la amplitud de la contracción miocárdica (trazo mecánico inferior). F.S.P. = Presión sistólica en la arteria femoral, en mm Hg. Tomada de Sodi Pallares D: Estudio experimental de la contracción miocárdica en el infarto agudo. En Libro conmemorativo del primer centenario de la Academia Nacional de Medicina. México. Comisión Organizadora del Congreso del Centenario, 1964, T. II: 43-49.

una reducción de energía útil por menor disponibilidad de ATP y fosfocreatina, así como fenómenos de autólisis por aumento de actividad de las enzimas lisosómicas. Tales cambios llevan a la fase de apoptosis o a la de necrosis.

De hecho, el sustrato metabólico y bioquímico de la despolarización diastólica debida a hipoxia consiste fundamentalmente en menor eficiencia de la fosforilación oxidativa, sobre todo en el paso entre los NAD y los FAD por la disminución temprana de los nucleótidos de nicotinamida adenina.¹ Más aún, existe verosímilmente una disminución de todos los nucleótidos celulares de nicotinamida adenina y un aumento de radicales libres derivados del oxígeno.³ Aumentan, por otro lado, ciertas enzimas en la sangre venosa: aldolasa, fosfohexoisomerasa, deshidrogenasa málica, transaminasa glutámico-oxaloacética, etc. Por la falla del metabolismo energético, se manifiestan pronto los signos electrocardiográficos de "lesión" más o menos acentuada. Ésta provoca un verdadero bloqueo de los frentes de activación, en forma paralela a una reducción de la contractilidad miocárdica, en el área dañada (*Fig. 1*).

En efecto, la baja del nivel del PRT determina menor velocidad de ascenso de la fase 0, la dis-

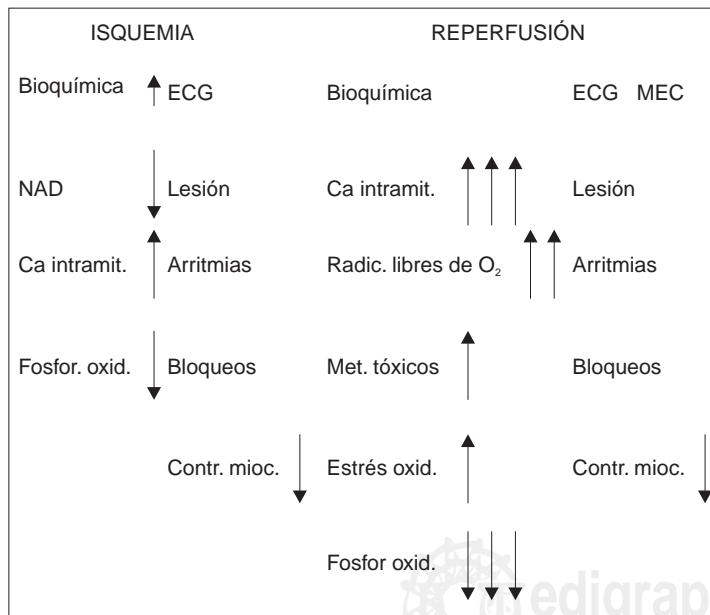
minución del voltaje al vértice y de la duración de la curva del potencial de acción transmembrana (PAT). Este último, siendo alterado, no puede actuar como un estímulo perfectamente válido para despolarizar el miocardio contiguo y asegurar así la propagación normal de los frentes de activación en la zona afectada. Por lo tanto, los frentes de onda avanzan lentamente del miocardio sano hacia el miocardio lesionado y a través de este último, que se caracteriza por su heterogeneidad metabólica, bioquímica y eléctrica. Dichos frentes pueden representarse con otros tantos dipolos, procedentes con la carga positiva adelante y la negativa atrás, y sumarse en un único dipolo resultante. Éste se indica con un vector dirigido de la carga negativa hacia la positiva. Cuando el infarto no es muy extenso, la actividad enzimática de las vías metabólicas de Embden-Meyerhof y de Krebs aumenta en tejido limítrofe al miocardio afectado: hiperfunción compensadora. Por eso, resulta fácil comprender que en la fase aguda del síndrome de infarto miocárdico, caracterizada justamente por la presencia de signos de lesión más o menos acentuada, son frecuentes tanto las arritmias activas como los trastornos de la conducción ventricular y también la caída de la fuerza de contracción de las fibras miocárdicas.

