

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 35, No. 4 Octubre-Diciembre 2012
pp 255-274

Aplicación clínica de la terapia metabólica en la cardiopatía isquémica

Dr. Pastor Luna-Ortiz,* Dr. Eduardo Rojas-Pérez,** Dr. Alfredo de Micheli,*
Dr. Pedro Flores,*** Dr. Martín Martínez-Rosas****

* Departamento de Farmacología.
** Departamento de Anestesia.
*** Departamento de Instrumentación Electromecánica.
**** Departamento de Fisiología.

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»,
México, D.F.

Solicitud de sobretiros:
Martín Martínez Rosas
Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»
Departamento de Fisiología
Juan Badiano Núm. 1
Col. Sección 16, México, D.F. 14080
E-mail: martin5163@hotmail.com

Recibido para publicación: 12-08-12.
Aceptado para publicación: 10-10-12.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La terapia metabólica se basa en la utilización de fármacos que inhiben el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos y favorecen el metabolismo de la glucosa, oxidativo y no oxidativo. La cardiopatía isquémica es la forma más común de enfermedad cardiovascular y es causa de angina, infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca. El corazón presenta una demanda de energía muy alta que obtiene preferentemente a partir de la beta-oxidación de los ácidos grasos la cual proporciona del 60-80% de la producción de ATP, mientras que el resto se obtiene de la oxidación de carbohidratos (glucosa y lactato) y la oxidación de los cuerpos cetónicos. La isquemia miocárdica altera el metabolismo de los sustratos energéticos afectando la función contráctil, en la cual la glucólisis toma gran importancia debido a su capacidad de generar ATP en ausencia de oxígeno, pero tiene la desventaja de acumular lactato y protones, lo que puede disminuir la eficiencia cardíaca. Existen fármacos que disminuyen la utilización de ácidos grasos y aumentan la oxidación de glucosa lo cual hace más eficiente el uso del oxígeno con el consecuente beneficio en condiciones de hipoxia. En esta revisión se presentan las bases para el uso de agentes farmacológicos utilizados en la terapia metabólica que permiten modular el metabolismo energético del corazón para optimizar el uso de sustratos y disminuir las consecuencias deletéreas de la isquemia. Se revisan las evidencias experimentales y clínicas de los beneficios de utilizar esta terapia.

Palabras clave: Cardiopatía isquémica, terapia metabólica, eficiencia cardíaca, oxidación de ácidos grasos, oxidación de glucosa.

SUMMARY

Metabolic therapy is based on the use of drugs which inhibit the fatty acids oxidation and promote glucose oxidation. Ischemic heart disease is cause of angina, acute myocardial infarction and heart failure. The heart is an organ with a very high energy demand which is preferably obtained from the beta-oxidation of fatty acids which provides 60-80% of the ATP production, while the remainder is obtained from the oxidation of carbohydrate (glucose and lactate) and from oxidation of ketone bodies. In condition of myocardial ischemia the metabolism of energy substrates is altered and contractile function is impaired. During ischemia, glycolysis takes a great importance due to their capacity to generate ATP in the absence of oxygen, but has the disadvantage of lactate and proton accumulation, which may reduces the cardiac efficiency. There are drugs that promoting reduction of fatty acid utilization and increasing oxidation of glucose to improve cardiac function due to more efficient use of oxygen in conditions of hypoxia. This review presents the basis for the use of pharmacological agents used in therapy that can modulate energy metabolism

of the heart to optimize the use of substrates and decrease the deleterious consequences of ischemia. The experimental and clinical evidence of the benefits of using this therapy is also presented.

Key words: *Ischemic heart disease, metabolic therapy, cardiac efficiency, fatty acid oxidation, glucose oxidation.*

INTRODUCCIÓN

La terapia metabólica se basa en la utilización de fármacos que inhiben el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos (AG) y favorecen el metabolismo de la glucosa tanto oxidativo como no oxidativo. Esta estrategia permite obtener energía eficientemente en condiciones de bajo aporte de oxígeno ya que la oxidación de la glucosa requiere 11-13% menos oxígeno que la oxidación de los AG para la síntesis de adenosin trifosfato (ATP)⁽¹⁾.

La cardiopatía isquémica es la forma más común de enfermedad cardiovascular. Es causa de angina, de infarto agudo al miocardio y de insuficiencia cardíaca⁽²⁾. Las enfermedades coronarias produjeron 1 de cada 6 muertes en los EUA en 2008. La American Heart Association calcula en el reporte de 2012 que aproximadamente cada 25 segundos una persona tendrá un evento coronario y que cada minuto alguien morirá de uno de estos eventos⁽²⁾. Tradicionalmente la cardiopatía isquémica ha sido tratada con medios farmacológicos y mecánicos que actúan aumentando la oferta o disminuyendo la demanda de oxígeno del músculo cardíaco⁽²⁾. Recientemente ha recobrado interés el uso de métodos que optimizan la producción de energía, y mejoran la eficiencia del corazón durante la isquemia. Estos métodos son llamados en conjunto «terapia metabólica» y constituyen una forma de obtener beneficio adicional cuando se usan junto con las terapias existentes en la actualidad. Los fármacos empleados en esta terapia actúan modificando la velocidad de las reacciones enzimáticas o aportando sustratos para la producción alternativa de ATP.

Uno de los problemas de la cardiopatía isquémica es que lleva a menor disposición de sustratos para el metabolismo energético lo que disminuye la cantidad de ATP producido por el corazón. La importancia de la terapia metabólica para la prevención, tratamiento y manejo de la enfermedad cardiovascular se basa en que además de aumentar la producción de ATP, preserva la función mitocondrial de las células cardíacas lo que permite minimizar el daño por reperfusión. Existe fuerte evidencia de que la modulación del metabolismo energético y el aumento en la disponibilidad de sustratos para la producción de energía representan intervenciones terapéuticas útiles para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

En esta revisión se presentan las bases para el uso de los agentes farmacológicos utilizados en la terapia metabólica que permiten modular el metabolismo energético del corazón optimizando el uso de sustratos y disminuyendo las

consecuencias deletéreas de la isquemia. Además se revisan las evidencias experimentales y clínicas de los beneficios de utilizar esta terapéutica.

METABOLISMO ENERGÉTICO CARDÍACO

El corazón es un órgano omnívoro que utiliza AG, glucosa, lactato y cuerpos cetónicos como sustratos para mantener su función contráctil con una demanda de energía diaria de aproximadamente 30 kg de ATP. Se calcula esta cantidad partiendo de una frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto: en un día se tendrán 115,200 latidos. Si consideramos que se gastan 300 mg de ATP por latido, el gasto diario será de 30 kg de ATP por día⁽³⁾ (Figura 1). Se ha propuesto que una disminución de 10 latidos por minuto puede ahorrar aproximadamente 5 kg de ATP por día, hecho que puede ser aplicado a la cardioprotección⁽³⁾. A pesar de esta gran cantidad de ATP producido sólo el 25% se convierte en trabajo ya que una buena parte se utiliza para mantener activa a la bomba Na⁺/K⁺⁽⁴⁾. La producción de ATP en el corazón se lleva a cabo mayoritariamente por el proceso conocido como beta-oxidación de los AG el cual contribuye con un 60-70%

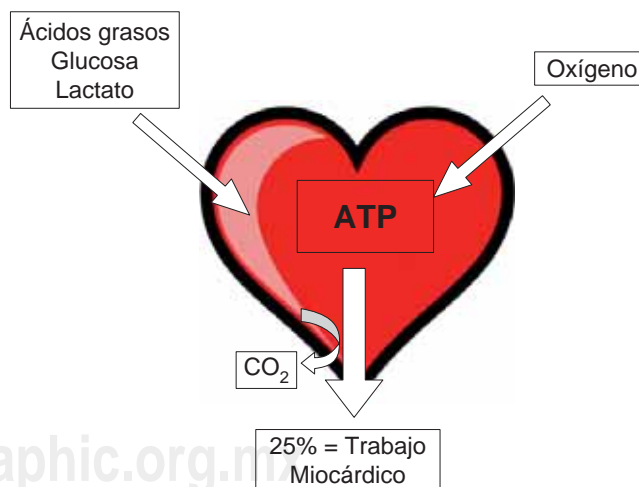


Figura 1. El corazón omnívoro. El esquema representa la capacidad adaptativa del corazón para obtener energía de diversos sustratos para producir grandes cantidades de ATP. Sólo el 25% del ATP se utiliza para el trabajo miocárdico, el resto se usa para mantener la homeostasis de Na⁺ y K⁺ por la actividad de la bomba sodio-potasio.

del ATP en el corazón adulto normal, el 15-20% se logra por el metabolismo de los carbohidratos (oxidación de glucosa y lactato) y el resto por la oxidación de los cuerpos cetónicos^(5,6). Bajo condiciones aeróbicas normales el corazón utiliza principalmente AG como sustratos para el metabolismo oxidativo, sin embargo en condiciones de isquemia esta proporción se invierte desviándose el metabolismo energético hacia el metabolismo anaeróbico de la glucosa (Figura 2). La oxidación de los AG produce más ATP por molécula oxidada que la oxidación de glucosa, sin embargo, la oxidación de los AG requiere una mayor cantidad de oxígeno por molécula de ATP producida de manera que podemos considerar a la oxidación de los AG como menos eficiente para producir ATP que la oxidación de la glucosa^(5,6).

BASES PARA LA TERAPÉUTICA METABÓLICA DURANTE LA ISQUEMIA

Como ya se mencionó, la isquemia miocárdica altera el metabolismo de los sustratos energéticos. Cuando el flujo sanguíneo coronario disminuye 30-60% de lo normal existe una reducción proporcional en el consumo de oxígeno y en la producción de ATP^(7,8). La disminución en la oferta de oxígeno lleva a una disminución en el metabolismo oxidativo mitocondrial y a un cambio hacia el metabolismo anaeróbico con estimulación rápida de la captación de glucosa, de la glucogenólisis y del flujo glucolítico. Durante la isquemia la glucólisis toma gran importancia debido a su capacidad de generar ATP en ausencia de oxígeno, pero tiene la desventaja

de acumular lactato y protones (H⁺) lo que a su vez puede disminuir la eficiencia cardíaca. A medida que la severidad de la isquemia aumenta, la captación de glucosa miocárdica, la extracción de glucosa y la glucólisis, aumentan significativamente. La captación de glucosa por el corazón se da a través de los transportadores de glucosa (GLUTs)⁽⁵⁾ siendo el GLUT-4 el principal transportador de glucosa miocárdica el cual es sensible a la insulina. Un porcentaje pequeño de transporte de glucosa ocurre por el transportador insensible a la insulina, el GLUT-1 (Figura 3). Durante la isquemia prolongada y/o severa, los transportadores de glucosa GLUT-4 y GLUT-1 son reclutados desde los almacenamientos intracelulares hacia la membrana plasmática favoreciendo la entrada de glucosa. La transcripción de los GLUTs también aumenta en condiciones de isquemia⁽⁹⁾. Además de aumentarse la captación de glucosa durante la isquemia se producen otras adaptaciones. La disminución de los niveles de ATP que caracteriza al proceso isquémico, afecta a la enzima fosfofructocinasa-1 (PFK). La PFK es el punto de control más importante en la ruta glucolítica de los mamíferos y se encarga de fosforilar a la fructosa-6-fosfato (F6P) para convertirla en fructosa-2,6-bisfosfato (F2,6BF) que constituye la tercera reacción de la glucólisis y el punto de regulación más importante, haciendo que la glucólisis se estimule cuando la energía de la célula baja. En condiciones normales la enzima PFK es inhibida por los altos niveles de ATP que se encuentran en el miocardio y que bajan la afinidad por su sustrato, de manera que en condiciones de isquemia la PFK se activa importantemente favoreciendo el flujo glucolítico para la mayor producción de ATP por esta

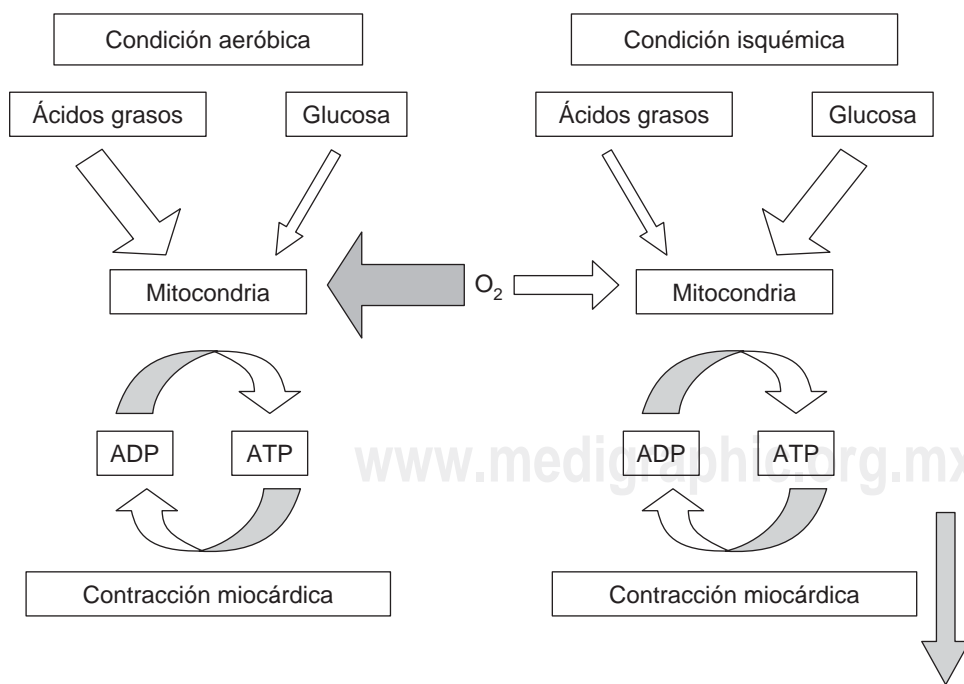


Figura 2. Adaptación metabólica del miocardio a la isquemia. En términos generales se representa a la izquierda la ruta oxidativa durante un flujo sanguíneo coronario normal (condición aeróbica). A la derecha, la ruta oxidativa durante la isquemia en la cual el metabolismo energético depende mayormente de la ruta glucolítica oxidativa y no oxidativa. En esta condición disminuye la capacidad contráctil del corazón.

