

# METABOLISMO CARDÍACO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

## CARDIAC METABOLISM IN HEART FAILURE

ROBERTO JOSUÉ SÁNCHEZ<sup>1</sup>, MARCOS TRINAJSTIC<sup>2</sup>, BELÉN BARRIONUEVO<sup>3</sup>, FLORENCIA GANDÍA<sup>1</sup>, MARÍA DE LOS ÁNGELES VEGA<sup>1</sup>, PABLO DELUCA<sup>1</sup>, MARIANA AGUADO<sup>1</sup>, MATÍAS GÓMEZ<sup>1</sup>, GABRIEL CABRERA<sup>1</sup>, RODRIGO GIMÉNEZ<sup>1</sup>

### RESUMEN

El corazón tiene una alta tasa de producción y renovación de ATP proveniente de diferentes sustratos: principalmente ácidos grasos, y en menor medida, glucosa y vías accesorias del metabolismo, que se requiere para mantener su trabajo mecánico continuo. Por tanto, las perturbaciones en los procesos de generación de ATP pueden afectar directamente a la función contráctil. El metabolismo cardíaco en la insuficiencia cardíaca conlleva alteraciones metabólicas llamadas remodelación metabólica, que van desde cambios en el uso de estos sustratos hasta disfunción mitocondrial, que finalmente resultan en deficiencia de ATP, aumento del stress oxidativo y finalmente remodelado estructural, llevando así a disfunción diastólica y sistólica. Sin embargo, la depleción de ATP no es la única consecuencia relevante del remodelado metabólico durante la IC. Las vías metabólicas controlan procesos esenciales como el crecimiento y la regeneración celular. Así, las alteraciones en el metabolismo cardíaco también pueden afectar la progresión a IC por mecanismos más allá del suministro de ATP. En consecuencia, modular el metabolismo cardíaco en la IC puede tener una relevancia terapéutica significativa.

**Palabras clave:** metabolismo cardíaco, insuficiencia cardíaca.

### ABSTRACT

The heart has a high rate of production and renewal of ATP coming from different substrates: mainly fatty acids and, to a lesser extent, glucose and accessory pathways of metabolism, which is required to maintain its continuous mechanical work. Therefore, alterations in ATP generation processes can directly affect contractile function. Cardiac metabolism in heart failure involves metabolic disturbances called metabolic remodeling, ranging from changes in the use of these substrates to mitochondrial dysfunction, ultimately resulting in ATP deficiency, increased oxidative stress, and finally structural remodeling, leading to both diastolic and systolic dysfunction. However, ATP depletion is not the only relevant consequence of metabolic remodeling during HF. Metabolic pathways control essential processes such as cell growth and regeneration. Thus, alterations in cardiac metabolism can also affect progression to HF by mechanisms beyond the supply of ATP. Consequently, modulating cardiac metabolism in HF may have significant therapeutic relevance.

**Keywords:** cardiac metabolism, heart failure.

REVISTA CONAREC 2021;36(161):226-231 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2021161/0226-0231](https://doi.org/10.32407/RCON/2021161/0226-0231)

### ABREVIATURAS

ACoA: Acilcoenzima A  
 CPT: carnitina palmitoiltransferasa  
 FADH: dinucleótido de flavina y adenina  
 G6P: glucosa 6-fosfato  
 AK: adenilato quinasa  
 RRE: receptor relacionado con el estrógeno  
 COA-1: Cactivator-1  
 SUP: sistema ubiquitina-proteasoma

### INTRODUCCIÓN.

El metabolismo del sustrato energético transfiere la energía de los enlaces químicos de estos a adenosín trifosfato (ATP), que es el

precursor inmediato para la conversión a energía mecánica. Como se mencionó previamente, el músculo cardíaco puede obtener energía a partir de la oxidación de una variedad de vías metabólicas, incluyendo glucosa, lactato y especialmente ácidos grasos de cadena larga. Debido a que el corazón puede almacenar solo una pequeña cantidad de energía, se deduce que el suministro y la demanda de estos sustratos están finamente regulados y necesitan estar en equilibrio. Una característica del corazón en insuficiencia cardíaca es una pérdida progresiva de ATP. Dado que el ATP es esencial para todos los procesos metabólicos y la viabilidad celular, una disminución en el suministro de energía o alteración de la regulación de las distintas vías metabólicas resulta en una disminución de la función contráctil.