Debe tenerse presente que, cuando existen arritmias, los signos de "isquemia", "lesión" y "necrosis" pueden presentarse tanto en los complejos sinusales como en los extrasistólicos o sólo en los sinusales o únicamente en los extrasistólicos y en los postextrasistólicos.⁶ Las arritmias constituyen, de hecho, el equivalente de una prueba de tolerancia al ejercicio puesto que, al reducir el tiempo del llenado diastólico ventricular, reducen igualmente la eyeción sistólica. Así que tienen una repercusión desfavorable sobre la circulación coronaria. Las modificaciones postextrasistólicas de tipo primario del segmento RS-T y de la onda T pueden ocurrir al producirse un déficit del riego coronario de cualquier grado, como única manifestación de daño miocárdico, aun cuando los complejos sinusales tienen una repolarización normal.

Alteraciones mitocondriales

En una publicación reciente del grupo de Coimbra,⁷ se halla una descripción clara y exhaustiva de las alteraciones mitocondriales debidas al síndrome isquemia y reperfusión. De ahí se desprenden varios puntos de gran interés. Entre otros, cabe mencionar que el grado y la duración de la

hipoxia celular en la fase de isquemia, i. e. de hipoxia inicial, son factores responsables de la regulación de los niveles de las enzimas antioxidantes y de otros atrapadores de radicales libres derivados del oxígeno y determinan la gravedad del daño producido por la reperfusión.⁸ La cadena respiratoria mitocondrial sometida a hipoxia y reoxigenación resulta menos eficiente a causa del daño oxidativo para sus propias proteínas y también de la lipoperoxidación de la membrana lipídica, manifiesta por los niveles elevados de malonildialdehido, un marcador de dicho fenómeno. La producción de radicales libres mitocondriales puede ser estimulada aun por las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, que aparece elevado después de haberse presentado el síndrome isquemia/reperfusión.⁹ En realidad, debido a la isquemia, se bloquea la oxidación de los sustratos lipídicos, hecho que se acentúa durante la reperfusión. Esto induce la acumulación de varios metabolitos potencialmente tóxicos, como las acilcarnitinas, los fosfolípidos y la acil-coenzima A.¹⁰ Además del daño a la oxidación, la reperfusión ejerce un efecto adverso sobre la homeostasis del calcio (“calcium overload”) y sobre el pH intracelular.

Cuadro I.

Cambios bioquímicos y eléctricos durante la isquemia (a la izquierda) y la reperfusión miocárdica (a la derecha). Las diferencias son de tipo cuantitativo más que cualitativo. NAD: Nucleótidos de nicotinamida adenina. Ca INTRAMIT: Calcio intramitocondrial. STRESS OXID.: Estrés oxidativo. FOSFOR. OXID.: Fosforilación oxidativa. CONTR. MIOC.: Contractilidad miocárdica.

Por cierto, el fenómeno “calcium overload” ocurre durante la fase de isquemia y en la de reperfusión y el aumento del Ca²⁺ intracelular activa la proteólisis de proteínas como la troponina I (TnI) vía el sistema calpaína/calpastatina.¹¹ La entrada excesiva de iones calcio en las mitocondrias, durante la reperfusión, puede llevar a la inhibición de la fosforilación oxidativa y a una acentuada permeabilidad de la membrana mitocondrial interna. No debe extrañar, por tanto, el que las mitocondrias cardíacas, aisladas tras un período de reperfusión, muestren cambios ultraestructurales significativos, que incluyen una gran acumulación de calcio por intercambio con iones sodio,¹² así como la producción de una considerable cantidad de radicales libres derivados del oxígeno. Junto al aumento del calcio intramitocondrial, puede ocurrir también la oxidación de los piridin nucleótidos, lo que modifica la permeabilidad de la membrana mitocondrial, desacopla la fosforilación oxidativa y abate la síntesis de ATP (*Cuadro I*).¹³

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo juega también un papel importante en el síndrome isquemia/reperfusión.¹⁴ Causa daño celular mediante la formación de especies reactivas derivadas del oxígeno. Estas especies son el radical superóxido (*O₂⁻) y el radical hidroxilo (*OH), que pueden ser generados mediante la acción de la luz ultravioleta o químicamente por el efecto de los metales Fe³⁺ o Cu²⁺ sobre el O₂.