vía. Adicionalmente, la mayor captación de glucosa dentro del miocito produce que los niveles de F6P aumenten también (las primeras reacciones de las glucólisis son la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato (G6P) y la conversión de G6P a F6P). Los niveles aumentados de F6P estimulan a la enzima fosfofructoquinasa-1 la cual remueve el grupo fosfato de la PFK, activándola aún más y aumentando más el flujo glucolítico. Esta adaptación metabólica del corazón a la isquemia es transitoria, no puede sostenerse por mucho tiempo ya que la glucólisis se inhibe por los niveles aumentados de lactato y H^+ que se acumulan cuando no existe una oferta adecuada de

oxígeno que permita el metabolismo oxidativo. La isquemia prolongada hace que finalmente disminuya la concentración total de ATP, la de ADP (adenosina difosfato) y la de los fosfatos inorgánicos, así como la de adenosina. A medida que los niveles de ATP disminuyen, el ADP que se forma, se acumula y es convertido a adenosina⁽¹⁰⁾. Esta adenosina sale del miocito y estimula los receptores de adenosina A1 en las neuronas sensorias aferentes generando parte del dolor anginoso de la isquemia crónica⁽¹¹⁾.

Por otra parte, el proceso contráctil del miocardio también se afecta directamente por la isquemia prolongada en particu-

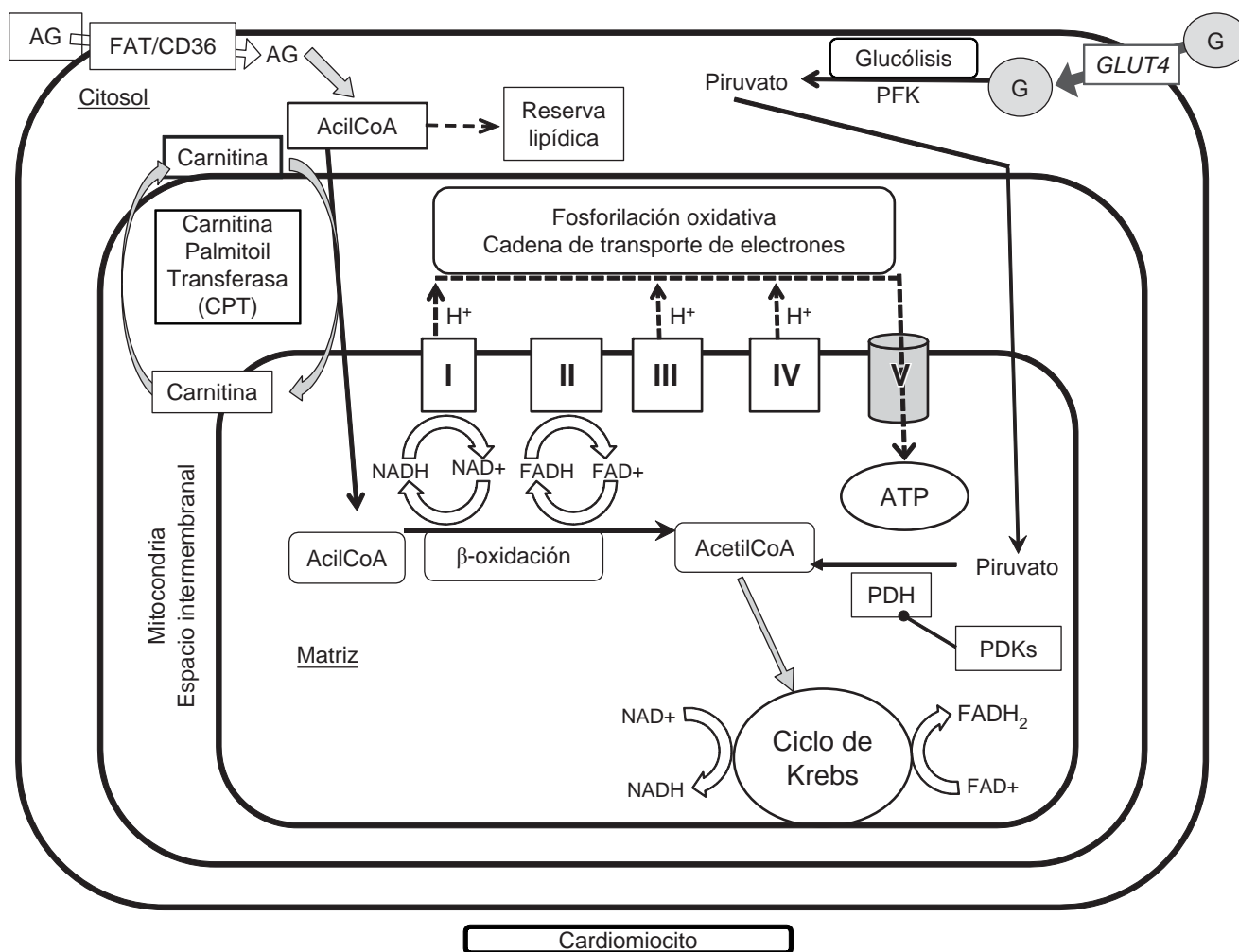


Figura 3. Esquema del metabolismo oxidativo en la mitocondria. Los ácidos grasos (AG) entran al cardiomiocito por difusión pasiva y por el transportador membranar FAT/CD36. Los AG son activados en el citosol al unirse a la coenzima A produciendo AcilCoA. Posteriormente son transportados al interior de la mitocondria por la carnitina palmitoil transferasa (CPT). Mediante la β-oxidación son degradados a AcetilCoA con la producción de cofactores (NADH y FADH₂). Por su parte la glucosa es transportada por el GLUT4 y el GLUT1 al interior de la célula. Mediante la glucólisis anaerobia se produce piruvato el cual es transportado a la matriz mitocondrial donde es convertido a AcetilCoA por la piruvato deshidrogenasa (PDH). Ambas rutas, la de AG y la de glucosa, producen AcetilCoA la cual entra en el ciclo de Krebs donde se producen más cofactores (NADH y FADH₂) que entran a la cadena respiratoria donde se produce la mayor cantidad de ATP.

lar por la acidosis producida. Cuando el pH es bajo, se requiere mayor concentración de Ca^{2+} durante la sístole para producir una cantidad dada de trabajo mecánico⁽¹²⁾. Además de que la acidosis deprime a la mitad la tensión máxima desarrollada al inhibir a los miofilamentos⁽¹²⁾. De manera consecuente, al liberarse más Ca^{2+} al citosol se requiere más ATP para recapturarlo al RS y para bombearlo fuera de la célula lo que impone una mayor demanda de ATP. En condiciones de isquemia, existe una salida aumentada de H^+ del miocito mediante el intercambiador Na-H^+ , lo cual es inducido por la acidosis. La salida de H^+ genera acumulación de Na^+ dentro de la célula isquémica lo que activa a su vez al intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrana celular. La actividad de este transportador lleva a su vez a una mayor entrada de Ca^{2+} que establece un mayor requerimiento de ATP para mantener la homeostasis de este cation⁽¹³⁾. Todos estos procesos generan un circuito de retroalimentación positiva hacia el deterioro celular que está centrado en la pérdida de ATP y que puede llegar al daño irreversible y a la muerte.

En la isquemia miocárdica particularmente en el infarto al miocardio, se presentan niveles altos de AG en el plasma ($> 1 \text{ mmol/L}$) debido a la activación del sistema nervioso simpático periférico y a la lipólisis aumentada. Los AG aumentados inhiben importantemente a la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH). Esta enzima participa en el paso de conversión de piruvato a AcetilCoA (Figura 3) que es el vínculo entre la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs. De esta manera, se puede decir que los AG aumentados inhiben al ciclo de Krebs y en consecuencia al metabolismo oxidativo de la glucosa lo que agrava las condiciones alteradas descritas previamente. La PDH es un complejo multienzimático localizado en la parte interna de la membrana mitocondrial interna. En general, la actividad de la PDH es regulada por una variedad de mecanismos ilustrados en la figura 4. Es inactivada por fosforilación, es decir la unión de un grupo fosfato a su estructura produce disminución de su actividad. Este proceso es catalizado por una enzima llamada PDH cinasa. De manera consecuente la PDH es activada por desfosforilación, es decir por la desunión del grupo fosfato, lo cual es catalizado por la enzima PDH fosfatasa. La tasa de oxidación del piruvato y por tanto, la tasa de oxidación de los carbohidratos, depende fuertemente del grado de fosforilación de la PDH. El grado de fosforilación de la PDH depende del balance de la actividad de estas dos enzimas. La actividad de la PDH fosfatasa (que activa a la PDH) se incrementa por los niveles de Ca^{2+} y Mg^{2+} , mientras que la PDH cinasa (que inhibe a la PDH) se inhibe por piruvato y ADP y es activada por los incrementos en AcetilCoA y NADH (nicotinamida-adenina-dinucleotido reducido) (Figura 4). Durante la isquemia miocárdica se presenta una disminución en el flujo a través de la PDH debido a una menor tasa de oxidación de la glucosa por falta de oxígeno y por la modulación inhibitoria producida por AG de la PDH.

En presencia de una oferta normal de oxígeno, la glucosa y los AG son sometidos a diferentes procesos bioquímicos que terminan uniéndose a nivel del ciclo de Krebs para la producción de ATP (Figura 3). Por lo que este ciclo es central en el mantenimiento del metabolismo oxidativo. La beta-oxidación de los AG produce moléculas de AcetilCoA y por su parte, la glucólisis produce piruvato y el piruvato se convierte a AcetilCoA (por la PDH). Ambas rutas confluyen en el ciclo de Krebs. Las estrategias que permitan modular la producción de ATP en la célula isquémica deben considerar ambas rutas oxidativas, tanto la de AG como la de glucosa. Por un lado se busca disminuir la oxidación de los AG y por otro aumentar la oxidación de glucosa ya que la beta-oxidación es menos eficiente que la oxidación de glucosa^(5,6). La oxidación de los AG se produce principalmente en la matriz de las mitocondrias. Los AG son transportados primero del plasma hacia el citoplasma y después del citoplasma a la matriz mitocondrial (Figura 3). Los AG entran al miocito cardíaco por difusión pasiva o por transportadores. Los principales transportadores involucrados en su captación son la translocasa de AG (FAT/CD36) (Figura 3) y las isoformas de proteínas que se unen a los AG, ambos tipos de transportadores se encuentran en la membrana plasmática⁽¹⁴⁾. Una vez adentro de la célula, los AG tienen que activarse uniéndose a la coenzima A (CoA) produciendo una

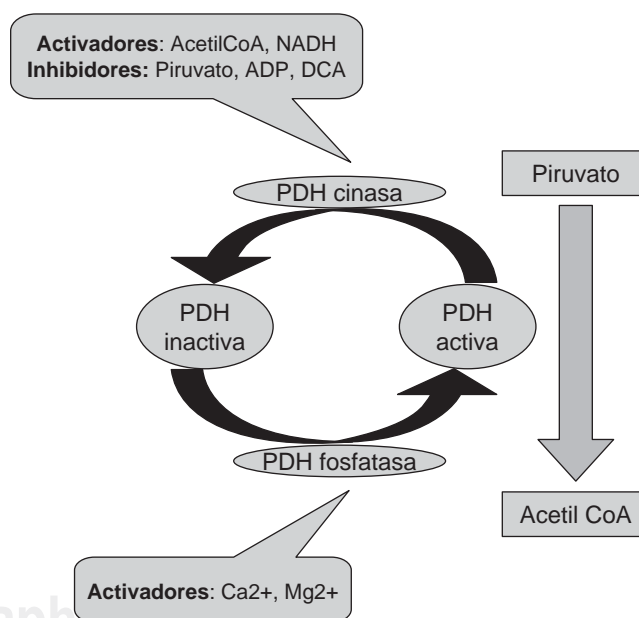


Figura 4. Regulación de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH). Esta enzima es el punto más importante de regulación de la glucólisis anaerobia pues convierte el piruvato a AcetilCoA que entrará al ciclo de Krebs en la mitocondria. Se indican los elementos reguladores. DCA = Dicloroacetato; ADP = Adenosindifosfato; NADH = Nicotinaminadenin reducido.

molécula de AcilCoA. Esta reacción se lleva a cabo por medio de una familia de AcilCoA sintetasas (Figura 3). La captación mitocondrial de los AcilCoA es mediada por las enzimas carnitina palmitoil transferasa (CPT) 1 y 2 y por la carnitina acil translocasa (CAT)⁽¹⁵⁾. La CPT 1 está presente en la membrana mitocondrial externa (Figura 3) la cual une a los AcilCoA y los transloca hacia la matriz de las mitocondrias (Figura 3). Una vez adentro, los AG en forma de AcilCoA son oxidados durante la beta-oxidación produciendo finalmente AcetilCoA, NADH y FADH₂ (FADH₂ = Flavina-adenina-dinucleótido reducido). La AcetilCoA entra al ciclo de Krebs y el NADH y FADH₂ son utilizados por la cadena respiratoria mitocondrial para sintetizar ATP. Por su parte, la oxidación del piruvato, producto de la glucólisis, requiere transportar el piruvato hacia la mitocondria por medio de un transportador monocarboxilato. En la matriz

mitondrial el piruvato es convertido a AcetilCoA por la PDH y también entra al ciclo de Krebs (Figura 3). Partiendo de esta confluencia metabólica resulta muy importante entender el papel de ciclo de Krebs en la terapia metabólica.