Hay 2 puntos principales que deben considerarse en las alteraciones metabólicas en la insuficiencia cardíaca (IC). Primero, los fenotipos metabólicos y sus mecanismos difieren entre la insuficiencia cardíaca de diferentes patogenias. En segundo lugar, debido a que la progresión a la insuficiencia cardíaca a menudo es larga y compleja, el momento de evaluación (es decir, hipertrofia compensada con o sin disfunción diastólica *versus* disfunción sistólica manifiesta) influye en las adaptaciones metabólicas que se observan.

En esta revisión, nos centramos principalmente en las adaptaciones metabólicas en la insuficiencia cardíaca crónica. Pero para comprender las alteraciones metabólicas en la insuficiencia cardíaca, primero es necesaria una descripción general de los procesos metabólicos básicos en el corazón sano.

1. Residente de Cardiología.  
 2. Médico staff de Unidad coronaria.  
 3. Jefa de residentes.

Hospital Lagomaggiore, Mendoza.

✉ **Correspondencia:** Roberto Josué Sánchez. Alpatocal 1675, M5502BHI Mendoza, Argentina. [robertojsanchez88@gmail.com](mailto:robertojsanchez88@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/09/2021 | Aceptado: 10/10/2021

## UTILIZACIÓN DEL SUSTRATO EN IC

### 2.1. ÁCIDOS GRASOS

En la insuficiencia cardíaca se ve reducida la utilización de ácidos grasos (AG) cardíacos. La absorción de estos lípidos de cadena larga se reduce en este síndrome y esto se debe a una reducción en la expresión de ARNm, proteínas de los transportadores de AG, proliferador de peroxisomas (PPARA) y la alteración de carnitina palmitoiltransferasa; desde las primeras etapas de la hipertrofia ventricular izquierda hasta cuando la disfunción sistólica está presente (**Figura 1**).

Fármacos como la trimetazidina inhibe la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos mediante el bloqueo de la cadena larga 3-cetoacil-CoA tiasa, lo que aumenta la oxidación de la glucosa, y como consecuencia impide la disminución de la concentración intracelular de ATP. De este modo, garantiza el funcionamiento de las bombas iónicas y de los flujos transmembrana sodio-potasio y mantiene la homeostasis celular. La energía obtenida durante la oxidación de glucosa requiere menos consumo de oxígeno que en el proceso de  $\beta$ -oxidación. La potenciación de la oxidación de la glucosa optimiza los procesos energéticos celulares, manteniendo así el metabolismo energético adecuado durante la isquemia.

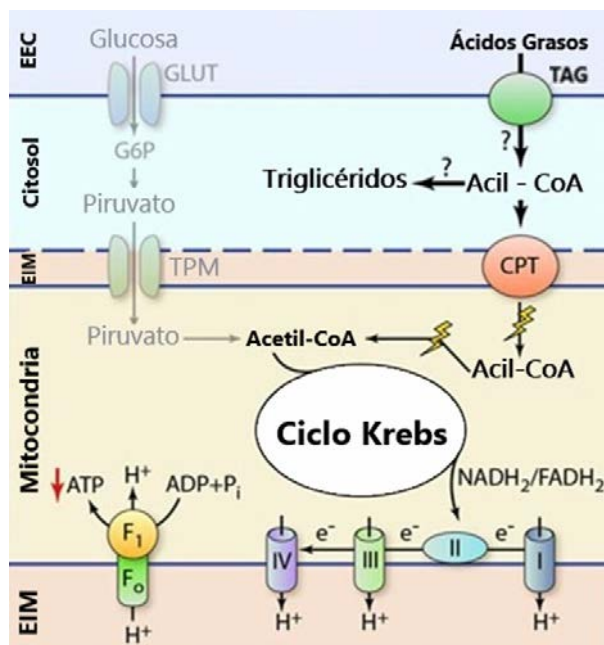
El propionil-L-carnitina puede redistribuir los niveles de carnitina entre el citosol y las mitocondrias y mejorar la oxidación de los ácidos grasos en la insuficiencia cardíaca.