Sin embargo, las mitocondrias son las principales productoras de los radicales superóxido. Por lo menos el 5% del oxígeno consumido se reduce por el transporte de electrones a nivel del complejo I y el complejo III, formado por los citocromos bc₁ y CoQ (NADH ubiquinona óxido reducasa) teniendo como acceptor el oxígeno molecular. El estrés oxidativo, junto con la acumulación masiva de Ca²⁺ (más de 50 mM) en las mitocondrias, induce un cambio en la permeabilidad selectiva de la membrana interna, de tal manera que ésta se vuelve permeable, indiscriminadamente, a moléculas con un peso menor de 1,500 Da, contenidas en la matriz mitocondrial. Este proceso, conocido como transición de la permeabilidad mitocondrial, se debe a la apertura de un poro inespecífico.¹⁵ Los radicales libres derivados del oxígeno promueven la apertura de este poro mediante la oxidación de grupos tioles localizados en las proteínas membranales, produciendo entrecruzamiento de éstas y la consecuente formación de canales trans-

membranales.¹⁶ Los radicales libres también causan la formación de peróxidos derivados de los ácidos grasos, que forman parte de la bicapa. Dicha peroxidación forma una solución de continuidad en la membrana, que permite el paso de aniones y cationes de la matriz.¹⁷

Asimismo el estrés oxidativo es responsable de daño en el DNA mitocondrial, que produce mutaciones puntuales e inserción y pérdida de secuencias por oxidación de las bases nitrogenadas, principalmente de guanina, que se transforma en 8-oxo-dG.¹⁸

El papel del Ca²⁺ en la transición de la permeabilidad es poco conocido. En un modelo propuesto por Brustovetsky y Klingenberg,¹⁹ se indica que el Ca²⁺ se une a las cargas negativas de las moléculas de fosfolípido cardiolipina, que están íntimamente asociadas a la adenín nucleótido translocasa. Esta interacción del Ca²⁺ promueve la repulsión de cargas positivas localizadas en los monómeros de la translocasa formándose así un túnel inespecífico. La pérdida de la permeabilidad selectiva, ya sea por el estrés oxidativo o por la acumulación del Ca²⁺ (“calcium overload”), hace que se pierda el gradiente eléctrico transmembranal ($\Delta\Psi_m$),²⁰ formado por la cadena respiratoria, que resulta necesario para la síntesis del ATP.

La transición de la permeabilidad está involucrada también en la muerte celular programada o apoptosis.²¹ Tal proceso permite la liberación del citocromo c a través del poro inespecífico y dispara la cascada de las proteasas caspasas activando el complejo APAFI-Caspasa 9, que a su vez activa las caspasas 3, 6 y 7 llegando a la fase de ejecución de la apoptosis. El proceso es inhibido por el Bel-2 mitocondrial y activado por otro producto mitocondrial, el Bax.

Diferentes moléculas inhiben el daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo y el “calcium overload”, que ocurren en el síndrome isquemia/reperfusión. Entre las más representativas están el ADP, la ciclosporina A²² y el inhibidor natural de calpaína, llamado calpastatina, con mecanismo de acción diferente. El ADP cierra el poro transmembranal por unirse a la translocasa del ADP/ATP fijándola del lado de la matriz mitocondrial, en tanto que la ciclosporina A interactúa con la enzima ciclofilina la cual, al unirse a la translocasa, la convierte en el poro inespecífico.

