

Aurelio Mendoza Medellín, Gabriela Torres Velázquez  
Metabolismo energético del corazón normal e infartado  
Ciencia Ergo Sum, vol. 9, núm. 3, noviembre, 2002  
Universidad Autónoma del Estado de México  
México

Available in: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10490308>



*Ciencia Ergo Sum*,  
ISSN (Printed Version): 1405-0269  
[ciencia.ergosum@yahoo.com.mx](mailto:ciencia.ergosum@yahoo.com.mx)  
Universidad Autónoma del Estado de México  
México

How to cite

| Complete issue

| More information about this article

| Journal's homepage

---

**[www.redalyc.org](http://www.redalyc.org)**

Non-Profit Academic Project, developed under the Open Acces Initiative

# Metabolismo energético del corazón normal e infartado

Aurelio Mendoza-Medellín\* y Gabriela Torres-Velázquez\*\*

Recepción: julio 16 de 2002  
Aceptación: septiembre 18 de 2002

\* Laboratorio de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Tollocan y J. Carranza, Toluca, Estado de México. CP 50180.  
Teléfono: (722) 217 35 52.

Correo electrónico: menmeau777@hotmail.com

\*\* Alumna de 4º semestre de la carrera de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UAEM, Toluca, Estado de México. Ganadora del tercer lugar en el Certamen Anual de Bioquímica 2001, con el tema "Metabolismo energético del corazón".

Los autores agradecen al Ing. Alfredo Cordero Guevara, del servicio de apoyo informático de la Facultad de Medicina de la UAEM, su excelente y amable asesoría para la elaboración de las figuras de este trabajo.

**Resumen.** La actividad de bombeo que desarrolla permanentemente el corazón requiere un aporte energético constante, el cual se deriva principalmente del catabolismo de ácidos grasos y en menor medida de glucosa y lactato. El ciclo de Krebs desempeña un papel central, ya que cataboliza la acetil CoA derivada de los ácidos grasos y de los carbohidratos. La oclusión coronaria determina que parte del tejido cardiaco deje de recibir sustratos oxidables y oxígeno. Solamente continúa la glucólisis a expensas del glucógeno almacenado en los cardiomiocitos, con producción de lactato y de hidrogeniones, favoreciendo el establecimiento de acidosis intracelular. Además, por una parte, se observa un exceso de  $Ca^{+2}$  intracelular, factor que por sí mismo puede producir la muerte celular, y por la otra, se produce depleción de nucleótidos de adenina, condición que dificulta la recuperación de la función cardiaca en el caso de que sobreviva el paciente.

**Palabras clave:** corazón, metabolismo energético, infarto al miocardio.

## Energetic Metabolism of Normal and Infarcted Heart

**Abstract.** The pumping activity permanently carried out by the heart requires a constant energy supply that is derived mainly from fatty acids and, to a lesser extent, from glucose and lactate. The Krebs cycle plays a central role since it catabolizes acetyl-CoA obtained from fatty acids and carbohydrates. Coronary occlusion produces lack of oxygen and metabolic fuels in the infarcted area. Only glycolysis occurring at the expense of glycogen stored in the cardiomyocytes keeps taking place, yielding lactate and hydrogen ions, prompting intracellular acidosis. In addition, excess of intracellular  $Ca^{+2}$  is produced, which by itself can give rise to cell death. Nucleotide depletion also is observed—a condition that delays normalization of the cardiac function in heart attack survivors.

**Key words:** heart, energetic metabolism, myocardial infarction.

## Introducción

El corazón es un órgano de bombeo constituido anatómicamente por dos unidades, cada una de las cuales se encuentra integrada por una aurícula y un ventrículo. La mitad derecha del corazón bombea sangre hacia los pulmones, donde ocurre la depuración de bióxido de carbono y la captación de oxígeno, mientras que la parte izquierda bombea sangre hacia los tejidos periféricos, do-

tándolos de oxígeno y removiendo el bióxido de carbono que permanentemente producen.

El ciclo cardiaco consta de la fase de relajación o *diástole* en la cual el corazón se llena de sangre, y de la fase de contracción o *sístole*, durante la cual expulsa la sangre contenida en los ventrículos. Cuando se cierran las válvulas aurículo-ventriculares por efecto de la presión ventricular durante la sístole, la sangre fluye hacia las aurículas desde las grandes venas a las que se hallan conectadas. Al inicio de

la contracción ventricular, la presión es suficiente para cerrar las válvulas aurículo-ventriculares y, al aumentar un poco más la presión, se abren las válvulas semilunares aórtica y pulmonar, iniciándose entonces el flujo sanguíneo a través de las arterias aorta y pulmonar. Una vez concluida la sístole, la presión intraventricular es tan baja que las válvulas aurículo-ventriculares se abren, cediendo a la pequeña presión de la sangre acumulada en las aurículas durante la sístole ventricular. De hecho, durante el primer tercio de la diástole la sangre auricular fluye rápidamente hacia los ventrículos; durante el segundo tercio una pequeña cantidad de sangre procedente de las venas fluye a través de las aurículas hasta los ventrículos. Hasta este momento, los ventrículos han recibido 75% de la sangre que pueden contener en condiciones normales. En el tercer tercio de la diástole, las aurículas se contraen y transfieren a los ventrículos el 25% restante de la sangre que pueden contener. En ese momento se reinicia el proceso de vaciamiento ventricular (Guyton y Hall, 2000).

La actividad del corazón permite bombear aproximadamente cinco litros de sangre por minuto durante el reposo, lo cual es posible gracias a que dicho órgano se encuentra sujeto a un ritmo continuo y regular de contracción y relajación. Este ritmo es susceptible de adaptación en función de los requerimientos orgánicos, de suerte que la cantidad de sangre que bombea puede aumentar a unos 28 litros por minuto durante el ejercicio intenso (*ibid.*).

La célula cardíaca en reposo presenta un potencial de membrana de -80 a -100 mV, es decir, que el interior tiene carga negativa comparada con el exterior. Como respuesta a un impulso nervioso ocurre la despolarización (inversión de la carga eléctrica) de la célula por aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  en el citosol de la célula muscular, a partir del medio extracelular y principalmente a partir del retículo sarcoplásmico (retículo endoplásmico del tejido muscular), espacio donde se acumula  $\text{Ca}^{+2}$  asociado principalmente a la proteína denominada calsecuestrina. Este incremento de la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  es el efecto detonante de la sístole ya que el calcio se difunde rápidamente hacia las sarcómeras, asociándose con la troponina, lo cual impide que esta proteína ejerza su actividad represora sobre la contracción, y en consecuencia se genera el deslizamiento de las fibras de actina sobre las de miosina que explica el acortamiento de las sarcómeras y el proceso mismo de la contracción muscular. Enseguida sobreviene la fase de repolarización (re-

En la matriz mitocondrial ocurre la ruta por excelencia aeróbica del metabolismo energético, es decir el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico.

greso al potencial de membrana negativo), determinada por el regreso de la concentración del  $\text{Ca}^{+2}$  citosólico a su valor original por la acción de bombas de calcio presentes en el sarcolema (membrana citoplásmica de la célula muscular) y en el retículo sarcoplásmico, con el consiguiente efecto liberador de la interacción entre la actina y la miosina, resultante en la relajación de las sarcómeras (Braunwald, 2001).