La metformina aumenta la actividad de la proteína quinasa dependiente de adenosín monofosfato (AMPK), que conduce a una estimulación de la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo con la consiguiente reducción de la lipogénesis y la gluconeogénesis.

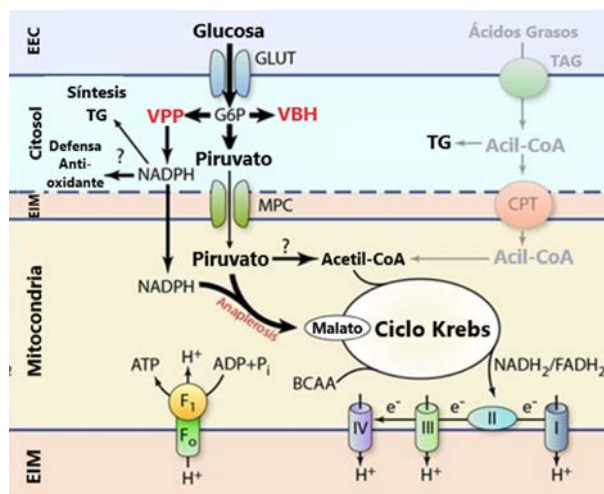
### 2.2. GLUCOSA

El aumento del suministro y uso de glucosa en el contexto de la demanda crónica de ATP es importante porque el aumento de la glucólisis podría compensar, al menos parcialmente, la disminución de la síntesis de ATP por otras vías (**Figura 2**). Se cree que el uso de glucosa en etapas tempranas de la enfermedad es mayor que cuando ya existe disfunción sistólica. La alteración de la oxidación de la glucosa es paralela a la disfunción sistólica y podría atribuirse en parte a la disfunción mitocondrial, a la reducción de la expresión de genes involucrados en la glucólisis y la oxidación de la glucosa, y a la disminución del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH)<sup>4</sup>. La ranolazina aumentaría la actividad de piruvato deshidrogenasa e inhibe parcialmente la oxidación de los ácidos grasos; por lo tanto, aumentan la oxidación de la glucosa.

El aumento en la captación de glucosa se explica por una mayor expresión del transportador de glucosa 1 (GLUT); la expresión del transportador GLUT4 disminuye o permanece igual. Un mecanismo que explica el aumento de la captación de glucosa y su uso en el miocardio hipertrofiado está relacionado con la mayor demanda de más ATP. En la hipertrofia crónica, las disminuciones de fosfocreatina (PCr) sin una caída concomitante en creatina quinasa (Cr) total conducen a aumentos en adenosín difosfato (ADP, AMP y P). El aumento de AMP activa la AMPK. La AMPK activa proteínas en las rutas de síntesis de ATP y disminuye la actividad de las proteínas en vías que consumen



**Figura 1.** Alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos en insuficiencia cardíaca. Las líneas en negrita indican las vías que están activadas. Las líneas finas representan las vías disminuidas. Los signos de interrogación implican cambios desconocidos. La oxidación del ácido graso se ve afectada en la hipertrofia cardíaca, lo que conduce a una producción reducida de ATP. CoA: coenzima A. CPT: carnitina palmitoiltransferasa. TAG: transportador de ácidos grasos. G6P: glucosa 6-fosfato. GLUT: transportador de glucosa. EIM: espacio intermembrana mitocondrial. Ilustración: Ben Smith.<sup>3</sup>



**Figura 2.** Alteraciones en el metabolismo de la glucosa y anaplerosis en insuficiencia cardíaca. Las líneas en negrita indican las vías que están activadas. Las líneas finas representan las vías disminuidas. BCAA: aminoácido de cadena ramificada. CoA: coenzima A. CPT: carnitina palmitoiltransferasa. TAG: transportador de ácidos grasos. G6P: glucosa 6-fosfato. GLUT: transportador de glucosa. VBH: vía biosintética de hexosamina. EIM: espacio intermembrana mitocondrial. VPP o VPF: vía de las pentosas fosfato. TG: triglicéridos. Ilustración: Ben Smith.<sup>3</sup>

