

Cambios en el metabolismo cardíaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (Parte I)

Roxana Carbó,* Verónica Guarner*

Resumen

El propósito de esta revisión es analizar las diferentes rutas metabólicas utilizadas por el corazón en momentos del desarrollo y situaciones como la hipoxia y la enfermedad, para tratar de comprenderlas y utilizarlas para restablecer las condiciones normales en células que se encuentran comprometidas durante un infarto.

Summary

CHANGES IN CARDIAC METABOLISM AND THEIR POSSIBLE USE IN THERAPEUTICS (PART I)

We describe different metabolic states of the heart, during developmental stages, hypoxia and illness, to understand and use them to try to re-establish the normal conditions.

(Arch Cardiol Mex 2003; 73:218-229).

Palabras clave: Metabolismo cardíaco. Hipoxia. Corazón en el desarrollo.

Key words: Cardiac metabolism. Hypoxia. Heart development.

Metabolismo cardíaco y sus cambios durante distintas condiciones

Introducción

Aunque el corazón adulto normalmente consume ácidos grasos para su metabolismo, durante el desarrollo y en la hipoxia, su metabolismo depende de glucosa. Este cambio puede ser una reminiscencia de la evolución, ya que se ha propuesto que el corazón fue primero dependiente de glucosa y posteriormente pasó a depender de los ácidos grasos. Durante la hipoxia y la isquemia, el cambio en el metabolismo hacia el consumo de carbohidratos

es una situación de emergencia que rescata la posibilidad de sacar adelante al metabolismo celular en una situación comprometida y pudiera representar la reversión hacia el patrón del metabolismo presente en los fetos y recién nacidos. A pesar de que tanto en los fetos y recién nacidos, así como algunas veces en los corazones adultos priva preferentemente el metabolismo anaerobio, sus condiciones son diferentes e inequiparables y sin embargo se puede tratar de compararlos para obtener un mejor conocimiento del metabolismo del miocardio, lo cual llevaría al diseño de mejores estrategias para preservar la estructura del miocardio y su función durante la hipoxia.¹

* Departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.)

Correspondencia: Roxana Carbó Zabala. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI Tlalpan 14080 México, D.F.). Tel: 01-5-573-29-11 ext. 1278, 1222. Fax: 01-5-573-09-26. E-mail: roxcarboz@yahoo.com; roxana.carbo@cardiologia.org.mx

Recibido: 29 de enero de 2002

Aceptado: 28 de marzo de 2003

Metabolismo cardíaco adulto

Los requerimientos metabólicos del corazón adulto son bastante similares entre las diferentes especies de mamíferos.² Experimentalmente se ha demostrado que el metabolismo del corazón adulto utiliza ácidos grasos preferentemente sobre los carbohidratos para la obtención de energía tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*^{3,4} y este tipo de sustrato es el responsable de más de la mitad del consumo de oxígeno.⁵ No obstante, en este órgano, existe una tasa mínima de oxidación de glucosa para alimentar el ciclo de ácido cítrico con piruvato que pasa a acetil CoA o a oxaloacetato. La utilización de carbohidratos y ácidos grasos está regulada por las tasas de consumo y producción de componentes de alta energía en el músculo cardíaco. En el corazón bien oxigenado cuando se incrementa su actividad, el consumo de ácidos grasos y/o de glucosa se acelera, aunque los ácidos grasos continúan siendo el principal sustrato oxidativo.

El metabolismo de ácidos grasos es el mayor productor de ATP en el corazón, esta vía, a pesar de que requiere aproximadamente 11% más oxígeno, produce una cantidad equivalente de ATP a la obtenida por la oxidación de glucosa con tres veces menos moléculas.⁶ La oxidación de ácidos grasos es la mayor fuente (60-90%) de acetil coenzima A en la mitocondria. Ésta puede provenir también de la transferencia de piruvato glucolítico. Esa acetil coenzima A entra al ciclo de ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs) donde es oxidada y utilizada para producir las coenzimas reducidas (nicotina-adenin-dinucleótido o NADH y flavin-adenin-dinucleótido o FADH₂) que se utilizan como cofactores enzimáticos para la cadena respiratoria o de transporte de electrones. En condiciones de oxigenación la cadena de transferencia de electrones saca de la mitocondria protones y fosforilar el ADP y, producir ATP y este proceso se llama fosforilación oxidativa. Cuando el oxígeno se encuentra presente para la fosforilación oxidativa, la ATPasa actúa como sitio de producción de ATP en las células animales. Se sabe que el 20% de todo el oxígeno consumido por cualquier tipo celular en los mamíferos es empleado en la fuga de protones de la mitocondria más que en la respiración mitocondrial y del 80% que sí está acoplado a la síntesis de ATP, el 25% se utiliza para la síntesis de proteínas, el 19% por la ATPasa de Na⁺/K⁺, el 5% por la ATPasa de Ca²⁺, el 3% por la ATPasa de actinomiosina y 7% para la producción de sustratos gluconeogénicos como el lactato, proceso que se lleva a cabo en el hígado.⁷

La presencia y sobre todo el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga inhiben el transporte de glucosa.⁴ La presencia de altos niveles de ácidos grasos inhibe el complejo de la piruvato deshidrogenasa y la tasa de oxidación de glucosa es menor de modo que la glucólisis que ocurre genera lactato en lugar de piruvato, produciendo la acidificación que se observa en la isquemia en la que además hay limitación del aporte de oxígeno.

El transporte de glucosa a través de la membrana de las células musculares se encuentra mediado por dos miembros de la familia de proteínas transportadoras de glucosa conocidas como Gluts, específicamente el GLUT 1 y el 4, estas moléculas no requieren de energía permitiendo el equilibrio de concentraciones de glucosa entre el exterior y el interior celular. Se conocen varios factores que incrementan el transporte de glucosa en el músculo cardíaco, como la actividad metabólica y funcional de la célula, cambios en la disponibilidad de sustratos, entre ellos los ácidos grasos, la presencia de insulina y el ejercicio.

La oxidación de glucosa se considera como la transformación total de la molécula de glucosa a CO₂ y H₂O generando un total de 38 moléculas de ATP. La glucólisis es una vía metabólica constitutiva vital y su ausencia no es compatible con la vida. Se la considera como la ruta metabólica que transforma la glucosa en piruvato en presencia de oxígeno con una ganancia neta de 2 moléculas de alta energía (ATP). Si este proceso ocurre en ausencia de oxígeno se genera lactato como producto final, con un rendimiento energético semejante. Esta vía tiene una función doble: degradar la glucosa para generar ATP y suministrar unidades de tres carbonos que se usarán en otros procesos metabólicos.⁸

La inhibición de la vía glucolítica puede ocurrir a nivel de diferentes enzimas como son: *hexocinasa*, *fosfofructocinasa*, *GAPDH*, *piruvato cinasa* que son citosólicas y de la *piruvato deshidrogenasa* que es mitocondrial. A continuación se especifican tanto las funciones como los procesos que las inhiben o estimulan.