El objetivo del presente artículo es revisar de manera integral el metabolismo energético del corazón sano, así como las alteraciones que sufre por efecto del infarto, patología que en la actualidad se presenta con una frecuencia muy importante en el mundo occidental.

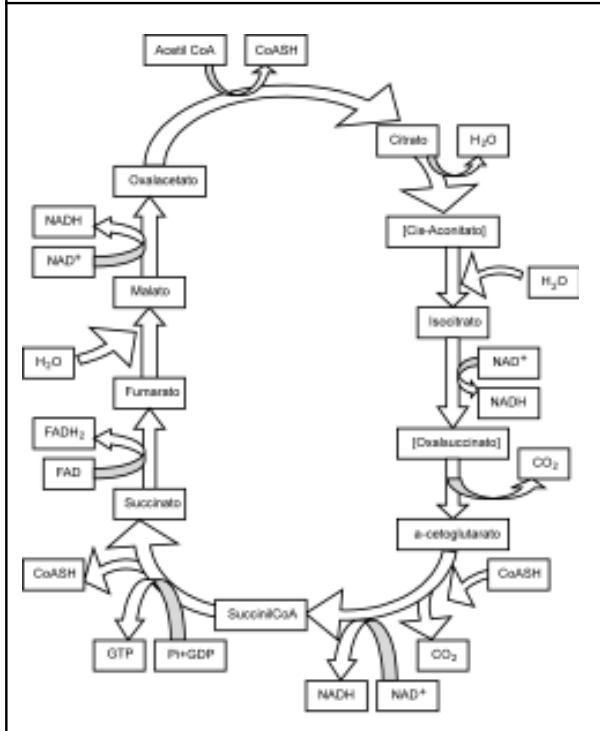
## 1. El ciclo de Krebs en el metabolismo cardíaco

La actividad cardíaca requiere un elevado y continuo aporte de energía, por lo cual, a diferencia del músculo esquelético, presenta permanentemente un metabolismo aeróbico; esto explica que las mitocondrias representen aproximadamente la mitad del volumen celular cardíaco (Nelson y Cox, 2000). En la matriz mitocondrial ocurre la ruta por excelencia aeróbica del metabolismo energético, es decir el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, proceso que es alimentado por acetil CoA. En cada *vuelta* del ciclo desaparece una molécula de acetilo ( $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ) y aparecen dos moléculas de bióxido de carbono al tiempo que en cinco reacciones se generan coproductos de alto potencial energético (figura 1). En tres de ellas el cofactor enzimático  $\text{NAD}^+$  (nicotinamida adenina dinucleótido) se reduce (capta hidrógeno); en una se reduce el cofactor FAD (flavina adenina dinucleótido), y en una más se forma GTP a partir de GDP y fosfato inorgánico. Los cofactores reducidos  $\text{NADH}$  y  $\text{FADH}_2$  transfieren su hidrógeno a la cadena respiratoria, localizada en la membrana mitocondrial interna, con lo cual se activa un mecanismo complejo que concluye con la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico con la participación de la ATP sintasa (*ibid.*).

## 2. Utilización de ácidos grasos por las células cardíacas

La mayor parte de la acetil CoA que oxidan las mitocondrias del tejido cardíaco normal se deriva del catabolismo de ácidos grasos, particularmente oleico y palmítico (Lopaschuk *et al.*, 1994).

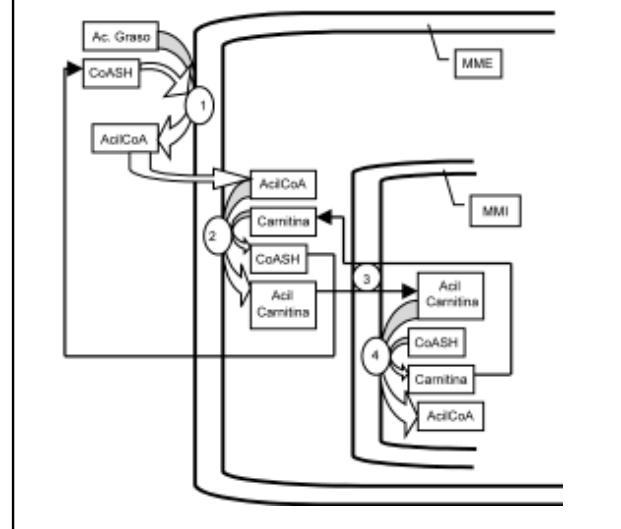
**Figura 1.** El ciclo de Krebs, cuyo efecto neto es la oxidación de los dos carbonos del grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{-CO}_2$ ) a bióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) en las reacciones que forman  $\alpha$ -cetoglutarato y succinil CoA. El proceso global permite la reducción de tres moléculas de  $\text{NAD}^+$  y 1 de  $\text{FAD}$ , las cuales permiten la formación de un total de nueve moléculas de ATP mediante fosforilación oxidativa (Nelson y Cox, 2000). Además, en una reacción del ciclo se forma una molécula de GTP a partir de GDP y Pi, mediante fosforilación a nivel de sustrato. El GTP puede transformarse en ATP mediante la reacción  $\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$ , catalizada por la enzima nucleósido difosfato cinasa. Los nombres entre corchetes indican intermediarios de reacción, es decir, metabolitos que no se liberan a la matriz mitocondrial sino que se forman en el sitio activo de las enzimas correspondientes y ahí mismo se transforman en el producto final de la reacción, el cual es liberado al medio.



Los ácidos grasos son aportados al músculo cardiaco por la sangre, donde se encuentran como ácidos grasos libres (formando complejos con albúmina), o como triacilglicérol (combinaciones de glicerol con ácidos grasos), formando parte de los quilomicrones o de las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) (*ibid.*). Los quilomicrones son lipoproteínas que se forman en el intestino durante el posprandio (periodo de tiempo que sigue a la ingestión de alimentos) y transportan triacilglicérol y otros componentes lipídicos de la dieta, mientras que las LMBD transportan triacilglicérol formados en el hígado a partir de los excedentes de glucosa procedentes de la dieta (Voet y Voet, 1990).

La extracción de ácidos grasos a partir de quilomicrones y LMBD requiere la previa hidrólisis de sus triacilglicérol, catalizada por la enzima denominada lipoproteína lipasa, que se localiza en su forma activa en el endotelio vascular.

**Figura 2.** Activación de ácidos grasos en el espacio extramitocondrial, catalizada por la enzima acil CoA sintetasa (1) e incorporación de los grupos acilo a la matriz mitocondrial a través de un mecanismo que involucra la transformación de los grupos acil CoA en acil carnitina por catálisis de la carnitina palmitoil transferasa I (2), la translocación de los derivados acil carnitina hacia la matriz mitocondrial a cambio de carnitina (sistema antiportador) mediante la carnitina-acilcarnitina translocasa (3), y la transformación intramitocondrial de los grupos acil carnitina en derivados acil CoA por catálisis de la enzima carnitina palmitoil transferasa II (4). Los derivados acil CoA intramitocondriales son los sustratos para la  $\beta$ -oxidación. MME, membrana mitocondrial externa; MMI, membrana mitocondrial interna.



Una vez libres, los ácidos grasos son captados por los cardiomiocitos, donde forman complejos con las llamadas proteínas asociadoras de ácidos grasos (PAAG), las cuales son necesarias para mantener estables a los ácidos grasos en el medio acuoso dado el carácter fuertemente hidrofóbico de las cadenas de carbonos de dichas sustancias (Glatz *et al.*, 1993).