ATP (conservando ATP). Algunas de las proteínas activadas por AMPK son los GLUT1 y la enzima fosfofructoquinasa-2 (PFK-2), lo que lleva a la producción de fructosa-2,6-P, un potente activador alostérico de la proteína limitante de la velocidad para la glucólisis y enzima fosfofructoquinasa (PFK). Esto sugiere que el aumento de la demanda de ATP (manifestado como disminución de PCr) en el corazón hipertrofiado estimula un aumento en el flujo glucolítico por varios me-

canismos coordinados: aumento del transporte de glucosa (aumentando el suministro de sustrato) y activación de PFK tanto a través de procesos dependientes de AMPK como a través del control clásico de sustrato<sup>1</sup>.

Sin embargo, es poco probable que AMPK permanezca activado en el miocardio insuficiente por dos razones. Primero, la [AMP] citosólico disminuye en el miocardio disfuncional. En segundo lugar, se sabe que la activación de AMPK estimula la translocación de los transportadores de AG al sarcolema y promueve el uso de AG para la síntesis de ATP; sin embargo, se ha demostrado que la absorción y la oxidación de AG disminuyen en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>.

### 2.3. VÍA DE LA PENTOSA FOSFATO

La regulación del entorno celular redox está estrechamente vinculada al metabolismo a través de la VPF como una fuente importante de NADPH (**Figura 2**). Este último compuesto es necesario para la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) citosólicas, que, a niveles bajos, están involucradas en la señalización de proliferación. Por el contrario, dinucleótido de nicotinamida y amida (NADPH) también mantiene el conjunto de antioxidantes reducidos, como el glutatión, que son defensas cruciales contra el estrés oxidativo. Por lo tanto, la vía pentosa fosfato (VPF) puede jugar un doble papel en la regulación de la homeostasis redox<sup>5</sup>.

### 2.4. VÍA BIOSINTÉTICA DE HEXOSAMINA

La vía VBH, que está relacionada con el metabolismo de la glucosa, los AG y los aminoácidos, se ha implicado en varios modelos de enfermedad cardíaca. La VBH se induce en la miocardiopatía diabética, lo que puede provocar un aumento de la apoptosis, disfunción mitocondrial y un deterioro del ciclo del Ca<sup>2+</sup>.

En las células endoteliales, el aumento del flujo a través de la VBH se ha atribuido a la sobreproducción de superóxido mitocondrial. Considerando que la formación de ERO mitocondriales aumenta en la hipertrofia cardíaca, las ERO mitocondriales podrían representar un mecanismo potencial para la activación de la hipertensión arterial en el corazón<sup>6</sup>.

En estudios de hipertrofia de cardiomiocitos, se encontró que el aumento del flujo a través de la vía biosintética de la hexosamina (VBH) y oxidación de acetil-glucosamina son los responsables del crecimiento hipertrófico a través de la activación del factor nuclear de las células T activados. Este hallazgo es muy relevante porque indica que la inducción de la VBH es un evento temprano que desencadena la remodelación miocárdica.<sup>7</sup>

### 2.5. VÍA DE LAS CETONAS

Como hemos nombrado a lo largo del artículo, existe afectación en el manejo de sustratos metabólicos tradicionales en la IC. En el contexto de selección restringida de combustible y baja reserva energética, los cuerpos cetónicos, en especial beta-hidroxibutirato, son una fuente de ATP que produce mayor cantidad de energía de manera más eficiente que la glucosa o los ácidos grasos libres. En el corazón que evoluciona a IC, una ventaja metabólica está relacionada con el uso de cuerpos cetónicos como fuente principal de energía.

Las cetonas se sintetizan casi exclusivamente en el hígado cuando las concentraciones elevadas circulantes de ácidos grasos y la produc-

ción de acetil-CoA exceden los requerimientos de energía celular hepática. Estos cuerpos cetónicos se difunden en la circulación para su uso en tejidos extrahepáticos, especialmente el corazón, que tiene la mayor capacidad para su utilización.