EL CICLO DE KREBS Y LA ANAPLEROSIS CARDÍACA

Las estrategias metabólicas descansan en la manipulación del metabolismo energético y uno de los procesos que se deben conocer es la anaplerosis. El término *anaplerosis* que proviene del griego: «rellenar»; se utilizó por primera vez en 1966 por Kornberg⁽¹⁶⁾ para describir las vías o reacciones que aportan la cantidad necesaria de intermediarios de un ciclo metabólico como el ciclo de Krebs (Figura 5). Es decir,

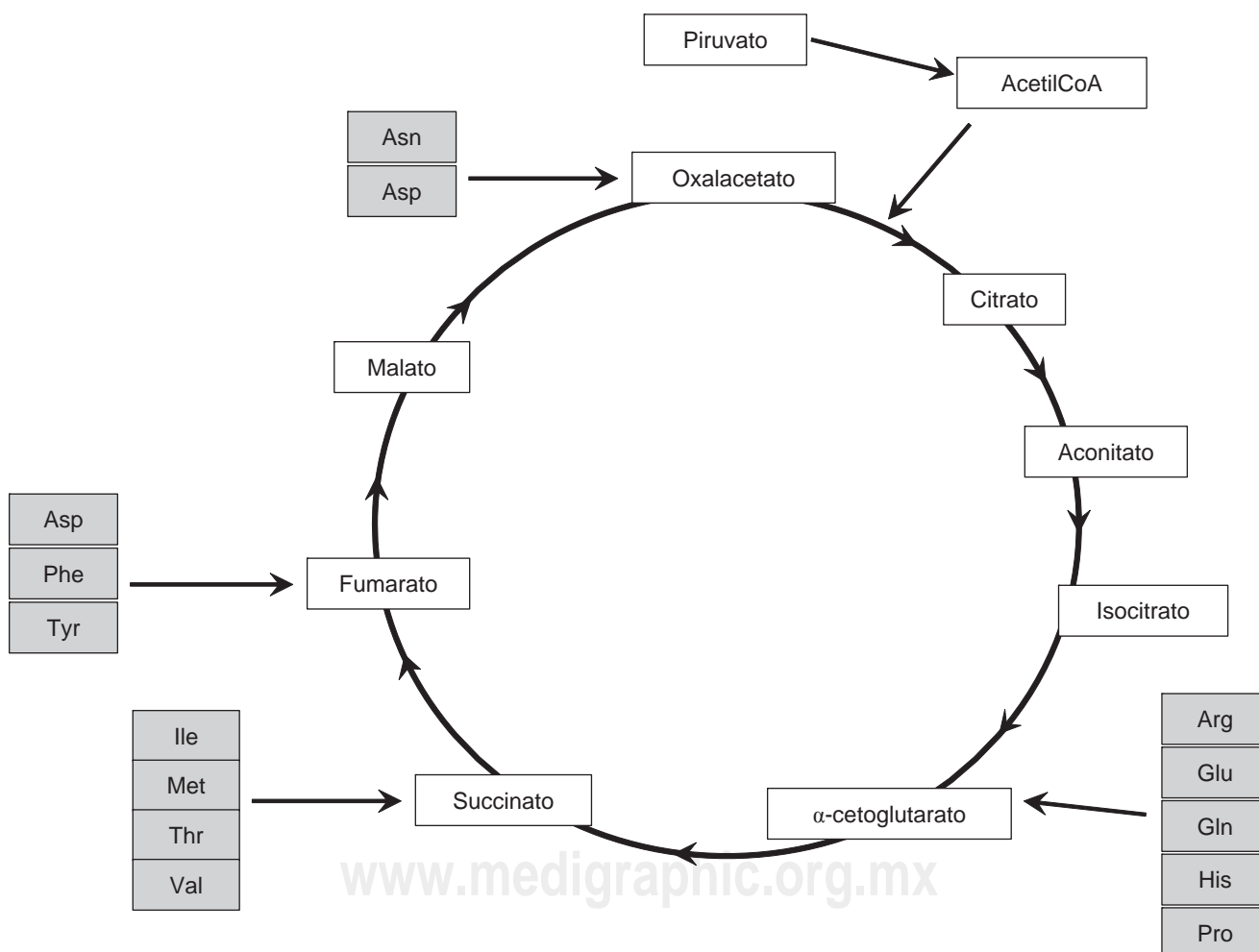


Figura 5. Diagrama del ciclo de Krebs. Se muestran los puntos del ciclo donde se propone participan los aminoácidos con potencial anaplerótico. Los aminoácidos mostrados son: Asp = aspartato; Asn = asparagina; Phe = fenilalanina; Tyr = tirosina; Ile = isoleucina; Met = metionina; Thr = treonina; Val = valina; Arg = arginina; Glu = ácido glutámico, Gln = glutamina, His = histidina; Pro = prolina.

son todas las reacciones que proporcionan o «reponen» los compuestos intermediarios que se agotan durante el ciclo. El papel de la anaplerosis ha sido bien reconocido como vía esencial para la función normal del corazón^(17,18). El aumentar el flujo anaplerótico particularmente en las cardiopatías ha sido considerado de gran beneficio⁽¹⁸⁾. Hay cuatro reacciones mayores clasificadas como anapleróticas ya que reponen las pérdidas y de ellas, la producción de oxalacetato a partir de piruvato en el ciclo de Krebs es probablemente la más importante fisiológicamente (Cuadro I). El flujo anaplerótico se correlaciona estrechamente con el consumo relativo de sustratos energéticos, es decir entre más glucosa se utiliza mayor posibilidad de anaplerosis (Figura 5). La necesidad de anaplerosis constante en el corazón normal se hace evidente por la disminución del trabajo mecánico en corazones perfundidos con solución que contiene acetoacetato como único combustible. Cuando se agrega un sustrato anaplerótico como el piruvato, lactato o propionato a la solución de perfusión además del acetoacetato, la función mecánica del corazón mejora inmediatamente^(19,20). La función del ciclo de Krebs en el metabolismo es la oxidación de AcetilCoA a CO₂, un proceso que genera NADH y FADH₂, los cuales son utilizados por la cadena de transporte de electrones para producir ATP (Figura 3). En teoría, en las reacciones del ciclo de Krebs se reciclan el 100% de los intermediarios catalíticos (Figura 5), sin embargo, la mayoría de los intermediarios se relacionan con otras vías metabólicas en las mitocondrias y en el citosol de manera que salen de la mitocondria a través de transportadores específicos de la membrana y se requiere su reposición. Los intermediarios catalíticos del ciclo de Krebs en el corazón existen en muy bajas concentraciones, usualmente < 2 umol del total de intermediarios por gramo de tejido. En el caso del oxalacetato (OAA) un intermediario esencial del ciclo de Krebs (Figura 5), está presente en concentraciones aún

menores (5-10 nmol/g). El grado de oxidación de AcetilCoA en el ciclo oscila entre 0.1 y 4 umol/min/g dependiendo de la actividad cardíaca. Por otra parte el tiempo de recambio de un intermediario es variable y muy rápido oscilando entre < de 1 seg a 1 minuto. En particular, el recambio para el OAA es hasta de 800 veces por minuto. Por lo tanto, una adecuada formación de NADH/FADH₂ vía el ciclo de Krebs, requiere no sólo de una oferta constante de AcetilCoA sino también de una continua llegada de intermediarios catalíticos que aporten grupos acetil a medida que son oxidados. Las vías metabólicas que han sido reconocidas como sitios potenciales para la anaplerosis (Figura 5) incluyen: (i) la piruvato carboxilación a OAA, (ii) la transaminación entre OAA y su aminoácido aspartato (iii) la transaminación de alfa-cetoglutarato (alfaKG) y su aminoácido correspondiente, glutamato y (iv) formación de succinilCoA de los precursores propionil-CoA de aminoácidos ramificados, propionato, cuerpos cetónicos y AG (Cuadro I)⁽²¹⁾. De particular importancia para el metabolismo energético así como para la anaplerosis son el lactato y el piruvato. Las concentraciones normales en el plasma de lactato y piruvato varían entre 0.5-2.0 y 0.05-0.2 mM, respectivamente. Como la piruvato carboxilación parece ser la principal vía de anaplerosis, en condiciones experimentales en los que la glucosa es la única fuente de piruvato, se puede considerar como «piruvato-limitante», causando un consumo de aminoácidos anapleróticos endógenos. Hay que hacer notar que la insulina aumenta significativamente la anaplerosis en corazones perfundidos con concentraciones fisiológicas de carbohidratos y AG de cadena larga muy probablemente debido al aumento en la disponibilidad de piruvato⁽²²⁾. Por lo que la administración de insulina representa una buena estrategia anaplerótica que debe considerarse en la terapéutica metabólica. Además del piruvato y el lactato, otros aminoácidos como glutamato, aspartato y glutamina han atraído considerable

Cuadro I. Principales reacciones anapleróticas. Se describe el precursor, el producto, la reacción y la enzima que cataliza cada reacción.

Sustrato	Producto	Reacción	Enzima	Comentarios
Piruvato	Oxalacetato	$\text{Piruvato} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \rightarrow \text{Oxalacetato} + \text{ADP} + \text{Pi} + 2\text{H}^+$	Piruvato Carboxilasa	Enzima activada por Acetil-CoA, indicando una falta de oxalacetato
Aspartato	Oxalacetato		Aspartato Transaminasa	Reacción reversible
Glutamato	α -Cetoglutarato	$\text{Glutamato} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4 + \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NADH} + \text{H}^+$	Deshidrogenasa Glutamato	
<ul style="list-style-type: none"> • Propionil Co-A, • Cuerpos cetónicos, • β-Oxidación de Acidos Grasos 	Succinil-CoA		Metilmalonil-CoA	Por cada ácido graso de cadena impar se forma una molécula de Succinil-CoA

interés como potenciales agentes cardioprotectores (es decir que pueden proteger al tejido miocárdico durante la isquemia/reperfusión) y no se han aprovechado en la mayoría de los estudios con perfusiones⁽²³⁻²⁵⁾, se asume que el mecanismo cardioprotector es el aumento en la anaplerosis⁽¹⁸⁾. La terapia metabólica consiste en manipular el metabolismo energético para un mejor aporte de ATP en condiciones de hipoxia y el uso de estos aminoácidos anapleróticos es una estrategia más.

CATAPLEROSIS

Si los intermediarios del ciclo de Krebs tienen que ser agregados, es igualmente importante sacar intermediarios para evitar la acumulación de aniones en la matriz mitocondrial. La cataplerosis describe las reacciones enzimáticas relacionadas en el desecho de intermediarios en ciclo de Krebs. Existen varias enzimas catapleróticas entre ellas: fenolpiruvato carboxilasa, glutamato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa. Cada una de estas reacciones tiene un sustrato que al ser convertido en un producto, remueve intermediarios del ciclo. La regulación de la anaplerosis y la cataplerosis depende del estado metabólico y fisiológico del órgano o tejido involucrado⁽²⁶⁾ y son la base para diversas estrategias terapéuticas que se mencionan adelante.

TERAPIA METABÓLICA

La terapia metabólica dirigida para optimizar el metabolismo energético del corazón se considera como coadyuvante a los tratamientos convencionales ya que potencialmente actúa en forma aditiva sin ejercer ningún efecto hemodinámico adverso⁽²⁷⁾. La primera observación de que un abordaje metabólico podría ser útil en pacientes con enfermedad cardíaca se realizó hace 100 años⁽²⁸⁾. En los años 60 el concepto de terapia metabólica se aplicó al corazón isquémico y al infarto al miocardio por Sodi-Pallares al utilizar una infusión de glucosa, insulina y potasio⁽²⁹⁾. El trató pacientes con arritmias durante el infarto agudo del miocardio y redujo las arritmias ventriculares e incrementó la sobrevida de los pacientes. Este reporte reavivó el interés en la terapia metabólica del miocardio isquémico. Posteriormente Oliver y col. desarrollaron el concepto de que la supresión de los AG circulantes, su captación y su oxidación podría reducir el daño isquémico al miocardio⁽³⁰⁾. En los 80 se demostró que la oxfenicina, al inhibir el transporte de AG a la mitocondria, incrementaba la oxidación de glucosa y disminuía la producción de lactato⁽³¹⁾. Este hallazgo sentó las bases para la búsqueda de nuevos fármacos y en los últimos años se cuenta con tratamientos farmacológicos que efectivamente alteran el metabolismo de los sustratos energéticos cardíacos a favor de la eficiencia cardíaca. Estos agentes utilizados en la terapia metabólica representan el inicio de una nueva era terapéutica.