Los requisitos para que los ácidos grasos sean catabolizados son su *activación*, es decir, la combinación de su grupo carboxilo ( $-\text{COO}^-$ ) con coenzima A (CoASH), generando los derivados acil CoA correspondientes, y la *internación* de éstos a la matriz mitocondrial. En el citoplasma de las células cardiacas y de otros tejidos se ha encontrado un grupo de proteínas asociadoras de acil CoA (PAAC), que como indica su nombre, unen específicamente derivados acil CoA, a diferencia de las PAAG, que unen tanto ácidos grasos como derivados acil CoA (Lopaschuk *et al.*, 1994).

La activación de los ácidos grasos de cadena larga en el corazón ocurre por la acción catalítica de la enzima acil CoA sintetasa, localizada en la cara citosólica de la membrana mitocondrial externa (figura 2). Los derivados acil CoA pueden tener dos destinos: uno, ser integrados a las mitocondrias para su inmediata oxidación, y dos, formar triacilglicérol de almacenamiento en la célula cardiaca. Se ha documenta-

do la existencia de este almacén lipídico en los cardiomiocitos, el cual constituye una reserva fácilmente utilizable cuando disminuye el aporte extracelular de ácidos grasos (Saddik y Lopaschuk, 1991).

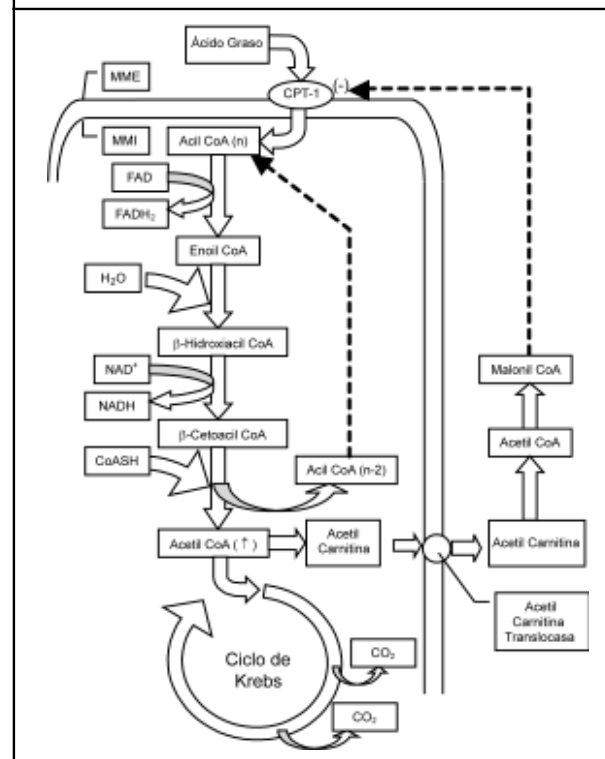
La transferencia de los grupos acilo a la matriz mitocondrial es un proceso que no ocurre de manera directa, debido a la impermeabilidad de la membrana interna de las mitocondrias a los derivados acil CoA. Dicha membrana presenta un translocador de derivados acil-carnitina, para cuya utilización se requiere cambiar la coenzima A de los derivados acil CoA, por carnitina, lo cual ocurre por catálisis de la enzima denominada carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I), la cual se localiza en la cara interna de la membrana mitocondrial externa (Lopaschuk *et al.*, 1994). Entonces, la proteína carnitina: acilcarnitina translocasa, presente en la membrana mitocondrial interna, introduce a la matriz mitocondrial el derivado acil-carnitina al tiempo que saca de ella una molécula de carnitina (proceso antiportador). Finalmente, la enzima carnitina palmitoil transferasa II (CPT-II) reverte la reacción catalizada por la CPT-I. El proceso global equivale a transferir los derivados acil CoA al interior de las mitocondrias (figura 2).

El catabolismo de los derivados acil CoA para formar acetil CoA es un proceso conocido comúnmente como  $\beta$ -oxidación debido a la oxidación gradual que durante dicha vía sufre el carbono  $\beta$  de los ácidos grasos (figura 3). El proceso consiste en una serie de reacciones que permite la separación de dos carbonos de la molécula original en forma de acetil CoA después de que el carbono  $\beta$  se oxida a grupo ceto. El grupo acil CoA resultante, con dos carbonos menos que el grupo acil CoA original, reinicia otra *vuelta* de la  $\beta$ -oxidación, al cabo de la cual perderá también dos carbonos que aparecerán como una segunda molécula de acetil CoA, y así sucesivamente hasta que el grupo acil CoA original haya sido catabolizado completamente a moléculas de acetil CoA. Debido al carácter claramente oxidativo de esta vía metabólica, en cada *vuelta* se remueve hidrógeno de ciertos intermediarios, el cual es captado por cofactores FAD y  $NAD^+$  (figura 3) para ser cedido en última instancia a la cadena respiratoria y propiciar así la síntesis de ATP (Stryer, 1998). Sin embargo, la mayor parte de la energía del ácido graso original se encuentra contenida todavía en la acetil CoA producto de la  $\beta$ -oxidación, debiendo ser catabolizada a través del ciclo de Krebs (figura 1) para que finalmente su energía sea captada como ATP.

### 3. Regulación de la utilización de ácidos grasos en el hígado y en el corazón

La  $\beta$ -oxidación es un proceso virtualmente no regulado, es decir, los grupos acil CoA que ingresan a las mitocondrias son

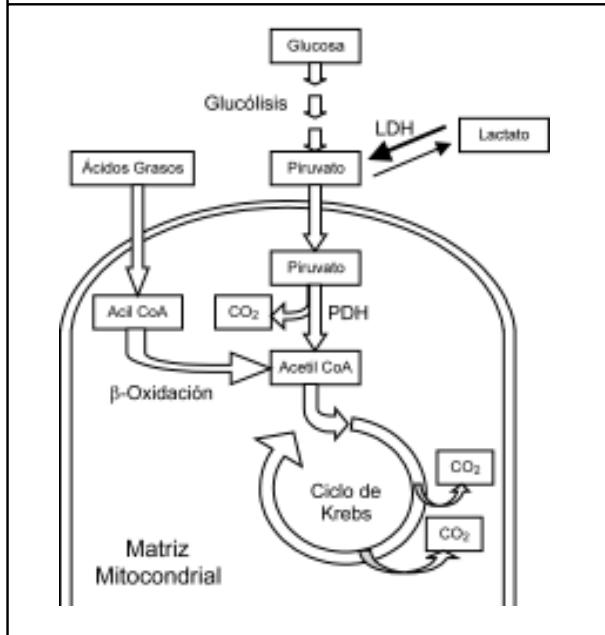
**Figura 3.** Esquema de la  $\beta$ -oxidación y del mecanismo regulador del ingreso de ácidos grasos (derivados acil CoA) a las mitocondrias en el músculo cardíaco. Mientras se registra requerimiento energético, los ácidos grasos penetran a las mitocondrias a través del mecanismo diagramado en la figura 2, y son catabolizados mediante la  $\beta$ -oxidación y el ciclo de Krebs con la reducción concomitante de cantidades importantes de cofactores  $NAD^+$  y FAD. Al cesar el requerimiento energético se acumula acetil CoA (indicado por  $\uparrow$ ) y entonces este metabolito es translocado al citosol y en ese espacio celular se carboxila, formando malonil CoA, capaz de inhibir alostéricamente a la enzima CPT-I, la primera de las involucradas en la captación de ácidos grasos por las mitocondrias (ver figura 2). Como resultado, los ácidos grasos dejan de ser incorporados por las mitocondrias. MME, membrana mitocondrial externa; MMI, membrana mitocondrial interna.



transformados irremisiblemente en acetil CoA en tanto existan moléculas de FAD y  $NAD^+$  oxidadas. Sin embargo, es indispensable un evento regulador que coordine la utilización de ácidos grasos con el requerimiento energético de la célula.