La *hexocinasa*, es la enzima encargada de la fosforilación de la glucosa y cataliza el primer paso en la glucólisis. La reacción es esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas y en ella, la molécula neutra de glucosa se prepara para las etapas enzimáticas subsiguientes al fosforilarse por el ATP; se forma una molécula cargada

negativamente que ya no puede salirse otra vez al medio extracelular. En las células hay relativamente poca glucosa libre y la mayor parte de la glucosa intracelular existe en forma fosforilada o almacenada como glucógeno.⁹ La hexocinasa es regulada por un número de factores existentes en el músculo cardíaco, como son concentraciones de ATP, ADP, AMP, Pi y cationes divalentes.¹⁰ Sin embargo, la hexocinasa es inhibida por su propio producto de reacción, la glucosa-6-fosfato. Existen dos tipos de hexocinasa en el corazón, hexocinasa I y II, siendo la primera predominante en la etapa fetal y neonatal, y la segunda en los adultos.¹¹

Otra enzima glucolítica importante es la *fosfofructocinasa*. En realidad existen dos isoformas; la PFK1 que es responsable de la fosforilación de la fructosa-6-fosfato a fructosa 1-6 difosfato. Este es el punto crítico y de mayor control de la glucólisis, el cual está sujeto a una fuerte regulación metabólica, principalmente por los productos del ciclo del ácido cítrico. Esta enzima se ve estimulada por ADP, calcio, fructosa-2-6-difosfato y magnesio y se ve inhibida por el ATP, el citrato y por la acumulación de protones. Durante la oxigenación la sobreproducción de citrato y ATP produce un decremento en la tasa glucolítica y por ende disminución de un aporte de piruvato a la mitocondria. Niveles elevados de citrato significan que existen precursores biosintéticos en abundancia por lo que ya no hay que degradar. Durante la falta de oxígeno tanto el ATP como el citrato bajan y estimulan la glucólisis. La inhibición de la fosfofructocinasa causa un incremento en la concentración intracelular de glucosa-6-fosfato y de la fructosa-6-fosfato.¹¹ La PFK2 forma fructosa 2-6 difosfato a partir de fructosa 6 fosfato la cual activa a la PFK1 al aumentar su afinidad por la fructosa y disminuir el efecto inhibidor del ATP.¹²

La *gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)* es otra enzima en la vía a la cual se la considera un punto muy importante de regulación en el caso de la isquemia. Durante el ciclo catalítico, en presencia de oxígeno, la GADPH utiliza el NAD y se reduce a NADH, esta coenzima reducida se reoxida nuevamente a través de otros mecanismos que la pasan a la mitocondria. Durante la hipoxia, la deshidrogenasa láctica la usa para generar lactato y regenerar NAD que se vuelve a usar en la reacción de GADPH. Al aumentar la glucólisis, el NADH sigue aumentando e inhibe a la enzima, así como el lac-

tato y su producto de reacción que es el 1,3-difosfoglicerato. Tanto AMP, ADP y Pi estimulan su actividad.¹²

La *piruvato cinasa* es la enzima que cataliza la síntesis de piruvato al final de la glucólisis. Es activada por magnesio y manganeso, así como potasio, rubidio y cesio y es inhibida por el sodio y el litio. Está presente en el último paso de una secuencia metabólica, por lo que tiene un efecto regulatorio. En este punto se genera una segunda molécula de ATP que a su vez inhibe este paso, los efectos reguladores del ATP los ejerce sin importar para tal efecto su origen. Su acción es favorecida por la fructosa 1-6 difosfato.^{9,11}

El último punto en el que la glucólisis puede ser inhibida por los ácidos grasos es la conversión del piruvato a acetil-CoA, la cual se realiza en la mitocondria. La oxidación del piruvato a acetil-CoA es catalizada por el complejo de la *piruvato-deshidrogenasa*. Cuando se acelera el metabolismo del piruvato por la piruvato dehidrogenasa las células cardíacas se benefician, ya que menos piruvato se convierte en lactato, el cual acidifica el interior celular.¹³ La actividad de esta enzima es regulada por el nivel de ATP y de calcio. Cuando se elevan los niveles de ATP, que es el producto final del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa, el complejo piruvato-deshidrogenasa se inhibe haciendo más lenta la formación de acetil-CoA, y por lo tanto de ATP.^{9,11} También el hecho de que el metabolismo de ácidos grasos compita por sustratos como la acetil coenzima A, puede interferir con la glucólisis¹⁴ (Fig. 1).

Se ha observado, que la capacidad del corazón para generar tensión disminuye en ausencia de glucosa.¹⁵ Los miocitos cardíacos aislados también utilizan de preferencia ácidos grasos y lactato como combustible para obtener la energía metabólica,¹⁶ aunque pueden consumir glucosa en condiciones particulares.¹⁷

En el músculo cardíaco, así como el metabolismo de ácidos grasos inhibe la glucólisis, el metabolismo de carbohidratos disminuye la oxidación de ácidos grasos, inhibiendo a la carnitin-palmitoil transferasa (CPT-1), que transporta a los ácidos grasos al interior de la mitocondria. Los niveles elevados de acetil CoA producidos tanto, por la misma degradación de ácidos grasos (retroalimentación negativa), como los producidos por el metabolismo de carbohidratos (regulación) no atraviesan la membrana mitocondrial y para salir al citosol y participar en la biosíntesis de los ácidos grasos requieren de meca-

nismos de transporte. Uno de ellos es el de la acetil carnitina, donde la acetil CoA sale al citosol como acetil carnitina para aumentar los niveles de malonil CoA e inhibir a la CPT-1 y por lo tanto la

Tabla I. Balance energético del metabolismo de glucosa y ácidos grasos.

Sustrato	Vía metabólica	Localización	Producto energético
Glucosa	Glucólisis	Citosol	2 ATP
	Ciclo de Krebs	Mitochondria	2 ATP y 2GTP
	Fosforilación oxidativa	Mitochondria	32 ATP
Palmitato	β oxidación	Mitochondria	36 ATP
			129 ATP