Los cuerpos cetónicos son competitivos con otros sustratos para el corazón, especialmente los ácidos grasos. El cambio observado a la oxidación de estos compuestos en el corazón con hipertrofia y con IC ocurre en el contexto de la oxidación reducida de ácidos grasos, el sustrato principal para el corazón adulto normal. La regulación por disminución de la expresión génica de la oxidación de ácidos grasos es una respuesta bien caracterizada en la IC, impulsada, al menos en parte, por el control transcripcional de los genes implicados en la utilización de ácidos grasos activados por el proliferador de peroxisomas<sup>11</sup>.

Con el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) se genera un aumento en la formación de cuerpos cetónicos. A nivel renal aumenta la reabsorción de cuerpos cetónicos, estimulando la cetogénesis a nivel hepático por medio de varios mecanismos, como el aumento de glucagón y de la lipólisis, lo cual estimula el aumento de los niveles de cuerpos cetónicos a nivel plasmático y por ende se encuentran en mayor disponibilidad para la utilización a nivel miocárdico.

Los niveles de insulina desempeñan un papel importante en el flujo de energía después del bloqueo de SGLT-2. Los niveles de insulina disminuyen tanto en el ayuno como a nivel posprandial después del tratamiento generando mayor lipólisis, mayores niveles de ácidos grasos libres, mayor oxidación de grasas y niveles elevados de beta-hidroxibutirato<sup>12</sup>.

## ANAPLEROSIS EN IC

Otro factor que puede influir en la oxidación de glucosa es el hecho de que el piruvato se puede canalizar hacia vías anapleróticas producidas a nivel mitocondrial (**Figura 2**). El aumento en el flujo anaplerótico en el ciclo de Krebs probablemente a través de la carboxilación de piruvato por la enzima málica puede explicar el desajuste entre la glucólisis y la oxidación de glucosa que se observa. Por lo tanto, la inducción de vías anapleróticas parece ser un sello distintivo de la remodelación metabólica en la hipertrofia cardíaca. Teniendo en cuenta que el crecimiento hipertrófico requiere un mayor suministro de aminoácidos y ácidos nucleicos derivados de precursores en el ciclo de Krebs, puede ser necesaria la activación de las vías anapleróticas para mantener la función del ciclo de Krebs. Este mecanismo compensatorio también podría tener consecuencias desfavorables debido a que al producir el aumento del flujo de piruvato a través de las vías anapleróticas reduce su disponibilidad para la oxidación por el complejo PDH. Como resultado, la oxidación de piruvato podría no compensar suficientemente la oxidación de AG deteriorada, lo que lleva a una ineficiencia energética del ciclo de Krebs. Además, el aumento del flujo a través de la enzima málica también puede afectar la función cardíaca al consumir NADPH, que se requiere para la síntesis de triglicéridos y para defenderse contra el estrés oxidativo<sup>3,8</sup>.

El propionil-l-carnitina podría mejorar el metabolismo energético mediante los siguientes mecanismos: proporciona propionato, como precursor de succinil-CoA, el propionato puede reponer los intermediarios del ciclo del ácido cítrico; puede elevar los niveles de acetil CoA libre; mejora el flujo a través de la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.