En el hígado, donde coinciden la síntesis y la oxidación de ácidos grasos, la abundancia de glucosa que frecuentemente se presenta en el posprandio determina la síntesis de ácidos grasos y la no utilización de dichas sustancias. Tal efecto regulador es determinado por la acción inhibitoria de la malonil CoA sobre la CPT-I, lo cual cobra sentido al reconocer que la malonil CoA, formada por carboxilación de la acetil CoA, es el primer intermediario en la síntesis de ácidos grasos, de forma tal que cuando la situación es propicia para que la glucosa se transforme en ácidos grasos, se bloquea la utilización hepática de estas sustancias por impe-

**Figura 4.** Integración metabólica de los tres combustibles biológicos que utiliza el corazón en condiciones normales (ácidos grasos, glucosa y lactato), convergente en la producción y catabolismo de acetil CoA a través del ciclo de Krebs. LDH, lactato deshidrogenasa; PDH, piruvato deshidrogenasa



dimento del acceso de los grupos acil CoA a las mitocondrias (Stryer, 1998).

Como la síntesis de ácidos grasos ocurre en el citosol de los hepatocitos, se hace necesario que durante la fase de abundancia de glucosa la acetil CoA hiperconcentrada en la matriz mitocondrial, por efecto del catabolismo de dicho azúcar (ver adelante), salga al citosol. Debido a que en los hepatocitos la membrana mitocondrial interna es virtualmente impermeable a la acetil CoA, la salida de este metabolito se materializa de una manera indirecta que involucra su combinación con oxalacetato a través de la primera reacción del ciclo de Krebs, con formación de citrato (figura 1). La membrana mitocondrial interna presenta un transportador de citrato, de manera que cuando la concentración intramitocondrial de este metabolito alcanza cierto nivel, el transportador empieza a translocarlo hacia el citosol. Una vez en este espacio, el citrato se descompone en oxalacetato y acetil CoA por catálisis de la enzima conocida como ATP citrato liasa. Es entonces que la acetil CoA citosólica se transforma en malonil CoA por catálisis de la enzima conocida como acetil CoA carboxilasa, dando así inicio a la biosíntesis de ácidos grasos (Stryer, 1998). Mientras haya acetil CoA en el citosol habrá malonil CoA y mientras este metabolito se mantenga a cierta concentración, se mantendrá inhibida la CPT-I, impidiendo que los ácidos grasos formados por la

vía biosintética ingresen a las mitocondrias, lo que constituiría un ciclo vago. El efecto regulador revierte de manera natural cuando se agota la glucosa excedente procedente de la dieta, lo cual es seguido por disminución de la concentración intramitocondrial de acetil CoA, y de citrato, con lo cual deja de salir este último de las mitocondrias, y en última instancia disminuye la concentración de acetil CoA y malonil CoA en el citosol, cesando por fin tanto la formación de ácidos grasos como el efecto inhibitorio de la malonil CoA sobre la CPT-I. Entonces se entra en la fase de ayuno, en la cual las mitocondrias se encuentran en condiciones de utilizar nuevamente ácidos grasos.

En el músculo cardíaco no existe la ruta biosintética de ácidos grasos, y aunque esto podría hacer suponer que la oxidación de ácidos grasos no fuera regulada por malonil CoA, existen evidencias obtenidas en estudios de laboratorio en corazón de rata que indican la presencia de acetil CoA carboxilasa y del producto de la reacción que cataliza, malonil CoA, en un contexto de regulación similar al que ocurre en el hígado. Sin embargo, la salida de acetil CoA al parecer no ocurre a través del citrato, sino de la translocación de acetilcarnitina a través de la membrana mitocondrial interna hacia el citosol, por efecto de la proteína acetil carnitina translocasa (Saddik *et al.*, 1993). El derivado acetilcarnitina se forma a partir de acetil CoA y carnitina por la acción de la carnitina acetil transferasa intramitocondrial y da lugar a las mismas sustancias en el citosol mediante la reacción inversa, catalizada por la versión citosólica de dicha enzima (Lysiak *et al.*, 1988). De esta manera, igual que ocurre en el hígado, en el músculo cardíaco el aumento de acetil CoA es seguido por la formación de malonil CoA, metabolito que inhibe el ingreso de los ácidos grasos a las mitocondrias (figura 3).

Como en el tejido cardíaco la malonil CoA parece no tener otra función que la regulación de la utilización de ácidos grasos, el establecimiento de condiciones que demandan mayor oxidación de éstos hace necesario que la malonil CoA desaparezca. Algunos datos experimentales sugieren que la malonil CoA es descarboxilada enzimáticamente como consecuencia de un efecto que ejerce la hiperconcentración de ácidos grasos que se presenta característicamente en condiciones como el ayuno y las dietas abundantes en grasa. En este contexto, la enzima involucrada, malonil CoA descarboxilasa, sería responsable de que las mitocondrias cardíacas vuelvan a utilizar ácidos grasos después de una fase de impedimento determinada por el exceso de malonil CoA (Young *et al.*, 2001a). Este mecanismo permite coordinar el requerimiento energético del músculo cardíaco con la cantidad de ácidos grasos que se incorpora a sus mitocondrias.



#### 4. Combustibles alternativos que utiliza el corazón

Además de los ácidos grasos, los combustibles que puede utilizar el corazón bajo condiciones normales, son la glucosa y el lactato (figura 4).

Normalmente entre 60 y 90% de los requerimientos energéticos del corazón los satisface la oxidación de ácidos grasos, pero si se genera hiperconcentración de ácidos grasos circulantes, casi la totalidad del ATP producido por las mitocondrias cardiacas se obtiene por la oxidación de dichas sustancias (Kudo *et al.*, 1995; Lopaschuk y Stanley, 1997). Se ha calculado que el requerimiento energético cardiaco que no es cubierto por los ácidos grasos se satisface en proporciones iguales por la glucosa y el lactato (Lopaschuk y Stanley, 1997).

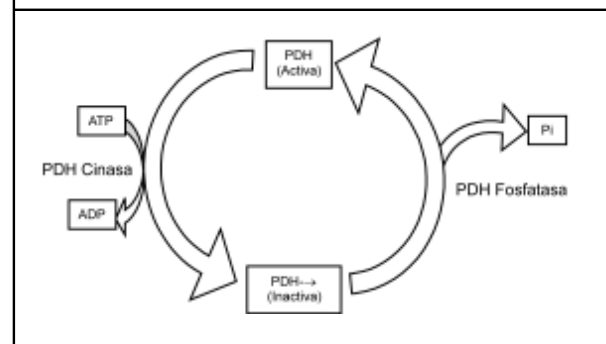
La utilización de glucosa se observa particularmente en la fase posprandial, en la cual se incrementa la concentración de insulina circulante, efecto debido a que la incorporación de glucosa por el tejido cardiaco es influida de manera fundamental por el transportador de glucosa conocido como *Glut4*, el cual queda expuesto en la superficie de los cardiomiocitos solamente en presencia de insulina (Silverman, 1991). Se reconoce, sin embargo, que la disponibilidad de ácidos grasos constituye el principal factor que determina la utilización de glucosa, lo cual queda de manifiesto por la demostración experimental de que no se incrementa el transporte de glucosa al aumentar el trabajo cardiaco en presencia de altas concentraciones de ácidos grasos, independientemente de la concentración de insulina circulante (Morgan y Neely, 1988).