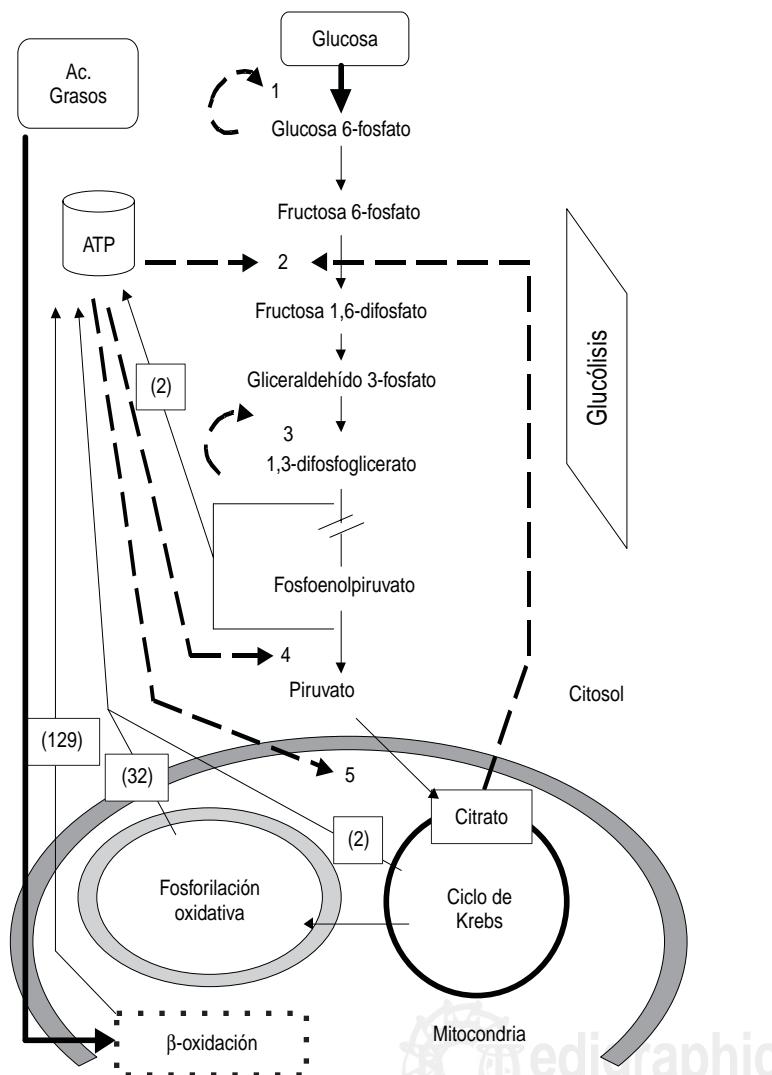


Fig. 1. Regulación de la vía glucolítica. Inhibiciones representadas por las líneas punteadas. (1) hexocinasa; (2) fosfofructocinasa; (3) gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GADPH); (4) piruvato cinasa; (5) piruvato deshidrogenasa. ATP = adenosin trifosfato. Los números entre paréntesis son los ATP producidos por cada vía.

entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación¹⁸ (Fig. 2). Esta vía es minoritaria ya que la mayor parte de la acetil CoA se convierte en citrato utilizando la citrato sintetasa, sale de la matriz mitocondrial a través del transportador de tricarboxilato y se reconvierte a acetil CoA mediante la actividad de la citrato liasa.

Cuando la carga energética es grande se inhiben considerablemente dos enzimas de la b oxidación. El NADH inhibe a la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y la acetil coenzima A a la tiolasa, que son las dos enzimas más importantes y recurrentes en la b-oxidación.¹⁰

En la *Tabla I* se muestra el balance energético del metabolismo de glucosa y ácidos grasos, en ella se puede observar que los ácidos grasos producen más cantidad de energía que los carbohidratos por una sola molécula de sustrato.

La eficiencia de conservación de energía en la oxidación de ácidos grasos en condiciones estándar es alrededor del 40%, un valor similar a los de la glucólisis, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa. El NADH y el FADH₂ se generan en las reacciones productoras de energía, para ser usadas en la cadena respiratoria, donde el NADH genera tres moléculas de ATP y el FADH₂ genera dos, mientras que el NADPH se consume en las reacciones biosintéticas (síntesis de ácidos grasos).¹⁰

Cambio en el metabolismo cardíaco durante la hipoxia y la isquemia

Hipoxia

El corazón es un órgano que responde a una deficiencia de flujo sanguíneo, aumentando su utilización energética.¹⁹ Es durante la hipoxia que el metabolismo cardíaco cambia de ser dependiente de ácidos grasos a carbohidratos para optimizar la obtención de energía. La oxidación de carbohidratos y ácidos grasos disminuye, mientras que la glucólisis para producir ATP aumenta y el glucógeno se convierten en la mayor fuente de ATP. El aporte de glucosa por sangre baja por la disminución o falta de flujo sanguíneo, así que la mayor parte de la glucosa para la glucólisis se origina del glucógeno intracelular. Esa disminución del flujo, a su vez, detiene la liberación de productos finales del metabolismo del corazón, provocando acumulación de lactato y protones, lo cual conlleva a la acidosis celular.⁶ Existen evidencias de que la función eléctrica y mecánica del corazón adulto, cuyo metabolismo depende de los lípidos se modifica por cambios en la concentración de glu-

cosa extracelular en condiciones de hipoxia.²⁰⁻²³ No sólo la vía glucolítica está relativamente subutilizada en los corazones de los mamíferos, sino el flujo a través de la glucólisis está restringido por el oxígeno. La aceleración de la glucólisis por la hipoxia es constante como la describió Pasteur, donde la presencia de oxígeno inhibía la fermentación por los microorganismos. De ahí se ha observado que existen varios factores que controlan la glucólisis durante la hipoxia.

- 1) *Control por nucleótidos de adenina*: El ATP se rompe a AMP y fosfato y ambos estimulan la actividad de la fosfofructocinasa y de la fosforilasa B, incrementando el metabolismo de carbohidratos.
- 2) *Control por hidrogeniones y NADH*: Durante la glucólisis se forman iones hidrógeno y el NADH y la utilización de éstos por vías mitocondriales

se ve inhibido por la hipoxia, cuando la conversión de piruvato a lactato utiliza protones y NADH. Durante una perfusión adecuada, casi todos los protones se difunden en el espacio extracelular, pero durante isquemia se acumulan y exceden el sistema de amortiguamiento intracelular afectando la actividad de la fosfofructocinasa. También inhiben la reoxidación mitocondrial de NADH su subsecuente salida al citosol por la lanzadera de malato-aspartato para poder ser utilizado por la reacción de la deshidrogenasa del 3-fosfoglicerolaldehído.

- 3) *Control por la disminución de la respiración por ácidos grasos*: La oxidación de los ácidos grasos puede inhibir la glucólisis durante el metabolismo oxidativo a nivel de la actividad de la fosfofructocinasa y este proceso acumula la citrato. Durante la hipoxia los ácidos grasos no pueden ser metabolizados para ceder