AGENTES FARMACOTERAPÉUTICOS COMO MODULADORES METABÓLICOS

Además de las terapias convencionales para tratar la cardiopatía isquémica, ha surgido un nuevo grupo de fármacos que mejoran el metabolismo cardíaco y la disponibilidad de sustratos energéticos y que constituyen la terapia metabólica. En condiciones de oxigenación normal el músculo cardíaco utiliza como principal combustible los AG. En episodios de isquemia se propone que la disminución en la utilización de AG y el aumento en la oxidación de la glucosa es benéfico. Por lo que el uso de fármacos que induzcan este cambio resultará en una menor acumulación de lactato y menor acidosis metabólica producida por la isquemia. En la siguiente sección describiremos los diversos fármacos empleados con este fin. Los mecanismos de abordaje metabólico mediante estos fármacos se pueden clasificar de la siguiente manera.

- 1) Disminución de la oxidación de AG.
- 2) Activación preferencial del metabolismo glucolítico o aumento de la utilización de carbohidratos: aumentando la carga de glucógeno o usando infusión de GIK.
- 3) Incremento de la oxidación de carbohidratos.
- 4) Otros mecanismos.

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA OXIDACIÓN DE AG

Los inhibidores parciales de la oxidación de AG como la trimetazidina, la ranolazina y el etomoxir constituyen una nueva clase de fármacos. Estos compuestos actúan al inhibir la entrada de AG a la mitocondria o a la beta-oxidación en la mitocondria. Debido a la inhibición recíproca de la oxidación de AG y el incremento en la oxidación de la glucosa, el tratamiento con estos compuestos resulta en un aumento de la oxidación de glucosa lo que constituye un interruptor en la utilización de sustratos dirigido hacia la glucosa. Estos compuestos incrementan la contribución relativa de la glucosa a la síntesis de ATP lo que por sí mismo mejora la eficiencia del oxígeno, lo cual es deseable en un miocardio isquémico. Diversos estudios clínicos han demostrado el efecto antianginoso de estos compuestos y han revelado que el tratamiento a largo plazo con estos inhibidores parciales de la oxidación de AG, mejora la función del ventrículo izquierdo disminuyendo el efecto de remodelación de los corazones isquémicos.

Trimetazidina

La trimetazidina (TMZ) fue el primer fármaco registrado para su uso en pacientes con angina estable crónica. La TMZ (Vastarel®) es un inhibidor de la oxidación de los AG. Desde el año 2000 se demostró que la TMZ es un

inhibidor selectivo de la 3-ketoacil-coenzima-A tiasa (3-KAT) mitocondrial, lo que produce un efecto inhibitorio de la oxidación de AG y se favorece la oxidación de la glucosa⁽³²⁾ (Figura 6). La TMZ se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de la cardiopatía isquémica en varios estudios. El beneficio de aumentar la utilización de sustratos glucolíticos se ha atribuido a diferentes mecanismos. El número de moles de ATP producidos por moles de carbono oxidado es aproximadamente de 29% más alto para los AG libres en relación a la glucosa. El número de moles de ATP producidos por mol de oxígeno consumido es 12% mayor para la glucosa que para la oxidación de los AG. Así, en condiciones normales es más eficiente para el miocardio utilizar AG sin embargo, durante la isquemia la glucosa es mejor sustrato⁽³³⁾. Durante la isquemia y

la reperfusión la TMZ dirige los AG hacia la síntesis de fosfolípidos⁽³⁴⁾. Se ha reportado un efecto cardioprotector tanto experimental como en modelos clínicos de isquemia cardíaca: en cirugía cardíaca⁽³⁵⁾, angioplastia transluminal percutánea⁽³⁶⁾ y en la insuficiencia cardíaca⁽³⁷⁾. En un metaanálisis de 12 estudios clínicos de TMZ realizados entre 1985 y 2001 se encontró que la TMZ es eficaz en el tratamiento de la angina de pecho como monoterapia y en combinación con otros agentes antianginosos⁽³⁸⁾. La TMZ redujo significativamente el número de episodios de angina y mejoró el tiempo en el que el ejercicio induce cambios en el ECG. La TMZ ha sido considerada única entre los agentes antianginosos por su falta de efectos hemodinámicos adversos como la actividad vasodilatadora y ha sido llamada «agente anti-isquémico citoprotector»⁽³⁹⁾.

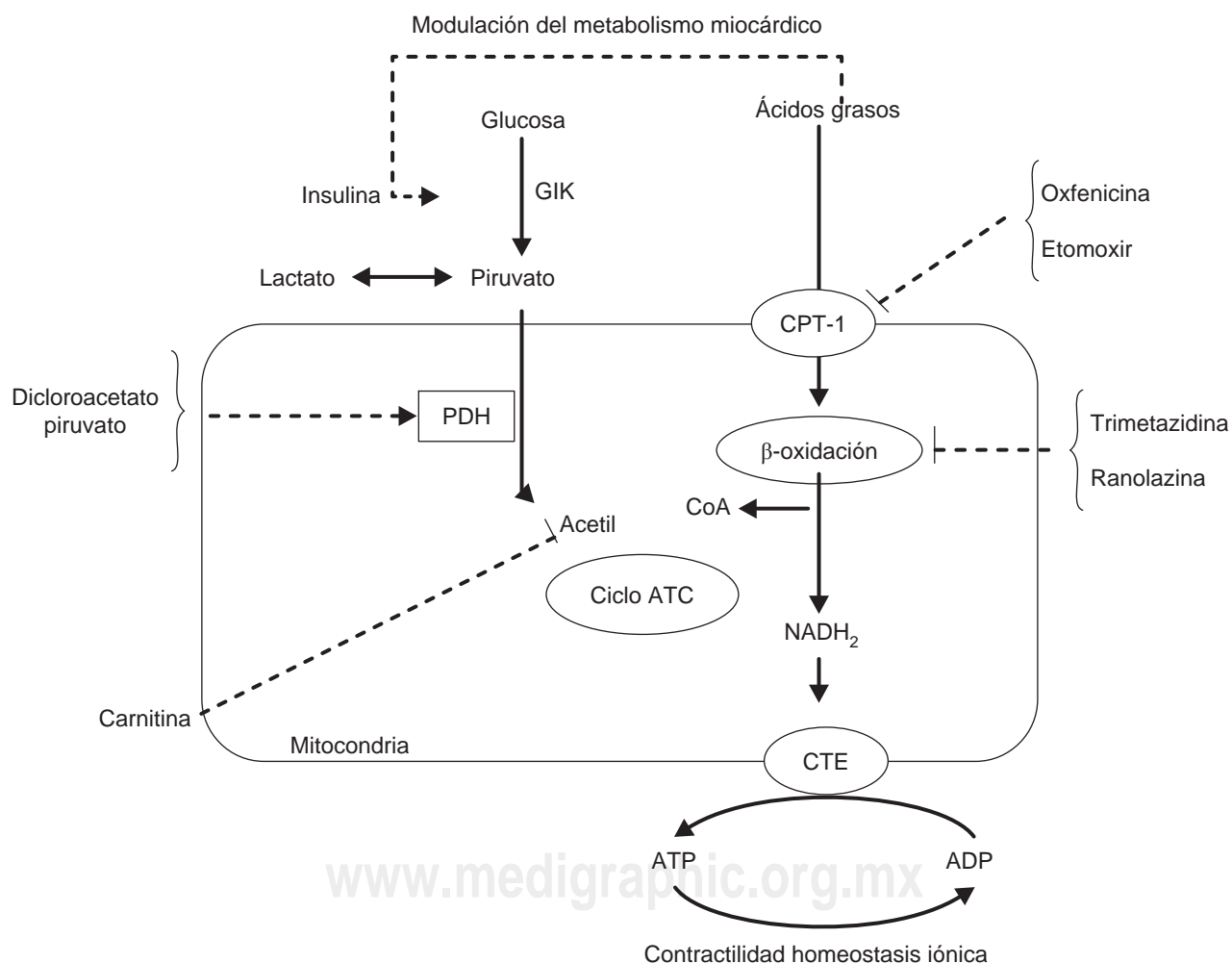


Figura 6. Modulación del metabolismo miocárdico por algunos fármacos. El piruvato y el dicloroacetato (DCA) activan al complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH). Otros fármacos como el etomoxir y la oxfenicina inhiben a la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1). La trimetazidina y la ranolazina inhiben la beta-oxidación en las mitocondrias favoreciendo el metabolismo oxidativo de la glucosa.

Ranolazina

La ranolazina (Ranexa®) es un compuesto derivado de la piperazina similar a la TMZ. La ranolazina estimula la oxidación de la glucosa y actúa como inhibidor parcial de la oxidación de AG (Figura 6)⁽⁴⁰⁾. La ranolazina sólo inhibe la oxidación de los AG durante el período de elevación de los AG libres en el plasma (AGL) asociado a la isquemia miocárdica⁽⁴⁰⁾. Desde el año 2000 se publicaron estudios usando dosis altas de ranolazina (hasta de 1,500 mg dos veces al día)⁽⁴¹⁾. El estudio MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) valoró 191 pacientes con angina estable crónica a los que se les administró ranolazina como monoterapia después de retirar todos los otros fármacos antianginosos⁽⁴¹⁾. Durante el seguimiento con test de tolerancia al ejercicio (TTE) los pacientes que tomaron ranolazina presentaron tiempos significativamente más prolongados en iniciar la angina y la depresión del segmento ST de 1 mm que los pacientes con placebo.

El estudio CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) estudió 823 pacientes con angina estable crónica cuya terapia antianginosa consistía de bloqueador beta o bloqueador de canal de calcio. Se aleatorizaron en dos grupos para recibir ranolazina 750 mg o 1,000 mg dos veces al día o placebo⁽⁴²⁾ además de su tratamiento de base. El seguimiento con TTE encontró que los pacientes aleatorizados a ranolazina presentaron un aumento significativo en la duración del ejercicio, en el tiempo de inicio de la depresión del segmento ST y en la aparición de la angina; además de que también reportaron menos episodios de angina a la semana cuando fueron comparados con el grupo placebo. Este beneficio se observó a pesar del tratamiento antianginoso de base. La ranolazina no demostró efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca sin embargo, se observó una prolongación moderada en el intervalo QT en este grupo. El estudio ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina)⁽⁴³⁾, incorporó 565 pacientes con angina crónica. Los pacientes fueron asignados a recibir ranolazina 500 mg dos veces al día o placebo, seguidos de 1,000 mg dos veces al día o placebo, en combinación con amlodipino, en dosis de 10 mg diarios. La terapia con ranolazina se asoció con disminución sustancial de la frecuencia de episodios anginosos y del uso de nitroglicerina sublingual, la frecuencia de efectos adversos fue semejante en todos los grupos. Se han demostrado efectos antiarrítmicos de la ranolazina atribuidos a su efecto inhibidor de las corrientes tardías de Na⁺ y también el uso en la clínica en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, demostró disminución de la frecuencia de la taquicardia ventricular y supraventricular y de la fibrilación auricular de inicio reciente⁽⁴⁴⁾. El efecto antiisquémico y antiarrítmico de la

ranolazina parece ocurrir a concentraciones similares y ambos efectos contribuyen importantemente a su efecto cardioprotector.

Etomoxir

El etomoxir fue introducido inicialmente como antidiabético debido a sus efectos hipoglucemiantes. Es un potente inhibidor de la CPT-1 (Figura 6), ha sido estudiado en modelos animales de isquemia, de hipertrofia ventricular izquierda y de disfunción ventricular izquierda. En corazón de rata aislado y perfundido, el etomoxir disminuye el consumo de oxígeno durante la recuperación isquémica y previene la depresión de la función ventricular⁽⁴⁵⁾. En humanos se hizo un estudio piloto en 15 pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-III de la Sociedad de Cardiólogos de Nueva York, a quienes se les administró 80 mg diarios de etomoxir⁽⁴⁶⁾, los pacientes presentaron mejor fracción de eyección ventricular y gasto cardíaco, con mejoría en el estado clínico.