Otro factor que influye en la utilización de la glucosa es la hipoxia, la cual estimula la captación de dicho azúcar por los cardiomiocitos debido a que hace al sistema de transporte de glucosa notablemente más sensible al estímulo de la insulina (*ibid.*).

El catabolismo de la glucosa se materializa, como en otros tejidos, a través de un proceso aeróbico que incluye la glucólisis (transformación de glucosa en piruvato), y la oxidación del piruvato a bióxido de carbono (figura 4), ocurriendo el primero de dichos procesos en el citosol y el segundo en la matriz mitocondrial. La glucólisis en sí misma no es un proceso estrictamente aeróbico, pero oxida preliminarmente a la glucosa.

El piruvato resultante aún conserva la mayor parte de la energía de la glucosa y su catabolismo, dependiente estrictamente de la presencia de oxígeno, constituye la mayor fuente de energía derivada de la glucosa. El piruvato es descarboxilado oxidativamente, convirtiéndose en acetil CoA, metabolito que según se explicó previamente, es el alimentador

Figura 5. Regulación del complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa (PDH) por modificación covalente. La presencia de grupos fosfato inactiva a la enzima y su remoción la reactiva.



del ciclo de Krebs, principal proceso involucrado en la oxidación de los combustibles biológicos.

La descarboxilación del piruvato ocurre por la acción catalítica del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH), siendo una reacción que además de producir acetil CoA, libera bióxido de carbono y reduce a la coenzima  $NAD^+$ . La utilización del piruvato es regulada por modulación de la actividad de la PDH. El esquema regulador a que se halla sujeta la PDH cardiaca involucra un mecanismo de modificación covalente a través del cual la enzima se inactiva por fosforilación catalizada por la PDH cinasa y se reactiva por desfosforilación de la PDH-fosfato, catalizada por la enzima PDH fosfatasa (Lopaschuk y Stanley, 1997) (figura 5).

El efecto que hace actuar a la PDH cinasa es el exceso de acetil CoA y de NADH, de manera que la presencia de concentraciones altas de ácidos grasos circulantes, seguida de una utilización elevada de estas sustancias por el músculo cardiaco, propicia la activación de la PDH cinasa pues, como ya se señaló, el catabolismo de los ácidos grasos produce acetil CoA y NADH. En este escenario la PDH termina inhibida y con ello cesa la utilización de glucosa.

Al disminuir la abundancia de ácidos grasos circulantes, disminuye la concentración intramitocondrial de acetil CoA, con lo cual se inhibe la PDH cinasa y se activa la PDH fosfatasa, enzima que remueve hidrolíticamente los fosfatos responsables de la inactivación de la PDH, recuperando ésta su actividad, con lo cual se empieza a utilizar nuevamente la glucosa como fuente de energía (*ibid.*).

El lactato es el producto de la glucólisis cuando ésta se lleva a cabo en condiciones de deficiencia de oxígeno (músculo esquelético sometido a esfuerzo muy intenso y breve) o en presencia de oxígeno en células incapaces de utilizarlo (eritrocitos). El lactato se forma en el espacio citosólico a partir de piruvato, mediante una reacción catalizada por la enzima denominada lactato deshidrogenasa (LDH), la cual

es una proteína tetramérica (cada molécula funcional se halla integrada por cuatro cadenas polipeptídicas).

Diversos tejidos del organismo contienen distintas isoenzimas de la LDH, existiendo dos tipos de monómeros constitutivos de esta enzima: el H y el M. La LDH de hígado y músculo esquelético se encuentra constituida por cuatro monómeros M ( $M_4$ ), en tanto que en el corazón existen las formas  $H_4$  y  $H_3M$ . En otros tejidos se encuentran otras formas híbridas, como es el caso de la  $H_2M_2$ , presente en el cerebro y en el riñón (York, 1997).

El sentido de que la misma enzima se encuentre integrada por monómeros de uno u otro tipo es que las propiedades catalíticas de cada conjunto tetramérico son distintas y favorecen el flujo metabólico conveniente en cada tejido. De esta

La producción de cuerpos cetónicos se materializa en condiciones tales como el ejercicio físico intenso, el ayuno prolongado y la *diabetes mellitus* no controlada.

manera, la LDH del músculo esquelético ( $M_4$ ) actúa transformando eficientemente piruvato en lactato cuando la concentración del primero apenas ha subido un poco en el citosol, lo cual implica que por alguna razón no se está integrando completamente a las mitocondrias, mientras que las formas presentes en el corazón ( $H_4$  y  $H_3M$ ), catalizan preferentemente la transformación de lactato en piruvato. De esta manera, el músculo cardíaco puede utilizar energéticamente parte del lactato que se produce en otros tejidos (Nelson y Cox, 2000) (figura 4). El piruvato formado a partir de lactato, así como el procedente de la glucosa, es captado por las mitocondrias cardíacas y catabolizado oxidativamente, propiciando la síntesis de ATP. El incremento de la concentración sanguínea de lactato, que ocurre particularmente en las personas que realizan ejercicio físico, favorece su utilización por el corazón, pues además de la facilidad con la que se oxida a piruvato, el lactato ejerce un efecto inhibitorio sobre la CPT-I, lo cual resulta en disminución de la tasa de utilización de ácidos grasos (Morgan y Neely, 1988).

De acuerdo con datos experimentales obtenidos en corazón de rata, la demanda energética generada por el incremento agudo y de corta duración del trabajo cardíaco (inducido por estímulo con epinefrina), es satisfecha fundamentalmente por el catabolismo de la glucosa derivada del glucógeno almacenado en los cardiomiocitos (Goodwin *et al.*, 1998).

Otro hallazgo interesante generado a partir de estudios sobre corazón de rata aislado, es que el metabolismo ener-

gético se encuentra influido por ritmos circadianos, pues al perfundir el corazón con una solución que contenía glucosa, lactato y oleato a la mitad de la fase diurna y de la fase nocturna, en esta última se registró un incremento de la actividad cardíaca, asociado con aumento del consumo de oxígeno y de la oxidación de glucosa y lactato, pero no de ácidos grasos (Young *et al.*, 2001b).

El papel que se atribuye a los ritmos circadianos es el de la anticipación, de manera que la mayor actividad metabólica que despliega el corazón de rata por la noche puede estar asociada con la actividad del animal para la búsqueda de comida. La constancia de la utilización de ácidos grasos registrada en el experimento a la mitad de cada una de las fases, indica que la concentración de malonil CoA se mantuvo sin variaciones importantes en los dos tiempos en que se hizo la determinación. Los ácidos grasos quedan disponibles para enfrentar un incremento en la demanda energética por aumento de la actividad del animal y/o por la extensión del periodo de ayuno, en el caso de que no exista disponibilidad de alimento (*ibid.*).

Aunque el estudio de los ritmos circadianos internos del corazón en el organismo humano no se han estudiado en grado importante, se sabe que tanto el establecimiento del cuadro de infarto al miocardio como la presentación de muerte súbita, ocurren con mucha mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana (Carson *et al.*, 2000; Mukamal *et al.*, 2000). Esto podría significar que normalmente se presentan cambios metabólicos y fisiológicos para anticipar el incremento de la demanda energética que involucra el inicio de la actividad diurna.