Recursos terapéuticos

Bajo el aspecto terapéutico, amerita mencionarse el concepto de terapéutica metabólica, formu-

lado hace muchos años por varios autores, en particular los del grupo de Nancy,²³ quienes proponían una reintegración iónica celular como una ley de patología general. Más tarde se ha vuelto a insistir sobre este tema,²⁴ criticándose la escasa atención prestada por la mayor parte de los investigadores clínicos a un aspecto fundamental de la fisiopatología del infarto miocárdico. Puesto que dicha terapéutica, p. ej. en su modalidad de las soluciones de glucosa-insulina-potasio (G-I-K),²⁵ es primordialmente una medida de protección del miocardio dañado, el resultado definitivo del tratamiento varía según pueda compensarse o no el déficit del riego sanguíneo y restablecerse un aporte adecuado de oxígeno al músculo cardíaco o bien normalizarse el metabolismo celular al eliminar la causa de agresión al tejido. Investigaciones efectuadas en la década de 1980²⁶ han permitido a los autores formular la hipótesis de que estas soluciones podrían actuar como acarreadoras de radicales libres derivados del oxígeno. La acción benéfica de la mezcla glucosa-insulina en corazones de ratas durante la fase de reperfusión miocárdica, tras 15 min de isquemia, ha sido comprobada aún en la década de 1990.²⁷

Cabe mencionar que la reperfusión miocárdica espontánea depende del desarrollo de la circulación coronaria colateral, que es variable en las diferentes especies animales y en los individuos de una misma especie. Por ejemplo, en el corazón del perro, que tiene una circulación coronaria colateral muy desarrollada, la evolución favorable de un infarto miocárdico es más rápida que en el corazón del hombre.²⁸

Debe tenerse presente asimismo que una protección de este tipo al miocardio afectado resulta necesaria porque, según publicaciones recientes,²⁹ en la mayor parte de los sujetos infartados puede persistir un déficit del riego sanguíneo, con fenómeno de no-reflujo, por alteraciones de la microcirculación, aun en presencia de un flujo TIMI 3 en la arteria coronaria responsable del infarto. Sería, pues, de sumo interés investigar a fondo los efectos de las soluciones glucosa-insulina-potasio (G-I-K) en la prevención o limitación de los desórdenes ocasionados por la reperfusión miocárdica: trastornos del ritmo y de la conducción, así como disfunción ventricular. Parece oportuno señalar que estudios experimentales, a nivel celular, del grupo de Braunwald³⁰ han demostrado la acción protectora de las soluciones mencionadas sobre los organelos celula-

res en corazones de animales infartados y tratados con soluciones G-I-K respecto a los de animales infartados y no tratados. Desde el punto de vista de la función mitocondrial, la acción protectora de la solución G-I-K ha sido comprobada por investigadores de nuestro Instituto en la década de 1960.^{31,32}

Por otra parte, también en el campo clínico esta solución ha dado resultados alentadores desde las primeras aplicaciones³³ hasta las más recientes.^{34,35} A su vez, la acción ejercida sobre las mitocondrias de los miocitos por los llamados fármacos metabólicos, como la trimetazidina, la coenzima Q₁₀, los antioxidantes y los que abren los canales

de potasio, se describen ampliamente en otra publicación del grupo de Coimbra.³⁶ Los efectos protectores de la ciclosporina A y de la diazoxida se analizan en detalle en un trabajo de Akao y cols.³⁷ La utilidad de los inhibidores de la calpaína, como la nifedipina y la calpeptina, ha sido señalada por Kositprapa y cols.¹¹

De todos modos, debe tenerse presente el hecho de que el paralelismo entre la evolución del fenómeno eléctrico y la del fenómeno mecánico no es constante, según han demostrado ciertos autores^{38,39} hace ya muchos años. Por eso, se necesitan más investigaciones clínicas multicéntricas en nuestros días.