Perhexilina

La perhexilina fue utilizada como agente antianginoso en los años 70. A pesar de los beneficios observados, su uso disminuyó debido que se presentaron algunos casos de insuficiencia hepática y neuropatía. La ocurrencia de estos efectos colaterales fueron poco entendidos en aquel entonces por lo que se discontinuó su uso. La toxicidad se debió a la acumulación de fosfolípidos como una consecuencia directa de la inhibición de la enzima transportadora de AG de cadena larga, la CPT1. Ahora se sabe que la perhexilina reduce el metabolismo de los AG al inhibir su transporte al interior de la mitocondria y esto que en un principio apareció como un efecto indeseable, puede ahora ser la base del uso terapéutico en la cardiopatía isquémica. La perhexilina desvía el metabolismo a una mayor utilización de carbohidratos y esto incrementa la eficiencia miocárdica (trabajo realizado por unidad de oxígeno consumido) y este efecto ahorrador de oxígeno explica su eficacia antianginosa. Los efectos no deseados de la perhexilina se atribuyen a las altas concentraciones plasmáticas alcanzadas con dosis estándar en pacientes con alteración del metabolismo debido a mutaciones del citocromo P450, CYP2D6 encargado de metabolizar un sinnúmero de fármacos. Sin embargo, ha sido demostrado recientemente que la toxicidad puede ser disminuida drásticamente manteniendo la concentración de perhexilina en plasma 150-600 ug/mL con lo cual se inhibe la isoforma cardíaca de esta enzima pero no la hepática. Se recomienda empezar con 100 mg dos veces al día. El tratamiento podría iniciarse después de una valoración médica general apropiada que incluya pruebas de funcionamiento hepático y valoración de los medicamentos administrados colateralmente. Se deben

medir los niveles plasmáticos de perhexilina en las semanas 1, 4 y 8 del tratamiento con la subsecuente titulación para prevenir su toxicidad o para asegurarse que los niveles se encuentran en el rango terapéutico⁽⁴⁷⁾. Las principales funciones terapéuticas para perhexilina son como terapia a corto plazo (menos de 3 meses de duración) en pacientes con isquemia severa en espera de revascularización coronaria o terapia a largo plazo en pacientes con síntomas de isquemia refractaria a otras medidas terapéuticas.

Aun antes de que su mecanismo de acción empezara a ser apreciado, la perhexilina ya estaba disponible clínicamente para el tratamiento de la cardiopatía isquémica al ser usada en la angina pectoris. Además de su prominente efecto metabólico ahorrador de oxígeno, existe probablemente una contribución de otros efectos pleiotrópicos de este fármaco incluyendo vasodilatación coronaria y aumento de la concentración de GMPcíclico. En una revisión sistemática de 26 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados que incluyeron a 696 pacientes, la perhexilina fue más potente que la nitroglicerina para reducir los síntomas anginosos en al menos un 50%, este hallazgo fue apoyado por 11 de los 13 ensayos que emplearon registros electrocardiográficos de isquemia⁽⁴⁸⁾. Cuando se logra la terapia antianginosa máxima con mediciones de la concentración en plasma, la perhexilina disminuye la frecuencia de los ataques de angina, al mismo tiempo que aumenta la capacidad de realizar ejercicio⁽⁴⁹⁾, así como mejora la capacidad energética cardíaca⁽⁵⁰⁾.

Además, de que la perhexilina es excelente en la angina estable, en la cual es usada de forma segura y con gran eficacia, especialmente en angina refractaria a otras terapias médicas y convencionales⁽⁵¹⁾, es también una terapia efectiva en síndromes coronarios agudos⁽⁵²⁾. Por lo que, cuando es correctamente aplicada y se determinan sus niveles plasmáticos la perhexilina es capaz de recuperar el gran potencial que tiene en medicina cardiovascular.

Regulación metabólica por malonil CoA

La malonil coenzima A (malonil-CoA) es una molécula que participa en la síntesis de AG. Es principal precursor ya que aporta dos de sus tres átomos de carbono al esqueleto carbonado del AG que se está sintetizando. La malonil-CoA se forma por la carboxilación de una molécula de AcetilCoA. Es la primera reacción en la ruta de biosíntesis de los AG y es el paso limitante. En la figura 6 se esquematiza la participación de la malonilCoA en la regulación de la captación de AG por la mitocondria del corazón. En este esquema se ilustra la regulación de la síntesis de malonil-CoA a partir de AcetilCoA en donde participan la enzima que sintetiza a la malonil-CoA, la AcetilCoA carboxilasa (ACC) y la enzima que la degrada, la malonil-CoA decarboxilasa (MCD). La ACC se encarga de producir malonil-CoA la cual es susceptible de modulación

por otra enzima que es una fosforilasa, la proteincinasa dependiente de 5'AMP (AMPK), de manera que al fosforilarse la ACC se inhibe y disminuye la producción de malonil-CoA. Por otra parte, la AMPK también es modulada por diversas condiciones incluyendo la isquemia, de manera que cuando se presenta este proceso, la AMPK se activa lo que lleva a una mayor fosforilación de ACC y una disminución de malonil-CoA. Al disminuir los niveles de malonil-CoA durante la isquemia, se acelera la captación mitocondrial de AG a través de CPT-I lo que induce el aumento en la oxidación de AG con la consecuente demanda aumentada de oxígeno (Figura 7).

De manera que otra estrategia adicional de optimizar el metabolismo cardíaco es mantener los niveles de malonil-CoA elevados. Esto inhibe la captación mitocondrial de AG. La malonil-CoA es un inhibidor poderoso de la CPT-1 lo que limita la captación mitocondrial de AG y reduce su beta-oxidación (Figura 7). Por otra parte, la degradación de la malonil-CoA es mediada por la MCD. Estudios en roedores muestran que la inhibición de la MCD puede limitar la oxidación de AG, con el consiguiente aumento de la oxidación de la glucosa y mejor recuperación funcional del corazón durante la isquemia y reperusión. Los AG son oxidados en las mitocondrias donde liberan energía en forma de NADH y FADH₂ por la cadena de transporte de electrones y la formación subsiguiente de ATP por la fosforilación oxidativa (Figura 3). Por lo tanto otro blanco terapéutico es la MCD, pues al ser inhibida, se mantienen niveles altos de malonil-CoA en la célula miocárdica con la consecuente inhibición de la oxidación de AG favoreciendo la oxidación de la glucosa lo que constituye la base mecánica del efecto benéfico descrito.

FÁRMACOS QUE ACTIVAN EL METABOLISMO GLUCOLÍTICO

En cuanto al segundo mecanismo, la activación preferencial de la glucólisis puede preservar la viabilidad, retardar la contractura isquémica y prevenir la lesión celular irreversible⁽⁵³⁾. También al activarse la glucólisis se favorece la oxidación de la glucosa al producirse mayor cantidad de piruvato que puede entrar a la mitocondria y ser convertido a AcetilCoA y entrar al ciclo de Krebs si se mantiene un aporte mínimo adecuado de oxígeno.

Solución glucosa-insulina-potasio

Además de los métodos antes mencionados, existe uno ampliamente usado que aumenta el metabolismo de la glucosa con glucosa exógena con o sin insulina. El metabolismo de la glucosa puede ser estimulado por disminución de los niveles de AG en plasma por infusión de la glucosa-insulina-potasio (GIK). El concepto de usar solución GIK para proteger el miocardio isquémico en los síndromes coronarios agudos

fue introducido inicialmente por Sodi-Pallares y cols.⁽²⁹⁾. El efecto benéfico de la GIK sobre el metabolismo energético cardíaco que apoya esta cardioprotección fue propuesto por Opie LH⁽⁵⁴⁾. Se propone que la GIK promueve la glucólisis y disminuye los niveles de AG circulantes con disminución en el metabolismo de los AG en el corazón^(54,55). Además de que la GIK es efectiva para inducir un cambio en la preferencia de

sustratos de AG a utilización de glucosa⁽⁵⁶⁾, produce mejoría de la recuperación postisquémica de la función contráctil reduciendo la liberación de las enzimas creatincinasa y lactato deshidrogenasa con disminución del tamaño del infarto^(55,56). Sin embargo, el efecto protector de la GIK no es completamente aceptado ya que algunos reportes indican que la GIK no disminuye el tamaño del infarto⁽⁵⁷⁾.

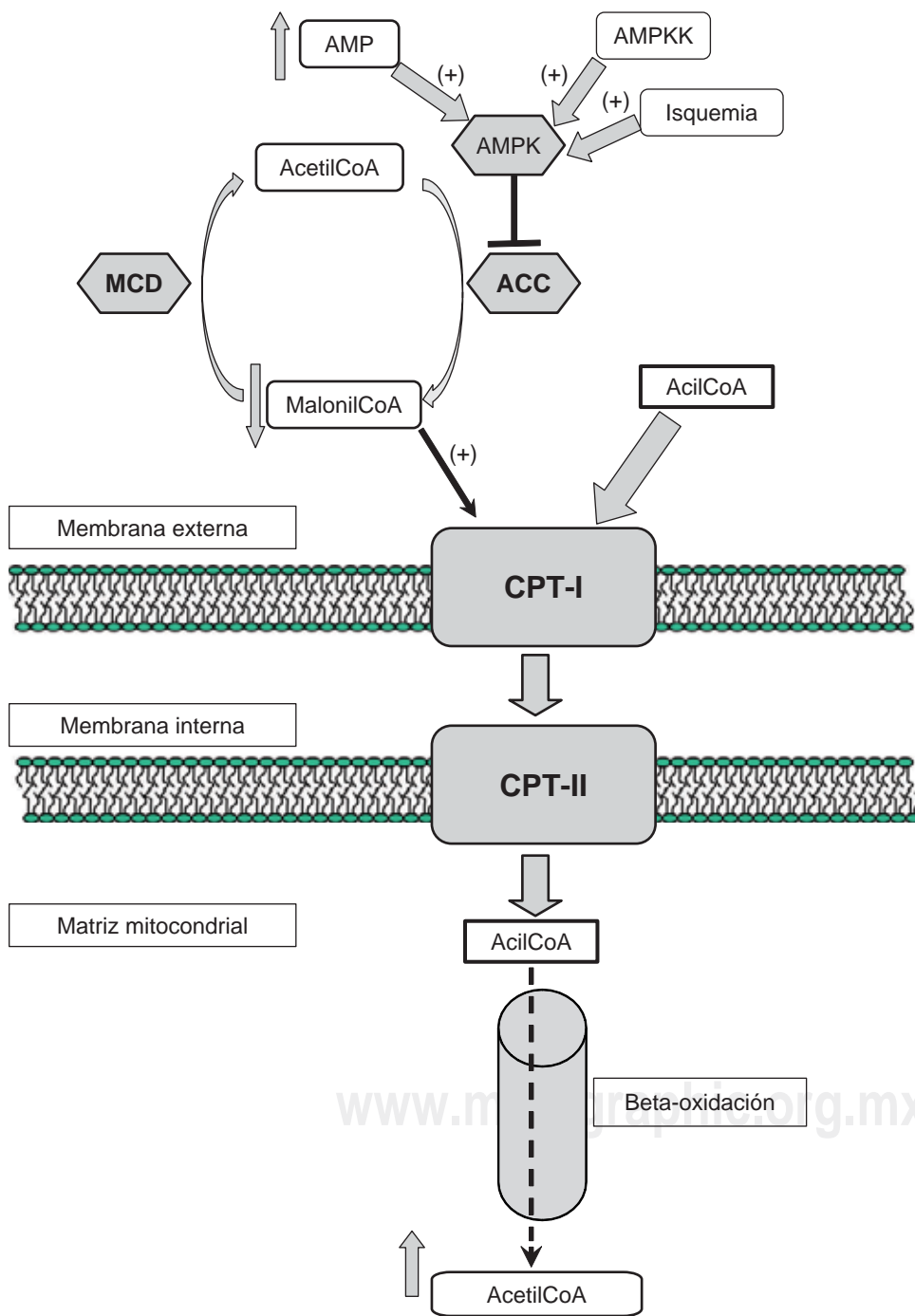


Figura 7. Regulación del metabolismo por la MalonilCoA. La MalonilCoA se sintetiza mediante la carboxilación de la AcetilCoA (por la enzima AcetilCoA carboxilasa, ACC). Se degrada por la MalonilCoA descarboxilasa (MCD) que descarboxila a la MalonilCoA. La ACC se regula negativamente al fosforilarse por la proteincinasa activada por la 5'AMP (AMPK). Durante la isquemia, disminuye la producción de MalonilCoA al inhibirse la ACC. Al disminuir la MalonilCoA se activa la captación mitocondrial de ácidos grasos a través de la CPT-1, lo que aumenta la demanda de oxígeno para el metabolismo oxidativo de los AG. Por el contrario si se mantienen elevados los niveles de Malonil se inhibe la captación mitocondrial de AG disminuyendo su metabolismo.

El efecto controversial de la GIK en la protección miocárdica también se ha visto en la clínica. Existen reportes donde la GIK tiene efectos benéficos, otros donde no presenta efecto alguno e incluso hay algún trabajo donde se reportan efectos adversos. Un metaanálisis de la GIK -de la era pre-trombolítica- demostró la capacidad de la GIK en disminuir la mortalidad asociada al infarto agudo del miocardio⁽⁵⁸⁾, este resultado también fue evidente en la era trombolítica en el estudio en pacientes diabéticos con infarto del miocardio (DIGAME)⁽⁵⁹⁾ y en los Estudios Cardiológicos Latinoamericanos (ECLA)⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, el estudio polaco (Pol-GIK) falló en demostrar algún efecto benéfico de la GIK en los índices de mortalidad cardiovascular⁽⁶¹⁾. Además, en contraste con el estudio holandés «Glucose-Insulin-Potassium Study 1» (GIPS1), que demostró un beneficio de sobrevida de la GIK en un grupo de pacientes⁽⁶²⁾, el estudio GIPS2 que valoró la mortalidad y el tamaño del infarto, se necesitó suspender en forma temprana por una mortalidad mayor en el grupo de GIK⁽⁶³⁾. Estas diferencias en los resultados clínicos pueden estar relacionadas a las dosis diferentes usadas, el tiempo de la administración y la clase funcional de los pacientes en los diferentes grupos. Sin embargo, a pesar de las controversias aún existe un consenso creciente de que la GIK es útil en la cirugía cardíaca^(64,65). Tomando en cuenta la perspectiva metabólica la GIK podría ser útil considerando los cambios que induce en el metabolismo energético. Se han propuesto los siguientes mecanismos que median la protección miocárdica: 1) supresión de la lipólisis, lo que resulta en una reducción de los niveles circulantes de AG libres disponibles para el metabolismo cardíaco y esto disminuye el consumo de oxígeno⁽⁶⁶⁾ la GIK produce un aumento en el flujo de glucosa mediado por la insulina. El aumento en la disponibilidad de glucosa lleva un mejor uso (mayor eficiencia) del oxígeno miocárdico ya que aumenta la provisión de ATP glucolítico⁽⁶⁷⁾; además de que también se podrían aumentar los niveles de glucógeno miocárdico y por otro lado la GIK podría mitigar las consecuencias negativas de un pH bajo miocárdico que produce el aumento del metabolismo de los AG⁽⁶⁸⁾, 2) La insulina de la GIK produce una mayor entrada de aminoácidos a los tejidos incluyendo el corazón, lo que favorece el aporte de intermediarios al ciclo de Krebs (anaplerosis)⁽⁶⁹⁾. 3) La GIK a través de los efectos pleiotrópicos de la insulina, incluyendo sus propiedades antiapoptóticas, puede disminuir la lesión miocárdica por la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) la cual forma parte a su vez de otra vía metabólica muy importante que se le ha llamado RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases) que se le ha atribuido un papel fundamental en la cardioprotección^(70,71).