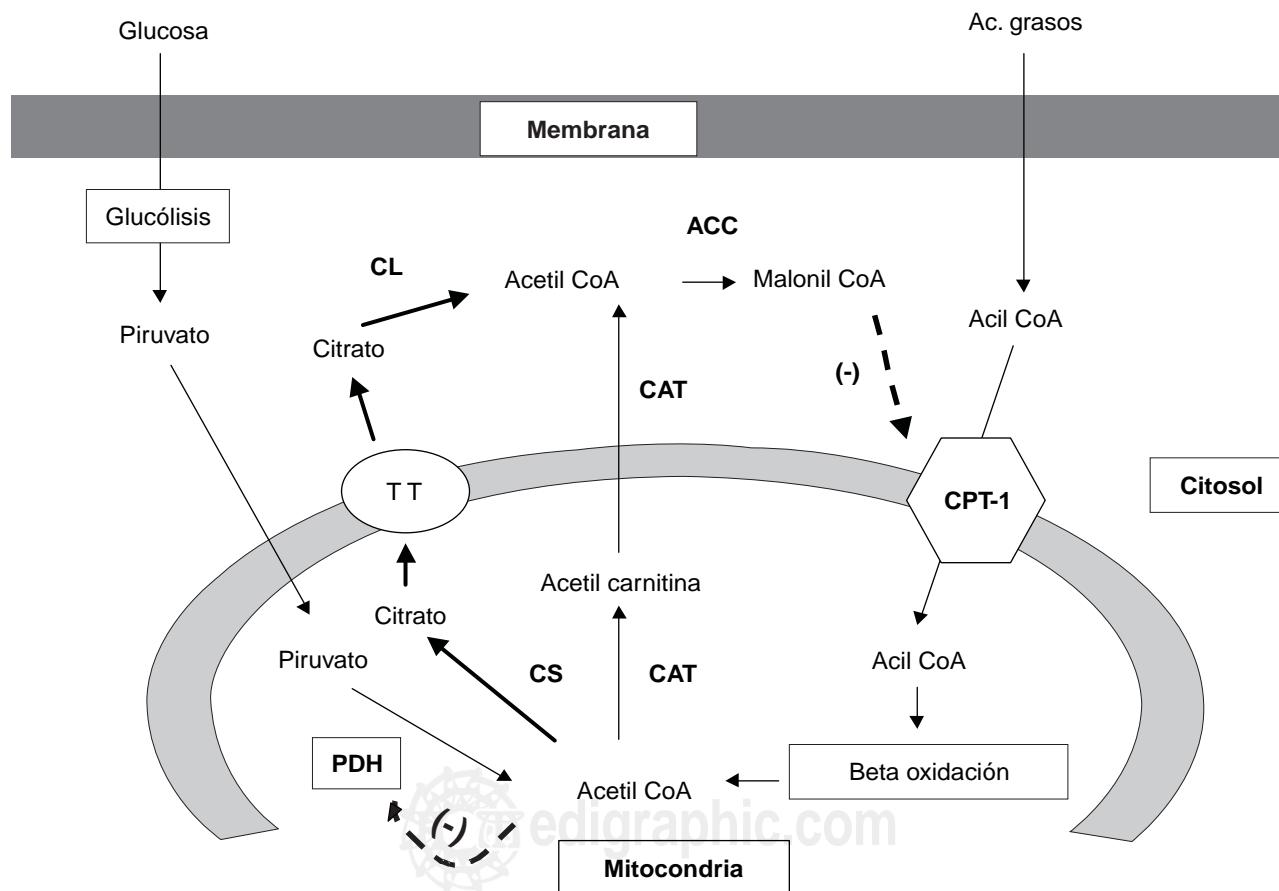


Fig. 2. Regulación de la oxidación de ácidos grasos y glucólisis. ACC = acetil CoA carboxilasa; CAT = carnitil acetil transferasa; CL = citrato liasa; CPT-1 = carnitil palmitoil transferasa 1; CS = citrato sintetasa; PDH = piruvato deshidrogenasa; TT = transportador de tricarboxilato. Inhibiciones representadas por las líneas punteadas.

citrato de modo que el flujo glucolítico no se inhibe. También cuando falta oxígeno como en la hipoxia, disminuye el ATP cualquiera que sea su origen y consecuentemente disminución de los procesos que lo utilizan. Disminuye la inhibición del transporte y fosforilación de glucosa y la actividad de la piruvato deshidrogenasa por el ATP producido por los ácidos grasos.¹⁴

En el corazón hipóxico también disminuye el consumo de oxígeno y las concentraciones de nucleótidos de adenosina y de potasio en las mitocondrias. La disminución en los procesos fosforilativos por estos cambios, reduce la actividad del ciclo de Krebs.²⁴ La capacidad fosforilante de la mitocondria cae dramáticamente bloqueando el transporte de electrones.²⁴ El daño mitocondrial es decisivo para determinar la reversibilidad del daño cardíaco. Las mitocondrias se ven encogidas, hay condensación de la matriz

y las crestas se ensanchan por el bloqueo de transporte de electrones. También se producen poros en la membrana interna, desorganización y transición de la permeabilidad mitocondrial que es producida por la fuga del citocromo C al citosol dando alteraciones como apoptosis y necrosis.²⁵ Se cree que es a nivel de la mitocondria donde se encuentra el mecanismo que le confiere la sensibilidad al oxígeno (sensor de la presión parcial de O₂). La hipoxia produce una inhibición reversible de la citocromo oxidasa y estos cambios en la cinética de la actividad de dicha enzima pudieran provocar alteraciones en el estado de óxido-reducción de la mitocondria confirmando así la sensibilidad al oxígeno.²⁶ La hipoxia también modifica la concentración intracelular de iones. Cuando bajan las reservas de ATP se bloquea la ATPasa de sodio-potasio y se empieza a acumular sodio en el interior lo que despolariza a la célula. Esto desvía el equilibrio de potasio haciendo que este ion salga de la cé-

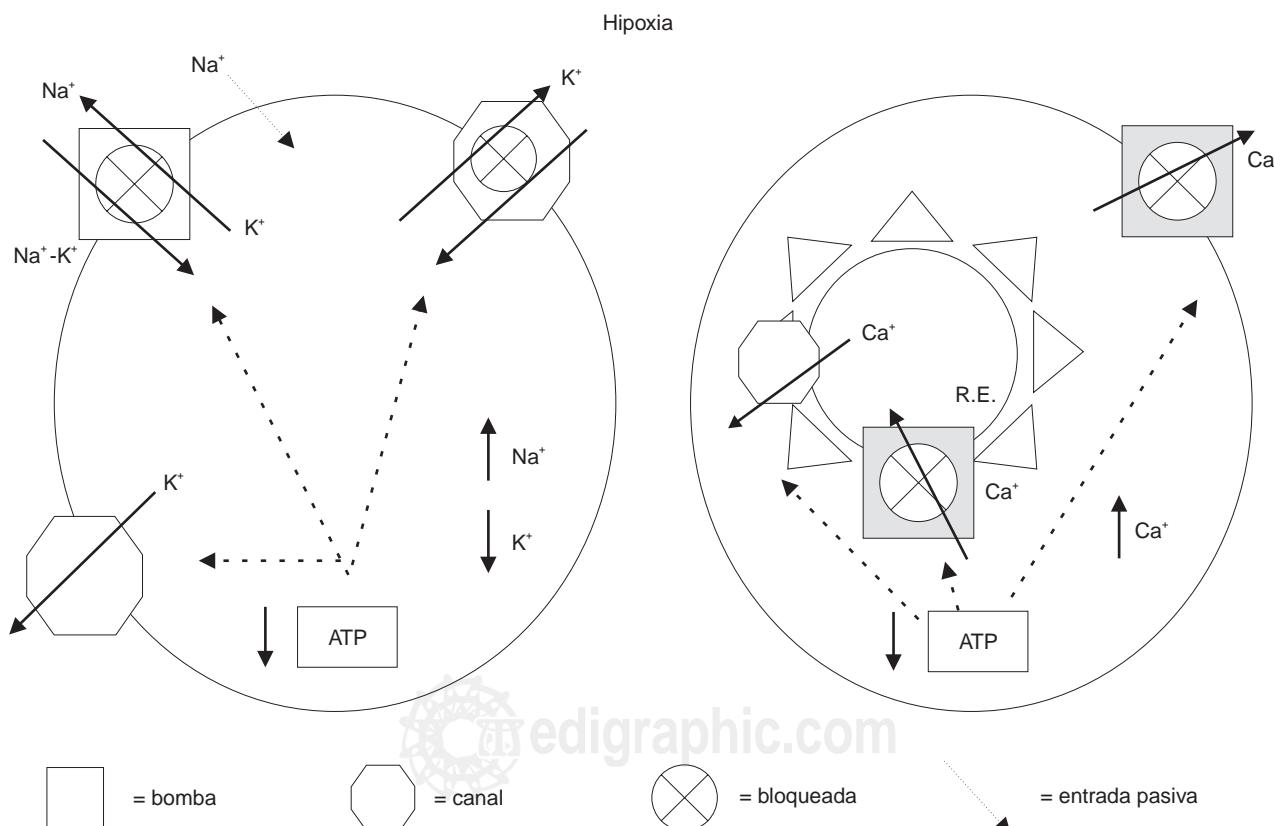


Fig. 3. Efecto de la hipoxia sobre el movimiento de los iones. ATP = adenosin trifosfato; Ca = calcio; K = potasio; Na = sodio; R.E. = retículo endoplásmico.