Referencias

1. DE MICHELI A, MEDRANO GA: *¿Qué debemos entender por isquemia, lesión y necrosis?* Arch Inst Cardiol Mex 1994; 64(2): 205-221.
2. BISTENI A: *La lesión y la isquemia miocárdicas.* México. INC & La Prensa Médica Mexicana, 1976; 51-64.
3. DE MICHELI A, ARANDA A, CHÁVEZ E: *Sustratos celulares del síndrome de infarto miocárdico agudo.* Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65(1): 79-88.
4. BRAASCH W, GUDBJARNASON S, PURI PS, RAVENS KG, BING RJ: *Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs.* Circ Res 1968; 23: 429-438.
5. DE MICHELI A, MEDRANO GA: *Electrocardiograma y vectocardiograma en el infarto del miocardio.* México. La Prensa Médica Mexicana, 1971; 54-55.
6. BISTENI A, MEDRANO GA, SODI PALLARES D: *Ventricular premature beats in the diagnosis of myocardial infarction.* Br Heart J 1961; 23: 521-532.
7. MONTEIRO F, OLIVEIRA PJ, GONÇALVES L, POVIDÊNCIA LA: *Mitocondrias: Que papel na isquémia, reperfusão e morte celular?* Rev Port Cardiol 2003; 22(2): 233-254.
8. KIRSHENBAUM LA, SINGAL PK: *Antioxidant changes in heart hypertrophy: significance during hypoxia-reoxygenation injury.* Can J Physiol Pharmacol 1992; 70: 1330-1335.
9. GARCIA-RUIZ C, COLELL A, MARI M, MORALES A, FERNANDEZ-CHECA JC: *Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione.* J Biol Chem 1997; 272(17): 11369-11377.
10. SPEDDING M, TELLEMENT JP, MORIN D, LE RIDANT A: *Medicines interacting with mitochondria: anti-ischemic effects of trimetazidine.* Therapie 1999; 54(5): 627-635.
11. KOSITPRAPA C, ZHANG B, BERGER S, CANTY JM JR, LEE TC: *Calpain-mediated proteolytic cleavage of troponin I induced by hypoxia or metabolic inhibition in cultured neonatal cardiomyocytes.* Mol Cell Biochem 2000; 214(1-2): 47-55.
12. GRIFFITHS EJ, OCAMPO GJ, SAVAGE GA, HANSFORD RG, SILVERMAN HS: *Mitochondrial calcium transporting pathways during hypoxia and reoxygenation in single rat cardiomyocytes.* Cardiovasc Res 1998; 39(2): 423-433.
13. COSTANTINI P, CHERNY BV, PETRONILLI V, BERNARDI P: *Modulation of the mitochondrial permeability transition by pyridine nucleotides and dithiol oxidation at two separate sites.* J Biol Chem 1996; 271(12): 6746-6751.
14. AKAO M, O'ROURKE B, TESHIMA Y, SEHARASEYON J, MARBÁN E: *Mechanistically distinct steps in the mitochondrial death pathway triggered by oxidative stress in cardiac myocytes.* Circ Res 2003; 92(2): 186-194.
15. CROMPTON M, COSTI A, HAYAT L: *Evidence for the presence of a reversible Ca²⁺-dependent pore activated by oxidative stress in mitochondria.* Biochem J 1987; 245: 915-918.
16. KOWALTOWSKI AJ, NETTO LES, VERCESI AE: *The thiol-specific antioxidant enzyme prevents mitochondrial permeability transition. Evidence for the participation of reactive oxygen species in this mechanism.* J Biol Chem 1998; 273: 12766-12769.
17. BINDOLI A: *Lipid peroxidation in mitochondria.* Free Radic Biol Med 1988; 5: 247-261.
18. ZENTELLA A: En: *Mitocondria. Una mirada a la evolución de los conceptos básicos y modernos.* (M. E. Vázquez Memije, M. M. Tuena de Gómez Puyou, Eds). México. Editorial Prado, 2002; 8: 169-210.
19. BRUSTOVETSKY N, KLINGENBERG M: *Mitochondrial ADP/ATP carrier can be reversibly converted*