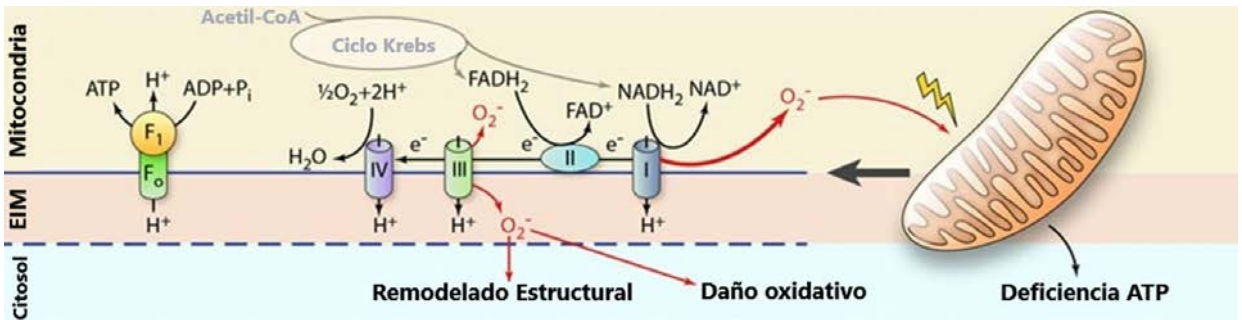


Figura 3. Generación de especies de oxígeno reactivas mitocondriales que causan daño mitocondrial directo. CoA: coenzima A. EIM: espacio intermembrana mitocondrial. Ilustración: Ben Smith.

## FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN IC

### 4.1. ATP

La capacidad de la maquinaria metabólica para utilizar una variedad de combustibles para la síntesis de ATP asegura que el suministro de ATP coincida con la demanda de ATP y que la fuerza motriz química para las reacciones que requieren ATP se mantenga alta en cada lado. Como mencionamos anteriormente, la integración de la síntesis de ATP y el uso de reacciones cambia en el miocardio hipertrofiado e insuficiente. La remodelación no es aleatoria, sino que está controlada por sensores de energía que producen cambios en el estado de fosforilación de muchas proteínas que conducen a la preservación a corto plazo del ATP y a la activación de factores de transcripción que controlan de manera coordinada la remodelación a largo plazo de síntesis de ATP y uso de vías alternativas para mantener niveles de ATP adecuados asegurando el suministro según la demanda miocárdica<sup>1</sup>.

En el miocardio insuficiente, la [ATP] es aproximadamente un 30% más bajo que en el miocardio normal. Es importante destacar que la caída de [ATP] ocurre en el miocardio ventricular izquierdo y derecho de forma progresiva.

### 4.2. SISTEMA CREATINA KINASA-FOSFOCREATINA

La PCr es sintetizada a partir de Cr por la CK mitocondrial utilizando ATP proveniente de la fosforilación oxidativa, o por la CK citosólica con ATP proveniente de la glicólisis.

Existen 2 teorías por la cual se cree que este sistema contribuye a la disfunción miocárdica: 1) Disminución en la función del transportador de creatina, lo que conduce a niveles más bajos de [Cr] y [PCr]. 2) Disminución en [Cr] junto con la disminución conocida en la actividad CK que se combinan para limitar este sistema de reserva de energía en el corazón hipertrofiado e insuficiente. En definitiva, la disminución de la reserva de energía causada por la disminución de la reserva de Cr conduce a la disfunción contráctil<sup>2</sup>.

### 4.3 ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

La regulación de la homeostasis de ERO celular es compleja. En las mitocondrias, las ERO se producen principalmente a partir de la cadena de transportes de electrones (complejos I y III). Por lo tanto, los cambios en la cadena transportadora de electrones (CTE) pueden favorecer la fuga de electrones y, en consecuencia, la formación de ERO. La elevación en la producción de estas espe-

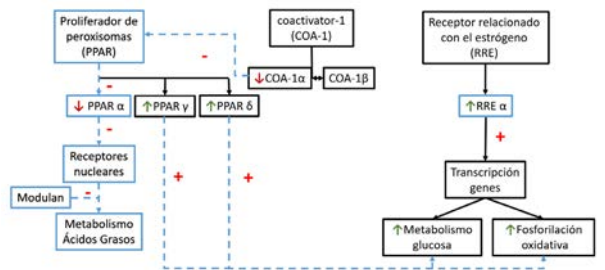


Figura 4. Alteración en la regulación a largo plazo en insuficiencia cardíaca.

cies reactivas puede afectar aún más la función del CTE, causando daño mitocondrial directo, produciendo deficiencia de ATP, lo que puede aumentar aún más la producción de ERO mitocondrial para crear un círculo vicioso. Estos, además, también pueden causar daño oxidativo a otros componentes celulares y pueden contribuir a la remodelación estructural<sup>5</sup>.