lula, repolarizándola en la misma proporción de la despolarización producida por el sodio, entonces hay pérdida de potasio.²⁷ A su vez los niveles bajos de ATP alteran la permeabilidad al potasio por los canales rectificadores entrantes de potasio sacando potasio y también se activan canales de potasio dependientes de ATP, que en condiciones normales están cerrados, por los que ahora sale más potasio.²⁸ También se ven afectadas las ATPasas de calcio de la membrana, no permitiendo la salida del calcio fuera de la célula, así como la del retículo endoplásmico, el cual recaptura el calcio del citosol a este organelo, subiendo los niveles de este ion dentro de la célula. En estas condiciones, como se contrae la célula, se empieza a acumular sodio y calcio, situación que lleva a la muerte celular²⁹ (Fig. 3). En el citoplasma se observa una reducción del glucógeno, fosfocreatinina y ATP, mientras que el fosfato y el lactato se incrementan causando acidosis. La hipoxia vacía el tejido cardíaco de sustancias receptoras de radicales libres permitiendo a estas moléculas degradar a los fosfolípidos de las membranas e incrementando su permeabilidad iónica al calcio, el cual se acumula en el citoplasma. Este calcio induce una despolarización diastólica y causa arritmias por oscilaciones postpotencial.²⁴ También junto con la bradicinina liberada por la misma hipoxia, generan el dolor durante el infarto.

El fenómeno denominado hibernación es una respuesta muy bien caracterizada durante la hipoxia crónica en el corazón de mamífero. Durante la hibernación, la llegada de oxígeno al miocardio disminuye, resultando en una disminución de la actividad contráctil y el consumo de oxígeno. Esta condición es reversible cuando el flujo sanguíneo se restituye, lo cual sugiere que esta anormalidad no es debida al daño celular. Se han medido los niveles de fosfatos inorgánicos y se ha observado que no están incrementados lo que apoya la idea de que esa disminución de la contracción no es debida a una reducción de las reservas de energía.²⁶ Un ejemplo de esta situación es cuando el corazón tiene alterada la función ventricular izquierda en reposo debido a la reducción del flujo sanguíneo y la respuesta constituye una adaptación exitosa y regulada a las circunstancias adversas. Se ha documentado que se presenta en pacientes con angina, ya sea estable o inestable, en infarto agudo del miocardio, en falla cardíaca, severa disfunción ventricular y anomalías de la arteria coronaria izquierda y pulmonar.³⁰ En pa-

cientes con angina pectoris estable, el consumo de ácidos grasos de la circulación coronaria está reducido en un 50% con respecto a los controles, en tanto que, la incorporación de glucosa y de lactato se eleva al doble.³¹

Otras respuestas de adaptación a la hipoxia incluyen alteraciones en la liberación de neurotransmisores, activación de canales iónicos y expresión de genes. Los mecanismos que sustentan dicha protección están gobernados por vías celulares que detectan el oxígeno o detectores de oxígeno, como ya se mencionó anteriormente y cuyos miembros incluyen: citocromos, la mitocondria y especies reactivas de oxígeno (ROS).⁷

El sensor universal a la hipoxia es una proteína *heme* que tiene embebida una subunidad con actividad de NADH oxidasa, la cual sufre un cambio alostérico volviéndose capaz de producir ROS. Los ROS actúan como moléculas de señalización en una cascada, que normalmente inhibe la activación del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) mediando la degradación de HIF-1 a subunidades en el proteosoma. Esta proteína HIF-1 es un factor transcripcional que normalmente está desactivado. Una disminución en la producción de ROS ocurre durante la hipoxia y conlleva a la activación de la HIF-1 formando un heterodímero, que es requerido para la producción de la expresión del gen que responde a la hipoxia. Otros autores sugieren que la mitocondria pierde su capacidad de actuar como detector de la hipoxia aumentando la producción de ROS, por disminución de DNA mitocondrial y la pérdida de capacidad para expresar el gen que responde a la hipoxia.⁷

Isquemia

Durante la isquemia, también se incrementa el consumo de glucosa relativo al de ácidos grasos libres, de manera similar a lo que describimos que ocurre durante la hipoxia. En la manera en que disminuye el flujo de oxígeno, la demanda celular de ATP permanece constante en la mayoría de las células y tejidos de los mamíferos, dejando un déficit energético que solamente se puede recuperar activando las fuentes de ATP de la vía anaerobia (Efecto Pasteur). Sin embargo, la producción de ATP por la vía anaerobia no puede sostener las demandas de energía ya preexistentes por más de unos pocos minutos (cerebro) o de horas (músculo), debido a la rápida utilización de los productos fermentables y la nociva acumulación de los productos finales

de esta vía.⁷ La mayor parte de la glucosa introducida a la célula es oxidada a bióxido de carbono en presencia de oxígeno. Cuando hay isquemia disminuye el oxígeno, se frena la oxidación de glucosa y el glucógeno se degrada para alimentar la glucólisis que en ausencia de oxígeno tiene como producto final el lactato. En la isquemia la glucosa es responsable de un porcentaje muy alto del consumo de oxígeno, el cual se encuentra reducido a 1/3 del normal.

Se ha propuesto que el flujo glucolítico durante la isquemia se inhibe a nivel de la GADPH por acumulación de los productos finales de dicha vía, especialmente lactato, protones y NADH. Es bien sabido y aceptado que las enzimas glucolíticas en isquemia son inhibidas por la acumulación de metabolitos por lo que el flujo también se inhibe. Sin embargo, en análisis posteriores de captación de glucosa en isquemia severa con flujo lento, no se presentaba esta situación, más bien la glucólisis puede verse limitada por la disponibilidad de sustrato, que a su vez es determinado por la concentración de glucosa arterial y la capacidad de captura por la membrana (insulina, disponibilidad de transportadores de glucosa). Algunas modulaciones por la inhibición de enzimas no se ven excluidas.^{32,33}

Los cambios en el metabolismo del tejido infartado ocurren porque la captura y metabolismo de ácidos grasos pasan a ser un método menos eficiente de generación de energía en ausencia de oxígeno. Además, en ausencia de oxígeno, el rompimiento de ácidos grasos genera la acil CoA, la cual se acumula e inhibe la transferencia de energía a ATP.³⁴ La ATP sintasa comienza a funcionar en sentido contrario bombeando protones fuera de la matriz de manera activa para mantener el potencial de membrana mitocondrial, por lo que durante la hipoxia e isquemia la mitocondria cambia de ser productora de ATP a ser una fuerte consumidora de ATP.⁷ Dos maneras en las que se puede inhibir la hidrólisis de ATP son: I) la reducción de la conductancia de protones de la mitocondria y II) la inhibición de la ATPasa. Al mismo tiempo que ocurren estos cambios en el metabolismo, la actividad contráctil de la zona isquémica se reduce abruptamente a un 50% de la normal, dando lugar a una discrepancia entre el aporte de energía y su demanda de sólo 1/6 de la generada por el metabolismo oxidativo normal. Este aporte energético puede ser suplido por el transporte a través de la membrana en presencia de insulina y una elevada concentración de

glucosa.¹⁴ Las lesiones durante la isquemia se acompañan por despolarización diastólica parcial debido a una disminución del potencial de reposo. Esto es consecuencia de una reducción en la eficiencia de la fosforilación oxidativa.²⁴ En el tejido postisquémico, la captura de glucosa continúa elevada debido a la resíntesis de glucógeno y a un flujo glucolítico incrementado.³⁵ Muchas de las alteraciones en el fenotipo de las células cardíacas isquémicas son similares a las de los cardiomioscitos fetales.³⁶