## 5. Utilización de cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son sustancias que normalmente no produce el organismo en cantidades importantes. Sin embargo, cuando ocurre la activación prolongada e intensa del proceso lipolítico, es decir de la hidrólisis de triacilgliceroles en el tejido adiposo con liberación consecuente de ácidos grasos a la circulación, una parte importante de éstos es captada por el hígado, tejido que transforma el excedente de acetyl CoA en cuerpos cetónicos (Stryer, 1998). Los cuerpos cetónicos son acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato (la acetona, que se forma por descarboxilación del acetoacetato mediante una reacción no catalizada, también se incluye dentro de los cuerpos cetónicos; sin embargo, esta sustancia no es metabolizada por ningún tejido y tiene como principal destino ser eliminada por la vía aérea, dado su elevado grado de volatilidad). La



producción de cuerpos cetónicos se materializa en condiciones tales como el ejercicio físico intenso, el ayuno prolongado y la *diabetes mellitus* no controlada, en las cuales el organismo emite señales de alto requerimiento energético (*ibid.*).

La hiperproducción de cuerpos cetónicos por el hígado es seguida por la liberación de éstos a la circulación para ser captados y utilizados energéticamente por diversos tejidos. Los tejidos musculares cardíaco y esquelético son capaces de utilizar cuerpos cetónicos en la misma forma en que lo hacen otros tejidos, es decir, transformándolos nuevamente en acetil CoA (figura 6), con la cual alimentan su propio ciclo de Krebs y propician la síntesis de ATP.

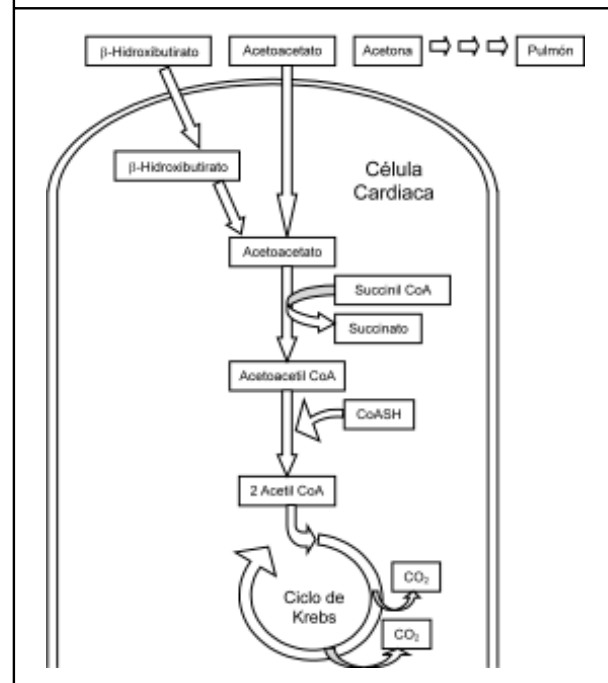
### 6. Sustancias que participan en la compensación del déficit energético

En el metabolismo energético del corazón y del músculo esquelético interviene también la sustancia conocida como fosfocreatina, la cual es capaz de ceder su grupo fosfato al ADP para formar ATP, en una reacción catalizada por la enzima creatina fosfocinasa (fosfocreatina + ADP → creatina + ATP). Esta reacción adquiere importancia cuando en el tejido muscular se ve limitada la síntesis de ATP a expensas de las vías oxidativas. Es decir, la fosfocreatina constituye un reservorio de energía que puede convertirse rápidamente en ATP en las condiciones indicadas. A su vez, la fosfocreatina se forma a partir de creatina y ATP durante periodos de satisfacción energética. El riñón forma diariamente 1 a 2 gramos de creatina a partir del aminoácido arginina, que a su vez se forma en el tejido renal a partir de citrulina, aminoácido que produce el epitelio intestinal a partir de glutamina. La creatina pasa a la sangre y es captada principalmente por el tejido muscular, donde se fosforila a expensas de ATP como se indicó previamente (Harris y Crabb, 1997).

Además de la creatina fosfocinasa, la deficiencia energética en el músculo es manejada por la enzima adenilato cinasa o miocinasa, la cual cataliza la reacción entre pares de moléculas de ADP, abundantes en los periodos de restricción energética, con formación de ATP y AMP (Smith, 1997). Esta reacción permite el aprovechamiento de la energía presente aún en el ADP, transformando a éste adecuadamente, puesto que es bien sabido que los sistemas bioquímicos que aportan energía a los procesos de trabajo biológico operan con ATP y no con ADP.

Durante el ejercicio intenso la aceleración del catabolismo de combustibles biológicos, así como la participación de la creatina fosfocinasa y de la adenilato cinasa en las reacciones antes mencionadas son factores que permiten que el ATP en la vecindad de las sarcómeras se mantenga en con-

Figura 6. Utilización de los cuerpos cetónicos por el tejido muscular a través de su transformación en acetil CoA y el catabolismo de ésta mediante el ciclo de Krebs.



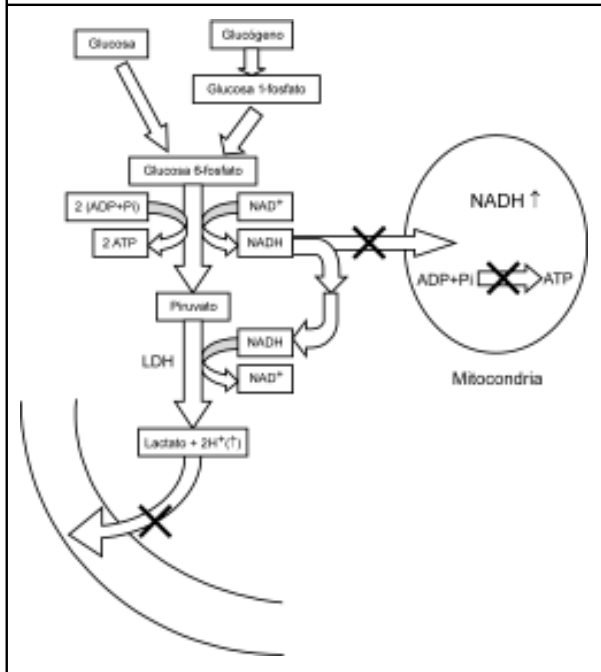
centraciones bastante constantes, lo que a su vez hace posible mantener el esfuerzo durante intervalos importantes de tiempo (Smith, 1997).

La disponibilidad de recursos tecnológicos de alta resolución ha permitido determinar que la concentración de ATP y creatina fosfato es máxima durante la diástole y mínima durante la sístole; consistente con esto, en la sístole se registra un máximo de concentración de fosfato inorgánico (Pi) y de NAD<sup>+</sup>. Estos datos indican que el corazón se nutre durante la diástole y utiliza mucha de la energía de sus nutrientes durante la sístole. La explicación subyacente a este estado energético diferencial entre la sístole y la diástole es que durante la sístole los vasos intramurales sufren obliteración, lo cual limita significativamente el flujo sanguíneo coronario, de manera que es durante la diástole que ocurre la mayor parte de dicho flujo sanguíneo, permitiendo así el acceso de los combustibles biológicos a las células miocárdicas (Morgan y Neely, 1988).