Un metaanálisis reciente⁽⁷²⁾ de 33 estudios controlados, aleatorizados, con un total de 2,113 pacientes fueron valorados comparando la solución GIK contra grupos controles, investigando las causas de mortalidad (2 meses de la cirugía),

infarto del miocardio perioperatorio, apoyo inotrópico postoperatorio, fibrilación auricular, índice cardíaco, el tiempo de estancia en la terapia intensiva y el tiempo de estancia en el hospital. La infusión de la solución GIK se asoció a menos infartos del miocardio perioperatorio significativamente, menor requerimiento de apoyo inotrópico, mejor índice cardíaco postoperatorio y disminución en el tiempo de estancia en la terapia intensiva. También se demostró que los pacientes diabéticos se beneficiaron cuando se usó la solución GIK con control de la glucemia, pero no en el grupo que no se controló la glucosa. La solución GIK reduce significativamente la lesión miocárdica y mejora la función hemodinámica en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el control de la glucemia debe estar indicado en todos los pacientes diabéticos en cirugía cardíaca⁽⁷²⁾.

En un estudio de Howell y cols. en el que reportaron los resultados del estudio HINGE⁽⁷³⁾ el cual incluyó 220 pacientes con estenosis valvular aórtica crítica y con hipertrofia ventricular izquierda significativa sometidos a cambio valvular. Los pacientes se dividieron en dos grupos, a uno de ellos se les administró GIK y al otro placebo. En el grupo que recibió GIK se encontró una reducción importante en el síndrome de bajo gasto cardíaco, con una disminución significativa en el uso de inotrópicos en el período postoperatorio y con un aumento en el uso de vasoconstrictores. El efecto de la GIK de mejorar el índice cardíaco en el grupo tratado podría ser explicada por una disminución del corazón contundido postisquémico. En estudios histopatológicos ventriculares de los pacientes se encontró un aumento sustancial en la fosforilación de las enzimas: 5'AMPK y Akt (serina/treonina proteincinasa) de los pacientes que recibieron GIK. Estas dos enzimas forman parte de la cascada RISK que previamente se ha relacionado con la cardioprotección y que podrían explicar la disminución del corazón contundido postisquémico.

FÁRMACOS QUE INCREMENTAN LA OXIDACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Tomando en cuenta el tercer mecanismo del incremento de la oxidación de carbohidratos una de las estrategias es activar a la enzima PDH considerando su participación en la regulación del metabolismo oxidativo de la glucosa (Figura 4). Con esto, se estimula la oxidación de carbohidratos por esta vía y disminuye el uso de AG como combustible principal lo que lleva implícitamente a un ahorro en el consumo de oxígeno. Estas intervenciones metabólicas funcionan mejor en la isquemia inducida por demanda (ej; angina inducida por el ejercicio) o durante la isquemia post perfusión. Aumentando la oxidación de la glucosa a través de la activación del complejo PDH con dicloroacetato se revierte la disfunción contráctil postisquémica en el corazón aislado⁽⁷⁴⁾. Este efecto es selectivo y no afecta el metabolismo del glucógeno ni el

flujo glucolítico⁽⁷⁴⁾. Otra estrategia de activación directa de la PDH es mediante la oxfenicina la cual se ha demostrado su efecto en corazón de rata hipóxica⁽⁷⁵⁾.

L-carnitina en la isquemia miocárdica

La L-carnitina es un aminoácido que se sintetiza a partir de los aminoácidos lisina y metionina. Juega un papel crítico en el transporte de AG hacia la mitocondria^(76,77). Adicionalmente, la L-carnitina revierte la inhibición de la PDH permitiendo un mejor acoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de glucosa⁽⁷⁸⁾. La deficiencia genética de carnitina, secundaria a un defecto en el transportador membranal, resulta en una cardiomiopatía⁽⁷⁹⁾. Finalmente, una forma alternativa de la molécula, la propionil-L-carnitina, tiene una alta tasa de penetración a los miocitos, y sus productos pueden servir como un sustrato para el ciclo de Krebs⁽⁷⁶⁾. La propionil-L-carnitina se ha demostrado que mejora la función contráctil en corazones aislados y perfundidos de rata⁽⁸⁰⁾ y también reduce la carga de lactato y H⁺ que se generan en el corazón hipertrofiado al incrementar la oxidación de glucosa⁽⁷⁸⁾.

Se ha demostrado que la administración de carnitina disminuye la lesión miocárdica producida por la isquemia y reperfusión. El estudio multicéntrico CEDIM (L-carnitine ecocardiografía digitalizada infarto miocárdico) ha demostrado un gran beneficio de la L-carnitina sobre la remodelación cardíaca después de infarto al miocardio⁽⁸¹⁾. La carnitina previene la pérdida de los depósitos de fosfatos de alta energía (ATP y creatinfosfato) durante la isquemia y estimula el metabolismo de los carbohidratos en el corazón. El aumento del uso de glucosa resulta secundario a un incremento en la actividad de la PDH, que es mediada por una disminución en las mitocondrias de la relación Acetil CoA/CoA. La carnitina transporta la acetilCoA de las mitocondrias al citoplasma, en donde se convierte en malonil coenzima A, un potente inhibidor del transporte de AG. El 75% de la carnitina proviene de la dieta, particularmente de las carnes rojas y de la leche, también es sintetizada desde los aminoácidos de la dieta especialmente en el hígado. La mayoría se almacena en el músculo esquelético, pero también en el miocardio y otros tejidos. Las dos principales funciones de la carnitina son: facilitar el transporte de AG de cadena larga hacia las mitocondrias y mantener la relación AcilCoA/CoA libre⁽⁸²⁾. En los pacientes que fallecen de infarto del miocardio se ha observado una concentración disminuida de carnitina en el corazón⁽⁸³⁾. Arsenian y cols. demostraron una disminución en la mortalidad y en la frecuencia de falla circulatoria en un grupo de pacientes con infarto agudo del miocardio, a los que se les administró 3 g de carnitina junto con solución de glucosa-insulina-potasio y Mg²⁺⁽⁸⁴⁾. La propionil-L-carnitina usada en dosis de 15 mg/kg produce una ligera disminución en las resistencias vasculares periféricas en pacientes con enfer-

medad coronaria estable, pero debido al aumento simultáneo del volumen latido, no disminuye la presión arterial⁽⁸⁵⁾. Una dosis similar administrada a pacientes con cardiopatía isquémica produjo en poco tiempo (5 minutos) un 43% de aumento en la captación de lactato por el miocardio y un aumento en el volumen latido en un 8%⁽⁸⁶⁾. Con estas bases proponemos que tanto la L-carnitina como la propionil-L-carnitina son buenos candidatos para hacer una mayor cantidad de estudios en pacientes con cardiopatía isquémica y demostrar sus beneficios.

FÁRMACOS CON OTROS MECANISMOS

Los aminoácidos juegan un papel dual en el metabolismo cardíaco. Primero son los bloques de construcción de las proteínas y segundo, son los metabolitos intermediarios en el metabolismo de sustratos energéticos^(87,88). Una aplicación de esto se ha observado en la inclusión de diversos aminoácidos en las soluciones cardioplégicas utilizadas durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Efecto cardioprotector del glutamato

El L-glutamato es un aminoácido producido en el organismo humano y desempeña diversas funciones además de su papel como constituyente de las proteínas. Es un importante neurotransmisor y tiene un papel central en los procesos de transaminación, es precursor de otros aminoácidos como la prolina, hidroxiprolina, ornitina y arginina. Su papel en el metabolismo es fundamental, sin embargo su participación como regulador en diversas rutas metabólicas apenas se está conociendo. Regula el equilibrio ácido-base en el riñón y la producción de urea en el hígado. También interviene en el transporte de nitrógeno en diferentes órganos y es regulador de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas, entre otras funciones. El L-glutamato juega un importante papel en el acoplamiento celular entre los estados energéticos del citosol y las mitocondrias. Su participación es mediada por la lanzadera de malato-aspartato (MAS) (Figura 8). La lanzadera MAS es un transportador complejo que utilizan dos transportadores de membrana y 4 enzimas (2 unidades de la malato deshidrogenasa y 2 unidades de la aspartato transaminasa) para mover electrones desde el NADH citosólico a la mitocondria (Figura 8). Los electrones del NADH son transferidos en el citosol al oxalacetato formando malato, que atraviesa la membrana mitocondrial interior y posteriormente es reoxidado por el NAD⁺ en la matriz mitocondrial para formar NADH en una reacción catalizada por la malato deshidrogenasa (Figura 8). El oxalacetato resultante no puede atravesar la membrana mitocondrial interna y en una reacción de transaminación se transforma en aspartato que puede ser transportado al lado citosólico. El glutamato mitocondrial dona un grupo amino formando aspartato y alfa-cetoglutarato. En el citoplasma el

aspartato es deaminado para formar oxalacetato y el ciclo empieza de nuevo (Figura 8).

Desde hace muchos años se sabe que el L-glutamato posee un efecto cardioprotector⁽⁸⁹⁾, es decir que protege del daño por isquemia/reperfusión. Se han usado concentraciones suprafiológicas de glutamato y aspartato como agregados metabólicos en soluciones cardioplégicas para mejorar la función contráctil postoperatoria del corazón en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^(90,91). El corazón humano extrae glutamato de la circulación en grandes cantidades más que cualquier otro aminoácido y esta captación se aumenta en la cardiopatía isquémica crónica⁽⁹²⁾. El contenido de glutamato en el miocardio es tres a cuatro veces mayor que la de lactato y más o menos 50 veces más alta que la concentración en el plasma⁽⁹³⁾ indicando que la síntesis celular de glutamato es la

principal determinante de la concentración en los tejidos. La administración de glutamato en humanos puede causar trastornos mentales como el «Síndrome del Restaurante Chino»⁽⁹⁴⁾ y un aumento moderado de glutamato en plasma induce una liberación de insulina de las células beta del páncreas⁽⁹⁵⁾. Se ha propuesto como fuente de energía anaeróbica durante la isquemia a la transaminación anaplerótica de aminoácidos en particular del glutamato^(96,97). Datos de otros estudios indican que el glutamato puede inhibir la apertura de los poros de transición de la membrana mitocondrial (mPTP)⁽⁹⁸⁾.