Cambios del metabolismo cardíaco durante la filogenia

Durante el desarrollo evolutivo del corazón se observa una tendencia a la mayor dependencia del metabolismo oxidativo, indicando que los músculos cardíacos más primitivos fueron menos dependientes de oxígeno. El desarrollo de la vía glucolítica, no ha aumentado, sino por el contrario, su flujo se ha visto restringido por el oxígeno.¹⁴ Ha habido además, un desarrollo de vías alternas a las vías glucolíticas como la del rompimiento de ácidos grasos.

La maquinaria más eficiente para el flujo de carbohidratos debió evolucionar y encontrarse en los corazones que dependían del metabolismo anaerobio y a lo mejor llegó a presentarse hasta en algunos vertebrados primitivos. Sin embargo, cuando se excedieron las necesidades de contractilidad y fuerza desarrollada por los corazones, éstos comenzaron a desarrollar otro tipo de metabolismo y expandieron su capacidad para obtener energía a partir de los ácidos grasos.³⁷ Obteniéndose la energía necesaria a través de la utilización de uno u otro sustrato para un metabolismo energético integrado. Esto ha permitido la adaptación de las diferentes especies a condiciones como son la privación de oxígeno.

Estos cambios evolutivos podrían explicar el por qué se sigue manteniendo la glucólisis anaerobia en los anfibios como la rana y se pierde en el mamífero.

El mecanismo de tolerancia al frío es la cualidad más simple y unificadora de animales en hibernación y mamíferos neonatales y la misma que asegura una mejor supervivencia en casos de limitaciones de oxígeno. Es una depresión regulada del metabolismo.⁷

Cuando se fuerza la supresión del metabolismo en animales sensibles al frío por períodos largos dan un efecto de falla metabólica. Sin embargo, en ciertos vertebrados inferiores, neonatos y ani-

males que bucean, la desestabilización inducida por hipoxia, parecida a la de los mamíferos adultos es muy lenta de desarrollar o no ocurre. Esto es resultado de adaptaciones en la disminución de la permeabilidad de la membrana, que dramáticamente reduce los costos energéticos en los balances iónicos de las ATPasas.⁷

Además, en muchos organismos actuales todavía el metabolismo del corazón es capaz de cambiar de dependiente de ácidos grasos a dependiente de carbohidratos en diferentes condiciones de hipoxia. Esto ocurre en algunos vertebrados que se sumergen en el agua como los peces pulmonados,³⁸ en las tortugas,³⁹ durante el vuelo y revoloteo de los colibríes⁴⁰ y las focas Weddell.⁴¹ El trabajo del corazón durante el buceo en las focas es mantenido por el metabolismo oxidativo y se sabe que el lactato es el sustrato preferido mientras sus concentraciones se mantienen por arriba de los valores normales. La disminución de glucosa y la acumulación de lactato en la sangre periférica se debe en gran parte a la hipoperfusión de otros órganos y tejidos. Dado que el músculo esquelético y la piel constituyen la mayor parte de la masa del animal y que su flujo de sangre se ve severamente reducido, su metabolismo pasa a depender de la glucólisis anaerobia y la glucosa plasmática disminuye en tanto que el lactato aumenta. Por lo tanto, el lactato generado de esta forma puede servir como fuente de carbono y energía para el miocardio de la foca.⁴¹ Los corazones de otros mamíferos como la rata también pueden consumir glucosa en condiciones de hipoxia.⁴²

Comparando la tolerancia a la falta de oxígeno a través de la líneas filogenéticas, se espera identificar los mecanismos de protección en contra de la hipoxia e isquemia que los animales tienen en común.

Cambios en el metabolismo cardíaco durante la ontogenia

Durante la ontogenia, el corazón fetal y neonato oxida la glucosa con mayor facilidad que el corazón adulto. En las etapas tempranas del desarrollo embrionario de la rata, la glucosa que es metabolizada por las células del corazón pasa la membrana plasmática por difusión simple y su transporte se encuentra limitado por la tasa de utilización de este carbohidrato que modifica el gradiente de concentración entre el exterior y el interior celular. Sin embargo, se ha visto que más tarde, la glucosa entra a las células musculares cardíacas por un proceso de difusión facilitada y

es en este momento en que el transporte comienza a ser regulado por una variedad de factores. Algunos de los cambios que ocurren en el músculo cardíaco en el desarrollo en embrión de pollo a los cinco días de edad sobre la captación de glucosa son independientes de insulina, mientras que en etapas más avanzadas de la gestación aparece el efecto de la insulina.⁴³ También se ha observado que cuando fetos de oveja en etapas avanzadas se sometían a hipoxia existía una inhibición de la secreción de insulina mediada por un mecanismo adrenérgico.⁴⁴ Por otro lado, los corazones fetales y neonatales, cuyo metabolismo depende de la glucosa, generan una mayor tensión y tienen mayor duración del potencial de acción cuando son perfundidos con soluciones que contengan concentraciones de glucosa similares a las presentes en la sangre fetal, que son menores que las de los adultos.⁴⁵

Durante el período perinatal, el metabolismo miocárdico cambia de un sistema basado en carbohidratos como fuente de energía con capacidad anaeróbica a un metabolismo aeróbico predominantemente, usando ácidos grasos libres como sustrato.^{1,14} La oxidación de glucosa por el corazón de rata recién nacida es mucho más activa que en el corazón de rata adulta.⁴⁶ La medición de las diferencias arteriovenosas de glucosa, lactato y oxígeno en cachorros de perro de 7-10 días de edad mostró que la glucosa consumida es capaz de cubrir todos los requerimientos metabólicos del corazón, demostrando además que en el período neonatal no hay extracción significativa de ácidos grasos libres de cadena larga, desde la circulación coronaria, acoplada a una gran extracción de glucosa.^{47,48} Por otro lado, la actividad enzimática en el corazón fetal y neonatal de cobayo tienen una alta capacidad glucolítica anaerobia de la cual decrece durante el desarrollo postnatal.⁴⁹ Además, la presencia de glucógeno abundante en el corazón fetal es otra indicación de la importancia de los carbohidratos como sustrato.⁵⁰

La sensibilidad a los ácidos grasos de los corazones para modificar la generación de tensión aumenta durante el desarrollo.⁵¹ Por otro lado, experimentos en mitocondrias de corazón fetal bovino mostraron que la velocidad de oxidación del ¹⁴C-palmitato es de solamente el 20% de la velocidad en el corazón adulto. Esta baja velocidad en la utilización de ácidos grasos se asocia a una baja actividad de la enzima carnitina-aciltransferasa, junto con una deficiencia en la concentración de carnitina.^{46,52,53}