Se cree que en la IC hay concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, probablemente como resultado del aumento de la lipólisis. Además, la IC se ha asociado con la acumulación de lípidos en el miocardio. Como resultado, el uso de AG se ha considerado desfavorable para esta patología debido al aumento de la producción de ERO<sup>3</sup> (Figura 3).

## ALTERACIÓN DE MECANISMOS DE REGULACIÓN EN IC.

En la insuficiencia cardíaca, las concentraciones de PPAR, especialmente la isoforma α, se ven disminuidas por disminución de COA-1α debido a modificaciones postraduccionales. Debido a esto, la fosforilación, la acetilación o la metilación llevarían a la inhibición de los receptores nucleares y en consecuencia a la modulación negativa en el metabolismo de AG. Por otro lado, se produce aumento de PPAR γ y PPAR δ que, en asociación con un aumento EERα, estimulan la transcripción de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y la fosforilación oxidativa<sup>3</sup> (Figura 4).

## AUTOFAGIA EN IC

La remodelación metabólica en la IC también se asocia con cambios en la autofagia. La autofagia es un proceso altamente conservado por el cual los orgánulos y los grandes componentes celulares se degradan. Los productos de la autofagia (aminoácidos, AG, glúcidos y nucleósidos) se pueden canalizar en vías de biosíntesis y de generación de energía. En condiciones normales, la autofagia basal es crucial al eliminar los orgánulos dañados y las proteínas mal plegadas.

Los mecanismos para la activación de la autofagia en la insuficiencia cardíaca están menos esclarecidos, aunque se cree que en el miocardio hipertrofiado e insuficiente la autofagia se produciría por el agotamiento de energía, la activación de AMPK, la sobreproducción mitocondrial de ERO y el daño mitocondrial son mediadores fuertes de la autofagia en diversos entornos<sup>10</sup>.

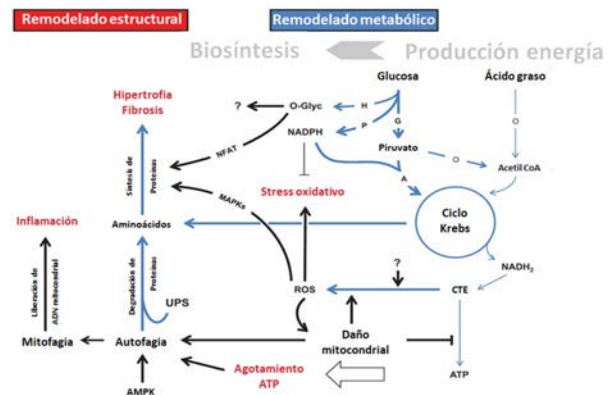
Se ha propuesto que los inhibidores de SGLT2 pueden inducir la autofagia simulando el agotamiento de nutrientes por períodos de aumento del catabolismo debido a la glucosuria constante. Las terapias con estos fármacos han regulado positivamente la expresión de AMPK<sup>12</sup>.

## REMODELADO METABÓLICO Y ESTRUCTURAL EN IC

La remodelación metabólica en IC se caracteriza por un cambio de la producción de energía, requiriendo la activación de las vías biosintéticas alternativas requeridas para los procesos de remodelación estructural como la hipertrofia ventricular y la fibrosis. Como se explicó anteriormente, la oxidación de ácidos grasos disminuye, llevando a la utilización de vías metabólicas alternativas del uso de glucosa, que contribuye a alteraciones y otros defectos mitocondriales que provocan el agotamiento del ATP.

Por otro lado, el piruvato, en lugar de ser oxidado, puede usarse preferentemente para la anaplerosis para mantener restos del ciclo de Krebs, que podrían canalizarse cada vez más hacia la síntesis de proteínas. Esto conduce a una disminución en la producción de NADH<sub>2</sub> por este ciclo, lo que produce a nivel de la CTE depleción de ATP y por mecanismos aún no definidos ERO.