- into a large channel by Ca^{2+} .* Biochemistry 1996; 35: 8483-8488.
20. CHÁVEZ E, GARCÍA N, ZAZUETA C, CORREA F, AVILÉS C, GARCÍA G, ET AL: *The composition of the incubation medium influences the sensitivity of mitochondrial permeability transition to cyclosporin A.* J Bionerg Biomembr 2003; 35: 149-156.
 21. PETRONILLI V, PENZO D, SCORRANO L, BERNARDI P, DI LISA F: *The mitochondrial permeability transition, release of cytochrome c and cell death.* J Biol Chem 2001; 276: 12030-12034.
 22. ARTEAGA D, ODOR A, LÓPEZ RM, CONTRERAS G, PICARDO J, GARCÍA E, ARANDA A, CHÁVEZ E: *Impairment by cyclosporin A of reperfusion induced arrhythmias in rats.* Life Sci 1992; 51: 1127-1134.
 23. LARCAN A, HURIET C: *L'électrocardiogramme dysmétabolique.* París. Ed. Masson & Cie., 1959.
 24. OLSON RE: *Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium.* Circulation 1969; 40(Suppl 4): 195-201.
 25. SODI PALLARES D, DE MICHELI A: *Un tentativo di reintegrazione ionica cellulare in alcune malattie cardiovascolari.* Atti Acc Med Lombarda 1962; 17(4): 509-519.
 26. HESS ML, OKABE E, POLAND J, WERNER M, STEWART JR, GREENFIELD LJ: *Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals.* J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 35-42.
 27. DOENST T, RICHWINE RT, BRAY MS, GARY W, GOODWIN W, FRAZIER OH, ET AL: *Insulin improves functional and metabolic recovery of reperfused working rat heart.* Ann Thorac Surg 1999; 67(6): 1682-1688.
 28. DE MICHELI A, MEDRANO GA, SODI PALLARES D: *Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio.* Arch Inst Cardiol Mex 1963; 33(5): 567-580.
 29. MICHAELS AD, GIBSON CM, BARRON HV: *Micvascular dysfunction in acute myocardial infarction: Focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon.* Am J Cardiol 2000; 85: 50B-60B.
 30. SYBERS HD, MAROKO PR, ASHRAF M, LIBBY P, BRAUNWALD E: *The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructures following acute experimental coronary occlusion.* Am J Pathol 1973; 70: 401-420.
 31. CALVA E, MÚJICA A, BISTENI A, SODI PALLARES D: *Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution.* Am J Physiol 1965; 209: 371-375.
 32. CALVA E, TRILLO A, NÚÑEZ R, AOKI K, ARIZA D: *Relaciones entre los cambios bioquímicos y ultraestructurales en mitocondrias del corazón con infarto experimental.* Arch Inst Cardiol Mex 1969; 39(5): 696-712.
 33. DE MICHELI A: *Las bases racionales del tratamiento polarizante en el infarto del miocardio.* Arch Inst Cardiol Mex 1969; 39(5): 713-731.
 34. DÍAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS, TAJER CD, GIL MORENO M, CORVALÁN A, ET AL: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial.* Circulation 1998; 98: 2223-2226.
 35. Marano L, Bestetti A, Lomuscio A, Tagliabue L, Castini D, Torricone D, et al: *Effects of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction.* Acta Cardiol 2000; 55(1): 9-15.
 36. MONTEIRO P, OLIVEIRA PJ, GONÇALVES L, PROVIDÊNCIA LA: *Modulação farmacológica da função mitocondrial no contexto da isquémia e reperfusão.* Rev Port Cardiol 2003; 22(3): 407-429.
 37. AKAO M, O'ROURKE B, KUSUOKA H, TESHIMA Y, JONES SP, MARBAN E: *Differential actions of cardioprotective agents on the mitochondrial death pathway.* Circ Res 2003; 92(2): 195-202.
 38. PURI PS, BING RJ: *Effect of drugs on myocardial contractility in the intact dog and in experimental myocardial infarction. Basis for their use in cardiogenic shock.* Am J Cardiol 1968; 21: 886-893.
 39. PRINZMETAL M, SCHWARTZ LL, CORDAY E, SPRITZLER R, BERGMAN HC, KRUGER HE: *Studies on the coronary circulation. VI. Loss of myocardial contractility after coronary artery occlusion.* Ann Intern Med 1949; 31: 429-449.