### 7. Alteraciones del metabolismo cardíaco asociadas al infarto

Como se mencionó previamente, el metabolismo cardíaco es por excelencia aeróbico, pues el trabajo biológico que desarrolla permanentemente el corazón requiere un aporte de energía que solamente puede cubrir de manera satisfac-

**Figura 7.** Metabolismo energético durante el infarto agudo. La ausencia de oxígeno determina la inactivación de la cadena respiratoria, por lo cual las mitocondrias acumulan NADH y dejan de formar ATP por fosforilación oxidativa. La glucólisis aporta algo de ATP a la célula, con la consecuencia de que el lactato y los hidrogeniones producidos se acumulan (↑) por la falta de flujo sanguíneo, propiciando la acidosis intracelular. LDH, lactato deshidrogenasa.



toria el proceso de oxidación total de los combustibles biológicos. Cuando disminuye o cesa el aporte sanguíneo a una región del tejido muscular cardíaco por efecto de un cuadro de *angina pectoris* o de infarto, disminuye o cesa la obtención de ATP a través de la fosforilación oxidativa, afectando necesariamente la vital función cardíaca. Al disminuir el flujo sanguíneo a través de una arteria coronaria, disminuye el aporte de nutrientes y de oxígeno a la zona del tejido irrigada por esa arteria, y la dinámica metabólica de la región afectada cambia de manera muy significativa.

En poco tiempo la ausencia o la baja concentración de oxígeno limita severamente el catabolismo de ácidos grasos. Al no existir oxígeno en las mitocondrias, la cadena respiratoria deja de recibir hidrógeno a partir de los cofactores NADH y  $FADH_2$ , lo cual determina que estas especies químicas se acumulen en su forma reducida. Como se explicó antes, la  $\beta$ -oxidación y el ciclo de Krebs son procesos que requieren de las formas oxidadas de dichos cofactores, es decir,  $NAD^+$  y FAD, ya que en algunas de sus reacciones se remueve hidrógeno de ciertos metabolitos (figuras 1 y 3), hidrógeno que debe ser captado por los cofactores para ser canalizado hacia la cadena respiratoria. De esta manera, la restricción o la ausencia de oxígeno se traduce en la imposi-

bilidad de formar las cantidades de ATP que normalmente se producen por unidad de tiempo en los cardiomiocitos.

En lo concerniente al catabolismo de la glucosa, la única parte que puede continuar operando durante la restricción de oxígeno es la glucólisis, a pesar de que una de sus 10 reacciones ocurre con reducción de  $NAD^+$ . Este NADH formado en el citosol, a diferencia del que se forma en la matriz mitocondrial, tiene la opción de volverse a oxidar sin involucrar a la cadena respiratoria, la cual se encuentra inactiva en las condiciones analizadas. Efectivamente, el NADH glucolítico puede reoxidarse a  $NAD^+$  por reacción con piruvato (generado por la misma vía glucolítica), por efecto de la acción catalítica de la enzima LDH, resultando lactato como producto final (figura 7). La clave de que la vía glucolítica pueda ocurrir en anaerobiosis es esta reacción productora de lactato, pues permite la regeneración continua de  $NAD^+$  (oxidado), impidiendo la acumulación de la forma reducida y permitiendo así que la reacción que reduce  $NAD^+$  en la vía glucolítica siga ocurriendo y, con ella, la vía glucolítica en su conjunto. De no ser por esta reacción de reoxidación alternativa del NADH citosólico cuando la cadena respiratoria no se encuentra activa, la glucólisis estaría impedida de llevarse a cabo, como en los casos de la  $\beta$ -oxidación o del ciclo de Krebs (Harris, 1997).

En corazón de rata, la disminución del flujo sanguíneo a través de una arteria coronaria en un 65% estimula la vía glucolítica con producción de lactato y deprime el catabolismo aeróbico que realiza el ciclo de Krebs (Weiss *et al.*, 1989).

Aunque durante un infarto los cardiomiocitos de la zona afectada no captan glucosa por la falta de flujo sanguíneo, dichas células contienen glucógeno, el cual se cataboliza a glucosa 1-fosfato, que se isomeriza a glucosa 6-fosfato, y es a partir de este metabolito que se lleva a cabo la glucólisis. La generación de lactato asociada a la glucólisis anaeróbica trae consigo la liberación de hidrogeniones al medio, lo cual determina un efecto acidificante en la zona infartada difícil de neutralizar debido a la estasis a que se encuentra sometido el flujo sanguíneo (Lopaschuk y Stanley, 1997).

Los cambios que sufre el metabolismo energético de las células cardíacas durante un infarto se traducen en la producción de cantidades muy bajas de ATP, ya que en esas condiciones éste se forma fundamentalmente a partir de la glucólisis, la cual tiene un rendimiento de sólo dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, comparado con al menos 30 cuando la glucosa se cataboliza hasta  $CO_2$  y  $H_2O$  (Nelson y Cox, 2000), lo cual correlaciona con la información de que, aun actuando de manera acelerada, la glucólisis en condiciones de hipoxia solamente produce de 5% a 7% del ATP que produce el tejido cardíaco bien oxigenado

(Morgan y Neely, 1988). Además, en condiciones de isquemia, es posible que la glucólisis se deprima antes de catabolizar toda la glucosa disponible pues la enzima reguladora del proceso, la fosfofructocinasa (cataliza la transformación de fructosa 6-fosfato en fructosa 1, 6-bisfosfato a expensas de ATP), es sensible a la disminución del pH, lo cual se propicia conforme se producen lactato e hidrogeniones. Este efecto inhibitorio de la fosfofructocinasa es observable a pH 6.9 (Morgan y Neely, 1988) y en principio está diseñado para prevenir el daño celular al evitar que continúe activado el proceso productor de la acidez. En condiciones normales la acumulación de hidrogeniones no ocurre debido a un sistema simportador de lactato e hidrogeniones localizado en la membrana celular (Devlin, 1997). En el tejido isquémico, sin embargo, este mecanismo de eliminación de hidrogeniones no se encuentra disponible por la restricción circulatoria, propiciándose la acidosis intracelular.

Por otra parte, la cantidad de ATP que se forma a partir de las reacciones catalizadas por la creatina fosfocinasa y miocinasa en las células de la región infartada, también es demasiado baja en comparación con la demanda energética del tejido cardíaco, de manera que a pesar de todo, en el tejido infartado se establece una restricción energética bien definida.

Además de lo lesivo que resultan la restricción energética y el estado acidótico del medio intracelular *per se*, la hiperconcentración de hidrogeniones induce el intercambio de hidrogeniones por iones sodio a través de la membrana celular y, a su vez, el incremento de la concentración intracelular de los iones sodio produce su intercambio por

iones calcio a través de la misma membrana, generando en última instancia una hiperconcentración intracelular de calcio capaz de producir la muerte de la célula (Lopaschuk y Stanley, 1997).

De esta manera, las alteraciones metabólicas que sufren los cardiomiocitos por efecto de la isquemia severa se traducen en insuficiencia casi instantánea del proceso de contracción y relajación, base de la actividad cardíaca.

Se ha documentado que las zonas infartadas del miocardio en humanos contienen cantidades totales de creatina mucho menores que las zonas correspondientes en controles sanos (Bottomley y Weiss, 1998), lo cual implica una deficiencia importante de creatina fosfato, sustancia que juega un importante papel en la dotación de ATP en la vecindad de las sarcómeras. Esto también dificulta el funcionamiento celular durante el evento isquémico y una vez lograda la reperfusión.