Existen mediadores hipertroáficos, como las proteínas quinasas activadas por mitógeno (PKAM) y el factor nuclear de las células T activadas (FNT), que se activan como resultado del aumento de las ERO producidos por CTE y el flujo a través de la vía biosintética de hexosamina (VBH), respectivamente. La sobreproducción de ERO mitocondriales causa daño mitocondrial y estrés oxidativo, lo cual lleva a un círculo vicioso que genera más daño mitocondrial y como consecuencia a la depleción de ATP.



**Figura 5.** Descripción general de la remodelación metabólica y estructural. Las vías metabólicas son azules. Las líneas en negrita indican vías/procesos que están aumentados o son dominantes. Las líneas finas representan vías/procesos que disminuyen. Los signos de interrogación implican causas/efectos desconocidos. MAPK: mediadores hipertroáficos como las proteínas quinasas activadas por mitógenos. FNT: factor nuclear de células T activadas. ERO: especies reactivas de oxígeno mitocondriales. UPS: sistema ubiquitina-proteasoma. A: anaplerosis. CoA: coenzima A. CTE: cadena de transporte de electrones. G: glucólisis. H: VBH. O: oxidación; P: VPF.

El daño mitocondrial, agotamiento de ATP y la activación de AMPK pueden estimular la autofagia generando un aumento de la mitofagia que lleva a la producción de procesos inflamatorios en el miocardio al liberar ADN mitocondrial. Por otro lado, la autofagia genera degradación de proteínas mediante la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma (SUP) contribuyendo a la hipertrofia y fibrosis al proporcionar aminoácidos y otros metabolitos para la síntesis de proteínas mediada por PKAM y FNT<sup>3</sup> (Figura 5).

## CONCLUSIONES

La IC está asociada con cambios profundos en el metabolismo cardíaco. La remodelación metabólica en la insuficiencia cardíaca se caracteriza por la disminución de la producción de energía cardíaca que puede resultar de alteraciones progresivas en el uso de sustratos y en la biogénesis y función mitocondrial. Además de la deficiencia de ATP, la remodelación metabólica implica cambios en las vías metabólicas que regulan procesos celulares esenciales que no generan ATP, como el crecimiento, la homeostasis redox y la autofagia. Por lo tanto, la modulación del metabolismo cardíaco también puede afectar estos procesos críticos y mejorar la función cardíaca por mecanismos más allá de la producción de ATP. Sin embargo, los mecanismos exactos que vinculan los cambios metabólicos con otros procesos patológicos en la insuficiencia cardíaca aún no se conocen bien.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ingwall JS. *Energetic Basis for Heart Failure*. In: Mann (Companion to Braunwald) - Heart Failure- (2011, Segunda edición). Editorial Elsevier.
2. Peterson LP. *Alterations in Cardiac Metabolism*. In: Mann (Companion to Braunwald) - Heart Failure- (2011, Segunda edición). Editorial Elsevier.
3. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res* 2013;113(6):709-24.
4. Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, Kawashima T, Okuda J, Tamaki Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;(3):420-30.
5. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, Shah AM. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res* 2012;111(8):1091-106.
6. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2003;278(45):44230-7.
7. Facundo HT, Brainard RE, Watson LJ, Ngoh GA, Hamid T, Prabhu SD, et al. O-GlcNAc signaling is essential for NFAT-mediated transcriptional reprogramming during cardiomyocyte hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302(10):H2122-30.
8. Pound KM, Sorokina N, Ballal K, Berkich DA, Fasano M, Lanoue KF, et al. Substrate-enzyme competition attenuates upregulated anaplerotic flux through malic enzyme in hypertrophied rat heart and restores triacylglyceride content: attenuating upregulated anaplerosis in hypertrophy. *Circ Res* 2009 Mar 27;104(6):805-12. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189951. Epub 2009 Feb 12. Erratum in: *Circ Res* 2009;104(6):805-12.
9. Opie LH, Knuuti J. The Adrenergic-Fatty Acid Load in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(18):1637-46.
10. Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* 2010;330(6009):1344-8.
11. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorespiratory Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1115-22.
12. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart*. 2021 Feb 26;107(13):1032-8. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318060. Epub ahead of print. Erratum in: *Heart*. 2021;107(22):e15.