Se ha encontrado además que la glucosa no es el único carbohidrato que es consumido en gran proporción por el corazón en desarrollo, sino que también se consume en algunas especies una gran cantidad de lactato. El cordero fetal es un consumidor neto de lactato. También se ha demostrado que la glucosa, lactato y piruvato responden en solamente una cuarta parte de las demandas de energía en el corazón de cordero recién nacidos.⁵³

Los miocitos aislados de células neonatales son menos sensibles a la hipoxia que los adultos. En miocitos cardíacos de embrión de pollo se deprime la demanda y utilización de ATP durante la hipoxia. Esto se debe a una inhibición irreversible de la citocromo C oxidasa.⁵⁴ Los ácidos grasos que disminuyen parcialmente el consumo de glucosa por miocitos neonatales en oxigenación, no lo modifican en condiciones de hipoxia.⁵¹

La mayor dependencia de los carbohidratos por el corazón en desarrollo no ha podido ser demostrada en todas las especies, siendo el cerdo fetal la excepción. Trabajando con preparaciones de corazones aislados de cerdos neonatos de ocho horas a doce días, se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena larga (palmitato), son fácilmente captados y oxidados.⁵⁵ La tasa promedio de oxidación de este sustrato para los corazones neonatales de seis a doce días encontrada en este estudio es similar a la reportada por otros investigadores en corazón adulto.⁵⁶ Sin embargo, la tasa de oxidación para los corazones neonatales de 24 horas a tres días fue esencialmente idéntica y representa entre el 61-67% de los corazones del primer grupo (6-12 días). Cuando se ha estudiado homogenados de corazones neonatales de la misma especie, no se ha encontrado diferencia significativa en las tasas de produc-

ción de $^{14}\text{CO}_2$ desde el ^{14}C -palmitato en preparaciones de corazón neonatal de cero a siete días, promediando aproximadamente el 67% de las encontradas en corazones de catorce días de vida postnatal.⁵⁷ Se sabe que los niveles tisulares de carnitina en el corazón de cerdo recién nacido son similares a las del adulto, y que la actividad de carnitina-acil-transferasa en homogenados de corazón neonatal de cerdo no cambia apreciablemente con la edad, pudiendo ser ésta la causa de que los corazones sean capaces de oxidar los ácidos grasos.^{58,59} Por otro lado, la oxidación del lactato inhibe el consumo de ácidos grasos. También la utilización de palmitato por corazones de cerdo recién nacido se reduce cuando el lactato se incluye en la perfusión.⁶⁰

Comentario

El metabolismo aerobio del corazón ha sido favorecido durante la evolución al aumentar los requerimientos de fuerza para bombear la sangre al organismo dando como consecuencia que la vía glucolítica deje de ser primordial.²⁷ Estos cambios ocurrieron como respuesta a las modificaciones en las necesidades de los organismos, los cuales se adaptaron a la vida terrestre y a una atmósfera que pasó de ser reductora a oxidativa. Se observa que los procesos de regulación metabólica se vuelven más complejos. Inicialmente se utiliza la vía glucolítica, producida por un proceso de difusión facilitada y posteriormente aparece la utilización de otro sustrato y se convierte en un proceso altamente regulado³⁰ por la presencia del metabolismo alterno, que modula al que se encuentra activo.⁴ Sin embargo, este proceso tan específico es reversible y las células no han olvidado la información para poder regresar a ser parcialmente anaerobias durante condiciones de emergencia.

Referencias

1. TRIPP ME: *Developmental cardiac metabolism in health and disease*. Pediatr Cardiol 1989; 10: 150-158.
2. BATTAGLIA FC, MESCHIA G: *An Introduction to fetal physiology*. New York: Academic Press, 1986.
3. NEELY JR, ROVETTO MJ, ORAM JF: *Myocardial utilization of carbohydrate and lipids*. Prog Cardiovasc Dis 1972; 15: 289-329.
4. NEELY JR, MORGAN HE: *Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle*. Annu Rev Physiol 1974; 36: 413-459.
5. BING RJ: *Cardiac metabolism*. Physiol Rev 1965; 45: 171-213.
6. LOPASCHUK GD, STANLEY WC: *Manipulation of energy metabolism in the heart*. Science and Med 1997; 6: 43-51.
7. BOUTILIER RG: *Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia*. J Exp Biol 2001; 204: 3171-3181.
8. STRYER L: *Bioquímica*. 3^a Edición. Barcelona. Reverté, 1990; 2: 355-475.
9. LEHINGER LA: *Bioquímica*. 2^a Edición. Barcelona. Omega, 1982: 427-452.