Cardioprotección con glutamina

La L-glutamina es uno de los aminoácidos que sintetiza el organismo y que forma parte de las proteínas. La perfusión

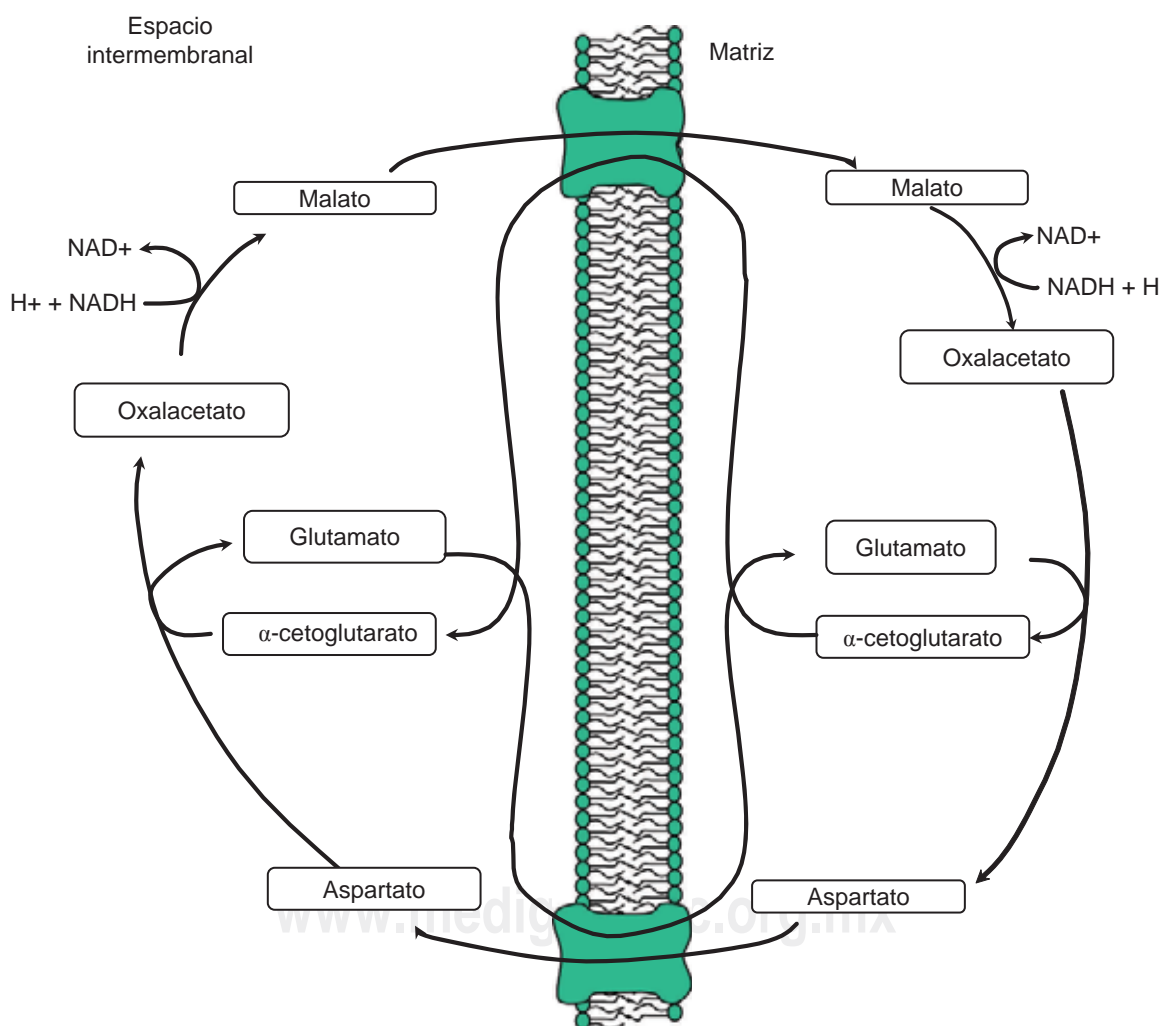


Figura 8. Participación de la lanzadera malato-aspartato. Se representa la función de la lanzadera de malato-aspartato en condiciones normales en la mitocondria. El esquema muestra la membrana interna de la mitocondria con las reacciones que componen a la lanzadera malato-aspartato.

con concentraciones de glutamina cercanas a las fisiológicas durante la isquemia de bajo flujo aumenta las concentraciones de glutamato tisular después de la isquemia, mejora el gasto cardíaco y el metabolismo energético⁽⁹⁹⁾. En el corazón aislado de rata, la glutamina produce cardioprotección a través de la glicosilación de proteínas (unión de glucosas a proteínas) por la vía de la N-acetilglucosamina⁽¹⁰⁰⁾. La protección por estas vías ha sido revisada hace pocos años^(101,102).

Un estudio reportó un efecto cardioprotector remoto tardío de la glutamina. La inyección intraperitoneal *in vivo* de glutamina protege contra la lesión de isquemia y reperusión en el corazón de rata aislado 18 horas después de su administración⁽¹⁰³⁾ mejorando la recuperación hemodinámica y el metabolismo miocárdico incluyendo preservación de los niveles de glutatión. En el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» se realizó un estudio con solución de glutamina agregada en la solución GIK y se observó que reduce la concentración de triglicéridos y mejora el control de la glucosa sanguínea perioperatoria y la hemodinámica⁽¹⁰⁴⁾.

Coenzima Q10 (Co Q10)

La coenzima Q 10 también llamada ubiquinona es un componente obligado de la cadena respiratoria de la mitocondria. Sirve como acarreador de electrones que fluyen a través de los complejos I, II y III y por lo tanto es vital en la respiración celular. La CoQ10 juega un papel esencial en la formación de ATP en la mayoría de los tejidos, incluyendo el corazón, el músculo esquelético, el cerebro, el riñón y el hígado. La CoQ10 se localiza en la membrana interna mitocondrial donde sirve para estabilizar estas estructuras, controlar el flujo de electrones y regular el flujo de equivalentes reductores⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Además de su papel en la transferencia de energía, la CoQ10 también funciona como un antioxidante y protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad⁽¹⁰⁸⁾. Su acción inhibitoria sobre la formación del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial evita la activación de cascadas apoptóticas y la inactivación oxidativa de proteínas clave involucradas en la producción de ATP^(109,110). Los diversos papeles de la CoQ10 en el metabolismo energético la hacen muy importante durante la isquemia donde la oxidación de los sustratos que proporcionan energía es inadecuada. En el corazón isquémico, el pre-tratamiento con CoQ10 produce un aumento en la producción de energía aeróbica y mejora la contractilidad después de la reperusión. La combinación de nutrientes como suplementos en la dieta ha demostrado que mejora la contractilidad miocárdica, cuando se compara con la de animales sin suplemento. En humanos con disfunción ventricular izquierda, un estudio con suplemento nutricional por cuatro semanas antes de la cirugía cardíaca produjo un aumento significativo en la concentración de nutrientes mio-

cárdicos y una importante disminución de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo⁽⁸²⁾. Aun se requieren estudios a gran escala utilizando esta provitamina en combinación con la terapia estándar para demostrar un beneficio en pacientes con cardiopatía isquémica, sin embargo la importancia que tiene la CoQ10 en el metabolismo energético es evidente y promisorio como parte de la terapéutica metabólica.

Ribosa

La ribosa es un azúcar de cinco carbonos (pentosa), que está presente naturalmente en todas las células vivientes formando la porción de carbohidratos de los ácidos nucleicos, ADN y ARN y formando parte del ATP. En 1998 se reportó que la ribosa logró evitar el trasplante de corazón en algunos pacientes⁽¹¹¹⁾. Un científico alemán considerado pionero en la investigación de la ribosa reportó en 1992 que los corazones con falta de energía podrían recuperar sus niveles energéticos si se administraba ribosa previa o inmediatamente después de una isquemia⁽¹¹²⁾. Aunque aún no se tienen estudios a gran escala donde se demuestre el beneficio de este compuesto, representa una herramienta potencial para formar parte de la terapia metabólica.

Magnesio

Debido al hecho de que el Mg²⁺ es un mineral esencial en la nutrición humana involucrado en más de 300 reacciones metabólicas, lo difícil es determinar los mecanismos subyacentes que participan en la terapia metabólica. El Mg²⁺ es necesario para cada proceso bioquímico mayor incluyendo la producción de energía celular, es importante para la estabilidad eléctrica de las células, manteniendo la integridad de las membranas y la conducción nerviosa. El Mg²⁺ puede tener un efecto antiarrítmico en el miocardio y puede proteger al miocardio de las arritmias de reperusión, dado el papel fisiológico del Mg²⁺ en la homeostasis de iones en las células musculares miocárdicas. Aunque las sales endovenosas de Mg²⁺ han sido usadas para tratar la arritmia cardíaca durante los síndromes coronarios agudos, las pruebas clínicas que evalúan estos usos presentan resultados no concluyentes. Basado en una experiencia previa prometedora en pequeñas pruebas, el segundo de los estudios llamados «Prueba de Intervención Endovenosa Leicester» de Mg²⁺ LIMIT-2, fue diseñado para evaluar la utilidad del Mg²⁺ en un infarto miocárdico⁽¹¹³⁾. En esta prueba se observó un efecto benéfico temprano y a largo plazo (promedio de seguimiento de 2.7 años) sobre la mortalidad, administrando 8 mmol de Mg²⁺ endovenoso antes de la trombólisis, seguido por una perfusión de 65 mmol durante las siguientes 24 horas. Por el contrario, la prueba del Cuarto Estudio Internacional del Grupo Colaborador de Supervivencia del Infarto (ISIS-4)⁽¹¹⁴⁾, con un mayor grupo

de pacientes (58,050 pacientes) no encontró un beneficio significativo del Mg²⁺, aunque la vía de administración de Mg²⁺ fue ligeramente diferente. Por último el estudio: «Mg²⁺ en Coronarias» (MAGIC)⁽¹¹⁵⁾, fue diseñada en un intento de resolver la controversia, administrando sulfato de Mg²⁺ en dosis similares a la prueba LIMIT-2, pero el tratamiento no mostró ningún beneficio. Actualmente la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología no recomienda el uso de Mg²⁺ en un infarto del miocardio con elevación del ST. Sin embargo, las Guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA)⁽¹¹⁶⁾ recomiendan analizar electrolitos y Mg²⁺ en la evaluación temprana de laboratorio en estos pacientes. En estas guías ACC/AHA recomiendan la administración de Mg²⁺ exclusivamente en dos situaciones (recomendaciones de clase IIa): (1) En el déficit de Mg²⁺, especialmente en pacientes que reciben diuréticos antes del inicio de STEMI (nivel de evidencia C); (2) En pacientes con episodios de tipo de taquicardia ventricular polimorfa asociado con un intervalo QT prolongado (nivel de evidencia C), el AHA recomienda administrar de 1 a 2 g de Mg²⁺ como un bolo endovenoso en 5 min.

Estudios con piruvato

Se han reportado efectos clínicos favorables en estudios de pacientes en los que se ha manipulado por medios metabólicos o farmacológicos la utilización de AG a nivel de las mitocondrias favoreciendo la utilización de la glucosa⁽¹¹⁷⁾. En ocho pacientes con insuficiencia cardíaca la infusión intracoronaria de piruvato induce mejoría de la función cardíaca manifestada como una recuperación del índice de volumen latido en un 38%, una reducción de la frecuencia cardíaca en un 11%, un aumento en el índice cardíaco en un 23%⁽¹¹⁸⁾. Además de que el piruvato disminuye la presión arterial pulmonar media y las resistencias vasculares pulmonares en un 26% y un 28%, respectivamente. La presión sistólica en la aorta aumentó ligeramente en un 8% y las resistencias vasculares sistémicas no tuvieron cambio. La infusión de piruvato no presentó ningún

efecto adverso. Se atribuye la mejoría a un efecto inotrópico positivo del piruvato el cual podría participar en diversas rutas metabólicas⁽¹¹⁸⁾. Aunque sabemos que el piruvato tiene un papel central en el metabolismo de la glucosa, se requieren más estudios clínicos de su uso como fármaco modulador del metabolismo.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la cardiopatía isquémica continúa siendo un reto actual ya que muchos pacientes continúan presentando cuadros intratables a pesar de encontrarse en condiciones de tratamiento médico convencional. La terapia metabólica representa un abordaje terapéutico prometedor cuando se usa junto con los métodos tradicionales hemodinámicos que buscan disminuir el consumo de oxígeno del miocardio. En contraste a los agentes hemodinámicos clásicos, los agentes metabólicos no tienen efectos hemodinámicos, inotrópicos o cronotrópicos que interfieran con el metabolismo energético cardíaco. Estos fármacos presentan un potencial considerable como terapia complementaria particularmente en pacientes refractarios a las terapias estándar e incluso podrían ser una opción terapéutica primaria como por ejemplo en pacientes en quienes los agentes convencionales podrían inducir hipotensión y bradicardia sintomáticas o agravar la insuficiencia cardíaca. La TMZ en particular resalta por las evidencias clínicas a su favor, en particular por los beneficios antianginosos y antiisquémicos. La ranolazina por su parte aún se encuentra en estudio, sin embargo también se está demostrando que es un buen agente protector antiisquémico. Por su parte, los otros agentes promotores del metabolismo de los carbohidratos, son potencialmente benéficos pero se requiere de un mayor número de estudios clínicos. Creemos que el manejo de la cardiopatía isquémica continuará en desarrollo y buscando nuevos abordajes médicos los cuales dependen de un mejor conocimiento de los desarreglos metabólicos asociados a la isquemia y la perfusión.

REFERENCIAS

- Opie LH. Heart physiology: from cell to circulation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.
- Lam A, Lopaschuk GD. Anti-anginal effects of partial fatty acid oxidation inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:179-185.
- Ferrari R, Ceconi C, Guardigli G. Pathophysiological role of heart rate: from ischaemia to left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Suppl* 2008;10: F7-F10 doi:10.1093/eurheartj/sun020
- Knaapen P, Germans T, Knuuti J, Paulus WJ, Dijkmans PA, Allaart CP, et al. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation* 2007;115:918-927.
- Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* 2002;7: 115-130.
- Liedlke AJ. Alteration in carbohydrates and lipid metabolism in acute ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:321-326.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormac JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic condition. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovascular Research* 1997;33:243-257.
- Sun D, Nguyen N, deGrado TR, Schwaiger M, Brosius FC. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocyte. *Circulation* 1994;89:793-798.
- Van Wylen DG, Willis J, Sodhi J, et al. Cardiac micro dialysis to estimate interstitial adenosine and coronary blood flow. *Am J Phys* 1990;258:H1642-1649.