Por último, según se expuso anteriormente, la deficiente disponibilidad de energía en el músculo cardíaco se asocia con la combinación de moléculas de ADP consigo mismas para la producción de ATP y AMP. Resulta que el AMP, a diferencia del ADP y del ATP, se degrada fácilmente a productos no fosforilados que se liberan al medio extracelular. Lo desafortunado de esto es que la cantidad de nucleótidos que permanece en los cardiomiocitos es en muchos casos insuficiente para satisfacer el requerimiento de la actividad mecánica del corazón en el caso de que se logre una reperfusión exitosa, pues el tiempo necesario para restaurar las concentraciones normales de nucleótidos oscila entre algunas horas y varios días (Lopaschuk *et al.*, 1994).

## Bibliografía

- Bottomley, P. A. y R. G. Weiss (1998). "Non-invasive Magnetic-resonance Detection of Creatine Depletion in Non-viable Infarcted Myocardium", *The Lancet* 351: 714-718.
- Braunwald, E. (2001). "Normal and Abnormal Myocardial Function", en E. Braunwald; A. S. Fauci; D. L. Kasper; S. L. Hauser; D. L. Longo y J. L. James (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* McGraw-Hill, pp. 1309-1318.
- Carson, P. A.; C. M. O'Connor; A. B. Miller; S. Anderson; R. Belkin; G. W. Neuberger; J. H. Wertheimer; D. Frid; A. Cropp y M. Packer (2000). "Circadian Rhythm and Sudden Death in Heart Failure: Results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial", *J. Am. Coll. Cardiol.* 36: 541-546.
- Devlin, T. M. (1997). "Biological Membranes: Structure and Membrane Transport", en Devlyn, T. M. (ed.) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, pp. 179-216.
- Glatz, J. F.; M. M. Vork y G. J. van der Vusse (1993). "Significance of Cytoplasmic Fatty Acid-binding Protein for the Ischemic Heart", *Mol. Cell Biochem.* 123: 167-173.
- Goodwin, G. W.; C. S. Taylor y H. Taegtmeier (1998). "Regulation of Energy Metabolism of the Heart During Acute Increase in Heart Work", *J. Biol. Chem.* 273: 29530-29539.
- Guyton, A. C. y J. E. Hall (2000). *Medical Physiology*, 10<sup>th</sup> ed., Saunders Co., Cap. 9, "The Heart as a Pump", pp. 96-106.
- Harris, R. A. (1997). "Carbohydrate Metabolism I: Major Metabolic Pathways and their Control", en Devlin T. M. (ed.) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, pp. 267-333.
- Harris R. A. y D. W. Crabb (1997). "Metabolic

- Interrelationships", en Devlin T. M. (ed.) *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, pp. 525-562.
- Kudo, N. A.; J. Barr; R. L. Barr; S. Desai y G. D. Lopaschuk (1995). "High Rates of Fatty Acid Oxidation During Reperfusion of Ischemic Hearts are Associated with a Decrease in Malonyl-CoA Levels due to an Increase in 5'-AMP-Activated Protein Kinase Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase", *J. Biol. Chem.* 270: 17513-17520.
- Lopaschuk, G. D.; D. D. Belke; J. Gamble; T. Itoi y B. O. Schönekeess (1994). "Regulation of Fatty Acid Oxidation in the Mammalian Heart in Health and Disease", *Biochim. Biophys. Acta* 1213: 263-276.
- Lopaschuk, G. D. y W. C. Stanley (1997). "Manipulation of Energy Metabolism in the Heart", *Science & Medicine* 4: 42-51.
- Lysiak, W.; K. Lilly; F. DiLisa; P. P. Toth y L. L. Bieber (1988). "Quantitation of the Effect of L-carnitine on the Levels of Acid-soluble Short-chain Acyl-CoA and CoASH in Rat Heart and Liver Mitochondria", *J. Biol. Chem.* 263: 1151-1156.
- Morgan, H. E. y J. R. Neely (1988). "Regulación metabólica y función miocárdica", en Hurst, I. L. (ed.). *El corazón*. Interamericana-McGraw-Hill. pp. 91-108.
- Mukamal K. J.; J. E. Muller; M. Maclure; J. B. Sherwood y M. A. Mittleman (2000). "Increased Risk of Congestive Heart Failure Among Infarctions with Nighttime Onset". *Am. Heart. J.* 140: 438-442.
- Nelson, D. L. y M. M. Cox (2000). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3<sup>rd</sup> ed. Word Publishers.
- Saddik, M. y G. D. Lopaschuk (1991). "Myocardial Triglyceride Turnover and Contribution to Energy Substrate Utilization in Isolated Working Rat Hearts", *J. Biol. Chem.* 266: 8162-8170.
- Saddik, M. J.; Gamble; L. A. Witors y G. D. Lopaschuk (1993). "Acetyl-CoA Carboxylase Regulation of Fatty Acid Oxidation in the Heart", *J. Biol. Chem.* 268: 25836-25845.
- Silverman, M. (1991). "Structure and Function of Hexose Transporters", *Ann. Rev. Biochem.* 60: 757-794.
- Smith. T. E. (1997). "Molecular Cell Biology", en Devlin T. M. (ed.). *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, pp. 919-979.
- Stryer, L. (1998). *Biochemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Freeman & Co. Cap. 24, "Fatty Acid Metabolism", pp. 603-628.
- Voet, D. y J. G. Voet (1990). *Biochemistry*. Wiley & sons. Cap. 11, "Lipids and Membranes", pp. 271-313.
- Weiss, R. G.; V. P. Chacko; J. D. Glickson y G. Gerstenblith (1989). "Comparative <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR Assessment of Altered Metabolism During Graded Reductions in Coronary Flow in Intact Rat Hearts", *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 86: 6426-6430.
- York, J. L. (1997). "Enzymes: Classification, Kinetics, and Control", en Devlin T. M. (ed.). *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss, pp. 127-178.
- Young, M. E.; G. W. Goodwin; J. Ying; P. Guthrie; C. R. Wilson; F. A. Laws y H. Taegtmeyer (2001a). "Regulation of Cardiac and Skeletal Muscle Malonyl-CoA Decarboxylase by Fatty acids", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280: E471-E479.
- Young, M. E.; P. Razeghi; A. M. Cedars; P. H. Guthrie y H. Taegtmeyer (2001b). "Intrinsic Diurnal Variations in Cardiac Metabolism and Contractile Function", *Circ. Res.* 89: 1199-1208.

THE  
**Journal of  
Materials  
Education**

EDICIÓN EN ESPAÑOL

AN INTERNATIONAL JOURNAL  
FOR MATERIALS SCIENCE  
AND ENGINEERING

La revista acepta manuscritos de temas de Educación de Materiales, incluyendo las áreas de temas pedagógicos y técnicos. Los artículos serán revisados previo a su aceptación y publicación.

Instrucciones para los autores en <http://www.Unt.edu/ICME/>

Mandar los manuscritos en inglés a: Prof. James A. Clum  
E-mail: [jaclum@facstaff.wisc.edu](mailto:jaclum@facstaff.wisc.edu)

Mandar los manuscritos en español a: Dr. Víctor Sánchez Mendieta  
E-mail: [vsm@coatepec.uaemex.mx](mailto:vsm@coatepec.uaemex.mx)