10. ENGLAND PJ, RANDLE PJ: *Effectors of rat-heart hexokinases and the control of rates of glucose phosphorylation in the perfused rat heart*. Biochem J 1967; 105: 907-920.
11. DEPRE C, VANOVERSCHELDE JLJ, TAEGTMAYER H: *Glucose for the heart*. Circulation 1999; 99: 578-588.
12. KING LM, OPIE LH: *Glucose and glycogen utilisation in myocardial ischemia-Changes in metabolism and consequences for the myocytes*. Mol Cell Biochem 1998; 180: 3-26.
13. CALVANI M, REDA E, ARRIGONI-MARTELLI E: *Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions*. Basic Res Cardiol 2000; 95: 75-83.
14. OPIE LH: *Substrate utilization and glycolysis in the heart*. Cardiology (1971/72); 56: 2-21.
15. ELBRINK J, BIHLER I: *Membrane transport: its relation to cellular metabolic rates*. Science 1975; 188: 1177-1184.
16. LIU MS, SPITZER JJ: *Oxidation of palmitate and lactate by beating myocytes isolated from adult dog hearts*. J Molec Cell Cardiol 1978; 10: 415-426.
17. KAO RL, CHRISTMAN EW, LUH SL, KRAUHS JM, TYERS GFO, WILLIAMS EH: *The effects of insulin and anoxia in the metabolism of isolated mature rat cardiac myocytes*. Arch Biochem Biophys 1980; 203: 587-590.
18. STANLEY WC, LOPASCHUK GD, HALL JL, MCCORMACK JG: *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions*. Cardiovasc Res 1997; 33: 243-257.
19. GUYTON AC, HALL JE: *Tratado de Fisiología Médica*. México. Editorial Interamericana, Mc Graw Hill, Novena Edición 1997.
20. MACLEOD TF, PRASAD K: *Influence of glucose on the transmembrane action potential of papillary muscle*. J Gen Physiol 1972; 53: 792-815.
21. HOERTER J: *Changes in the sensitivity to hypoxia and glucose deprivation in the isolated perfused rabbit heart during perinatal development*. Pfleugers Arch 1976; 363: 1-6.
22. MCDONALD TF, MACLEOD DP: *Effects of manganese, glucose and isoprenaline on the axon potential of anoxic ventricular muscle*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1972; 275: 169-181.
23. GENNSER G: *Influence of hypoxia and glucose on the contractility of papillary muscles from adult and neonatal rabbits*. Biol Neonate 1972; 21: 90-106.
24. DE MICHELI A: *Trayectoria de la electrovectocardiografía mexicana*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 259-266.
25. 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 2000; 97(6): 2826-2831.
26. BUDINGER GRS, DURANTEAU J, CHANDEL NS, SCHUMACKER PT: *Hibernation during hypoxia in cardiomyocytes. Role of mitochondria as the O₂ sensor*. J Biol Chem 1998; 273(6): 3320-3326.
27. KAMEYAMA M, KAKEI M, SATO R, SHIBASAKI T, MATSUDA H, IRISAWA H: *Intracellular Na⁺ activates a K⁺ channel in mammalian cardiac cells*. Nature 1989; 309: 354-356.
28. SHIMONI Y, LIGHT PE, FRENCH RJ: *Altered ATP sensitivity of ATP-dependent K⁺ channels in diabetic rat hearts*. Am J Physiol 1998; 275 (Endocrinol Metab 38): E568-E576.
29. IRISAWA H, KOKUBUN S: *Modulation by intracellular ATP and cyclic AMP of the slow inward currents isolated single ventricular cells of the guinea-pig*. J Physiol 1983; 338: 321-337.
30. SHAHBUDIN H, RAHIMTOOLA MB: *Concept and evaluation of hibernating myocardium*. Ann Rev Med 1999; 50: 75-86.
31. THOMASSEN A, BAGGER JP, NIELSON TT, HENNINGSEN P: *Altered global substrate preference at rest and during pacing in coronary artery disease with stable angina pectoris*. Am J Cardiol 1988; 62: 686-693.
32. NEELY JR, ROVETTO MJ, WHITMER JT, MORGAN HE: *Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working heart*. Am J Physiol 1973; 225: 651-658.
33. ROVETTO MJ, LAMBERTON WF, NEELY JR: *Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts*. Circ Res 1975; 37: 742-751.
34. OPIE LH, OWEN P: *Effect of glucose-insulin-potassium infusions as arteriovenous differences of glucose and of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction*. Am J Cardiol 1976; 38: 310-321.
35. CAMICI P, ARAUJO LI, SPINKS T, LAMMERTSMA A, KASKI JC, SHEA MJ, ET AL: *Increased uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina*. Circulation 1986; 74: 81-88.
36. VANOVERSCHELDE JL, WIJNS W, BORGERS M, HENDRICKS G, DEPRÉ C, FLAMENG W, MELIN JA: *Chronic myocardial hibernation in humans*. Circulation 1997; 95: 1961-1971.
37. DRIEDZIC WR, SIDELL BD, STOWE D, BRANSCOME R: *Matching of vertebrate cardiac energy demand to energy metabolism*. Am J Physiol 1987; 252: R930-R937.
38. DUNN JF, HOCHACHKA PW, DAVIDSON W, GUPPIE M: *Metabolic adjustments to diving and recovery in the African lungfish*. Am J Physiol 1983; 245: R651-R657.
39. KELLY DA, STOREY KB: *Organ-specific control of glycolysis in anoxic turtles*. Am J Physiol 1988; 255: R774-R779.
40. SUAREZ RK, BROWN GS, HOCHACHKA PW: *Metabolic sources of energy for hummingbird flight*. Am J Physiol 1986; 251: R537-R542.
41. MURPHY B, ZAPOL WM, HOCHACHKA PW: *Metabolic activities of heart, lung and brain during diving and recovery in the Weddell seal*. J Appl Physiol 1980; 48: 596-605.

42. BING OHL, BROOKS WW, INAMDAR AN, MESSER JV: *Tolerance of isolated heart muscle to hypoxia: turtle vs rat*. Am J Physiol 1972; 223: 1481-1485.
43. FOA PP, MELLI M, BERGER CK, BILLINGER D, GUIDOTTI GG: *Action of insulin on chick embryo heart*. Fed Proc 1965; 24: 1046-1050.
44. JACKSON BT, PIASECKI GJ, COHN HE, COHEN WR: *Control of fetal insulin secretion*. Am J Physiol 2000; APSttracts 7: 0350R.
45. GUARNER V, HERNÁNDEZ EH, MORENO SJ, HUERTO R, GOROSTIZA P, VALENZUELA F: *Regulation by glucose availability of tension development and electrical activity in fetal and neonatal rat hearts*. Biol Neonate 1994; 66: 221-229.
46. WITLES B, BRESSLER R: *Lipid metabolism in the newborn heart*. J Clin Invest 1965; 44: 1639-1646.
47. BREUER E, BARTA E, PAPPOVA E, ZLATOS L: *Developmental changes of myocardial metabolism. I. Peculiarities of cardiac carbohydrate metabolism in the early post-natal period in dogs*. Biol Neonate 1967; 11: 367-377.
48. BREUER E, BARTA E, ZLATOS L, PAPPOVA E: *Developmental changes of myocardial metabolism. II. Myocardial metabolism of fatty acids in the early postnatal period in dogs*. Biol Neonate 1968; 12: 54-64.
49. BARRIE SE, HARRIS P: *Myocardial enzyme activities in guinea pigs during development*. Am J Physiol 1977; 233: H707-H710.
50. GUARNER V, ALVAREZ-BYLLA R: *Developmental changes in blood glucose and tissue carbohydrates in the fetal rat: Effects of insulin and adrenaline*. Apptla 1992; 42: 51-59.
51. GUARNER V, CONTRERAS K, CARBÓ R: *Effect of glucose acid availability on neonatal and adult heart contractility*. Biol Neonate 2002; 82: 39-45.
52. WARSHAW JB, TERRY ML: *Cellular energy metabolism during fetal development. II. Fatty acid oxidation by the developing heart*. J Cell Biol 1970; 44: 354-360.
53. FISHER DJ, HEYMANN MA, RUDOLPH AM: *Myocardial oxygen and carbohydrate consumption in fetal lambs in uterus and in adult sheep*. Am J Physiol 1980; 238(Heart Circ Physiol 7): H399-H405.
54. BUDINGER GR, CHANDEL N, SHAO ZH, LI CQ, MELMED A, BECKER LB, SCHUMACKER PT: *Cellular energy utilization and supply during hypoxia in embryonic cardiac myocytes*. Am J Physiol 1996; 270(1Pt 1): L44-53.
55. ASCUITTO RJ, ROSS-ASCUITTO NT, CHEN V, DOWNING SE: *Ventricular function and fatty acid metabolism in neonatal piglet heart*. Am J Physiol 1989; 256(Heart Circ Physiol 25): H9-H15.
56. LIEDTKE AJ, DEMAISON L, EGGLESTON AM, COHEN LM, NELLIS SH: *Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium*. Circ Res 1988; 62: 535-542.
57. MERSMANN HJ, PHINNEY G: *In vitro fatty acid oxidation in liver and heart from neonatal swine*. Comp Biochem Physiol B Comp Biochem 1973; 44: 219-223.
58. WERNER JC, WHITMAN V, VARY TC, FRIPP RR, MUSSELMANN J, SCHULER HG: *Fatty acid utilization in isolated, working newborn pig hearts*. Am J Physiol 1983; 244 (Endocrinol Metab 7): E19-E23.
59. WOLFE RG, MAXWELL CV, NELSON EC: *Effect of age and dietary fat level on fatty acid oxidation in the neonatal pig*. J Nutr 1978; 108: 1621-1634.
60. WERNER JC, SICARD RE: *Lactate metabolism in isolated, perfused fetal and newborn pig hearts*. Pediatr Res 1987; 22(5): 552-556.