11. Crea F, Gaspardont F. New look to old symptoms; angina pectoris. *Circulation* 1997;96:3766-3773.
12. Fabiato A, Fabiato F. Effect of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cell from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 1978;276:233-255.
13. Murphy E, Perlman M, London RE, et al. Aniloride delays the ischemia induced rise in cytosolic free calcium. *Circulation Res* 1991;68:1250-1258.
14. Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Involvement of membrane associated proteins in the acute regulation of cellular fatty acid uptake. *J Mol Neurosci* 2001;16:123-132.
15. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:1-17.
16. Kornberg HL. Anaplerotic sequences and their role in metabolism. In: Campbell PN, Marshall RD. Eds. *Essays in biochemistry*. London: Academic Press 1966:1-31.
17. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem* 2002;277:30409-30412.
18. Gibala MJ, Young ME, Taegtmeyer H. Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2000;168:657-665.
19. Russell RR III, Taegtmeyer H. Changes in citric acid cycle flux and anaplerosis antedate the functional decline in isolated rat hearts utilizing acetoacetate. *J Clin Invest* 1991;87:384-390.
20. Russell RR III, Taegtmeyer H. Pyruvate carboxylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1991;261:H1756-H1762.
21. Des Rosiers C, Labarthe L, Lloyd SG, Chatham JC. Cardiac anaplerosis in health and disease: food for thought. *Cardiovascular Research* 2011;90:210-219.
22. Lloyds S, Brock C, Chatham JC. Differential modulation of glucose, lactate, and pyruvate oxidation by insulin and dichloroacetate in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H163-H172.
23. Sundqvist KE, Vuorinen KH, Peuhkirinen KJ, Hassinen IE. Metabolic effects of propionate, hexanoate and propionylcarnitine in normoxia, ischemia and reperfusion. Does an anaplerotic substrate protect the ischaemic myocardium? *Eur Heart J* 1994;15:561-570.
24. Khogali SE, Harper AA, Lyall JA, Rennie MJ. Effects of L-glutamine on post-ischaemic cardiac function. Protection and rescue. *J Moll Cell Cardiol* 1998;30:819-827.
25. Cohen DM, Guthrie PH, Gao X, Sakai R, Taegtmeyer H. Glutamine cycling in isolated working rat heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1312-E1316.
26. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277:30409-30412.
27. Mudd JO, Kass DA. Takling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008;451:919-928.
28. Goulston A. West indian cane sugar in the treatment of certain forms of heart diseases. *BMJ* 1912;ii:693-695.
29. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962;9:166-181.
30. Oliver MF, Jurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;1:710-715.
31. Pauly DF, Pepine CJ. Ischemic heart disease: metabolic approaches to management. *Clin Cardiol* 2004;27:439-441.
32. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580-588.
33. Stanley WC. Cardiac energetics during ischemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis* 2001;12:S3-7.
34. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? *Coron Artery Dis* 2001;12:S8-11.
35. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-91.
36. Kober B, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: Effect of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992;13:1109-1115.
37. Brottier L, Barat JI, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207-212.
38. Marzilli M, Kein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Cor Artery Dis* 2003;14:171-179.
39. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1986;6:292-312.
40. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;93:135-142.
41. Wolff AA. The MARISA Investigators and CV Therapeutics. MARISA: Monotherapy assessment of ranolazine in stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:408a.
42. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
43. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopcuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic Angina: Observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
44. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli CM, Hedgepeth P, Molhoek FW, Verheugt BJ, Gersh CH, McCabe E, Braunwald, effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non ST-elevation acute coronary syndrome thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647-1652.
45. Lopaschuk GD, Wall SR, Olley PM, et al. Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid induced ischemic injury independent of changes in long chain acylcarnitine. *Circ Res* 1988;63:1036-1043.
46. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:27-35.
47. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634-641.
48. Killalea SM, Krum H. Systematic review of the efficacy and safety of perhexiline in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:193-204.
49. Cole PI, Beamer AD, McGowan N, Cantillon CO, Benfell K, Kelly RA, Hartley LH, Smith TW, Antman EM. Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. Double blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent. *Circulation* 1990;81:1260-1270.
50. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, Maher AR, Kaur K, Taylor J, Henning A, Ashrafian H, Watkins H, Frenneaux M. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:1562-1569.
51. Horowitz JD, Button IK, Wing L. Is perhexiline essential for the optimal management of angina pectoris? *Aust N Z J Med* 1995;25:111-113.
52. Willoughby SR, Stewart S, Chirkov YY, Kennedy JA, Holmes AS, Horowitz JD. Beneficial clinical effects of perhexiline in patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes are associated

- with potentiation of platelet responsiveness to nitric oxide. *Eur Heart J* 2002;23:1946-1954.
53. Neubauer S. The failing heart –an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-1151.
 54. Opie LH. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:107-115.
 55. Jonassen AK, Aasum E, Riemersma RA, Mjøs OD, Larsen TS. Glucose–insulin–potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:615-623.
 56. Zhang NX, Zang YM, Huo JH, et al. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemia/reperfusion dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48:306-311.
 57. Kloner RA, Przyklenk K, Shook T, Cannon CP. Protection conferred by preinfarct angina is manifest in the aged heart: evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6:89-92.
 58. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose–insulin–potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152–1156.
 59. Malmberg K, Ryde'n L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337-1344.
 60. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-2234.
 61. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, et al. Low-dose glucose–insulin–potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:191-200.
 62. van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al., for the Zwolle Infarct Study Group. Glucose–insulin–potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose–insulin–potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:784-791.
 63. Timmer J, GIPS 2 Investigators. Glucose–Insulin–Potassium Study in patients with ST-segment elevation myocardial infarction without signs of heart failure. In: *Late Breaking Clinical Trials III*. American College of Cardiology Scientific Sessions; 2005; Orlando.
 64. Quinn DW, Pagano D, Bonser RS, Rooney SJ, Graham TR, Wilson IC, Keogh BE, Townend JN, Lewis ME, Nightingale P. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:34-42.
 65. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650-1657.
 66. Lerch R, Tamm C, Papageorgiou I, Benzi RH. Myocardial fatty acid oxidation during ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992;116:103-109.
 67. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol* 1974;36:413-459.
 68. Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1077-1086.
 69. Apstein CS, Taegtmeyer H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: the time has come for a large prospective trial. *Circulation* 1997;96:1152-1156.
 70. Bertrand L, Horman S, Beauvoys C, Vanoverschelde JL. Insulin signaling in the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79:238-248.
 71. Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007;12:1382-4147.
 72. Ye Fan, An-Mei Zhang, Yin bin Xiao, Yu-Guo Weng, Roland Hetzer. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 2011;40:192-199.
 73. Howell NJ, Ashrafian H, Drury NE, Ranasinghe AM, Contractor H, Isackson H, Calvert M, Williams LK, Freemantle N, Quinn DW, Green D, Frenneaux M, Bonser RS, Mascaro JG, Graham TR, Rooney SJ, Wilson IC, Pagano D. Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the hypertrophy, insulin, glucose, and electrolytes (HINGE) trial. *Circulation* 2011;123:170-177.
 74. Lewandowski ED, White LT. Pyruvate dehydrogenase influences post-ischemic heart function. *Circulation* 1995;91:2071-2079.
 75. Carregal M, Varela A, Dalamon V, Sacks S, Savino EA. Beneficial effects of oxfenicine on the hypoxic rat atria. *Arch Physiol Biochem* 1995;103:45-49.
 76. Siliprandi N, Di Lisa F, Menabo R. Propionyl-L-carnitine: biochemical significance and possible role in cardiac metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:11-15.
 77. Arnesian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:265-286.
 78. Schonekess BO, Allard MF, Lopaschuk GD. Propionyl L-carnitine improvement of hypertrophied heart function is accompanied by an increase in carbohydrate oxidation. *Circ Res* 1995;77:726-734.
 79. Scholte HR, Rodrigues-Pereira R, de Jonge PC, et al. Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:351-357.
 80. Russel RR 3rd, Mommessin JI, Taegtmeyer H. Propionyl-L-carnitine-mediated improvement in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am J Physiol* 1995;268:H441-447.
 81. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J* 2000;139:S120-123.
 82. Folkers K, Langsjoen P, Langsjoen PH. Therapy with coenzyme Q10 of patients in heart failure who are eligible or ineligible for a transplant. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:247-253.
 83. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, Palmieri G, Maccari F. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:1419-1420.
 84. Arsenian MA, New PS, Cafasso CM. Safety, tolerability, and efficacy of a glucose–insulin–potassium–magnesium–carnitine solution in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:476-479.
 85. Chido A, Gaglione A, Musci S, et al. Hemodynamic study of intravenous propionyl-L-carnitine in patients with ischemic heart disease and normal left ventricular function. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:107-111.
 86. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al. Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionylcarnitine in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:157-164.
 87. Taegtmeyer H, Harinstein ME, Gheorghiane M. More than bricks and mortar: Comments on protein and amino acid metabolism in the heart. *Am J Cardiol* 2008;101:3E-7E.
 88. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-1444.
 89. Young VR, Ajami AM. Glutamate: an amino acid of particular distinction. *J Nutr* 2000;130:892S-900S.
 90. Kimose HH, Helligso P, Randsbaek F, Kim Y, Botker HE, Hansen SB, et al. Improved recovery after cold crystalloid cardioplegia using low-dose glutamate enrichment during reperfusion after aortic unclamping: a study in isolated blood-perfused pig hearts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:118-125.
 91. Pereda D, Castella M, Pomar JL, Cartana R, Josa M, Barriuso C, et al. Elective cardiac surgery using Celsior or St. Thomas No. 2 solution: a prospective, single-center, randomized pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:501-506.
 92. Mudge GH Jr, Mills RM Jr, Taegtmeyer H, Gorlin R, Lesch M. Alterations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1976;58:1185-1192.

93. Tsai PJ, Huang PC. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate. *J Nutr* 2000;130:1002S-1004S.
94. Schaumburg HH, Byck R, Gerstl R, Mashman JH. Monosodium L-glutamate: its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. *Science* 1969;163:826-828.
95. Thomassen A, Nielsen TT, Bagger JP, Henningsen P. Effects of intravenous glutamate on substrate availability and utilization across the human heart and leg. *Metabolism* 1991;40:378-384.
96. Weinberg JM, Venkatachalam MA, Roeser NF, Nissim I. Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2826-2831.
97. Wiesner RJ, Deussen A, Borst M, Schrader J, Grieshaber MK. Glutamate degradation in the ischemic dog heart: contribution to anaerobic energy production. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:49-59.
98. Gincel D, Shoshan-Barmatz V. Glutamate interacts with VDAC and modulates opening of the mitochondrial permeability transition pore. *J Bioenerg Biomembr* 2004;36:179-186.
99. Kovacevic Z, McGivan JD. Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance. *Physiol Rev* 1983;63:547-605.
100. Liu J, Marchase RB, Chatham JC. Glutamine-induced protection of isolated rat heart from ischemia/reperfusion injury is mediated via the hexosamine biosynthesis pathway and increased protein O-GlcNAc levels. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:177-185.
101. Laczy B, Hill BG, Wang K, Paterson AJ, White CR, Xing D, et al. Protein O-GlcNAcylation: a new signaling paradigm for the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H13-H28.
102. Ngoh GA, Facundo HT, Zafir A, Jones SP. O-GlcNAc signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2010;107:171-185.
103. Wischmeyer PE, Jayakar D, Williams U, Singleton KD, Riehm J, Bacha EA, et al. Single dose of glutamine enhances myocardial tissue metabolism, glutathione content, and improves myocardial function after ischemia-reperfusion injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:396-403.
104. Tesis UNAM. Efecto de la glutamina agregada a la solución cardiopléctica durante la cirugía cardíaca. No. 23456.
105. Crane FL, Sun IL, Crowe RA, Alcain FJ, Low H. Coenzyme Q10, plasma membrane oxidase and growth control. *Mol Aspects Med* 1994;15:s1-11.
106. Villalba JM, Navarro F, Cordoba F, et al. Coenzyme Q reductase from liver plasma membrane: purification and role in trans-plasma-membrane electron transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4887-4891.
107. Crane FL, Sun IL, Crowe RA, Alcain FJ, Low H. Coenzyme Q10, plasma membrane oxidase and growth control. *Mol Aspects Med* 1994;15:s1-11.
108. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007;37:31-37.
109. Di Lisa F, Canton M, Menabo R, Dodoni G, Bernardi P. Mitochondria and reperfusion injury. The role of permeability transition. *Basic Res Cardiol* 2003;98:235-241.
110. Papucci L, Schiavone N, Witort E, et al. Coenzyme q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property. *J Biol Chem* 2003;278:28220-8.
111. Muller C, Zimmer HG, Gross M, et al. Effects of ribose on cardiac adenine nucleotides in a donor model for heart transplantation. *Eur J Med Res* 1998;330:879-887.
112. Zimmer HG. The oxidative pentose phosphate pathway in the heart: regulation, physiological significance and clinical implications. *Basic Res Cardiol* 1992;87:3003-3116.
113. Teo KK, Yusuf S, Collins R, et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized trials. *BMJ* 1991;303:1499-1503.
114. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction results of the second leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992;339:1553-1558.
115. The magnesium in coronaries (MAGIC) trial investigators. early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the magnesium in coronaries (MAGIC) trial; a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1189-1196.
116. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685.
117. Beadle RM, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate utilization: a new therapeutic paradigm in cardiovascular disease. *Heart* 2010;96:824-830.
118. Herman HP, Pieske B, Schwarzmuller E, Keul J, Just H, Hasenfus G. Haemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure: an open study. *Lancet* 1999;353:1321-1323.