

Metabolismo energético del corazón y sus proyecciones en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

PABLO CASTRO¹, LUIGI GABRIELLI¹, HUGO VERDEJO¹, DOUGLAS GREIG¹, ROSEMARIE MELLADO², ROBERTO CONCEPCIÓN³, LUIS SEPÚLVEDA⁴, JOSÉ LUIS VUKASOVIC⁵, LORENA GARCÍA⁶, MARCELA PIZARRO⁶, DEISY PIVET⁶, CONSTANZA CARRILLO⁶, FABIOLA TAPIA⁶, MARIO NAVARRO⁶, RODRIGO TRONCOSO⁶, FERNANDO BARAONA⁸, SILVANA LLEVANERAS¹, CLAUDIA HERNÁNDEZ¹, IVÁN GODOY¹, JORGE E. JALIL¹, JUAN CARLOS QUINTANA¹, PILAR ORELLANA¹, MARIO CHIONG⁶, SERGIO LAVANDERO^{6,7}

Heart energy metabolism and its role in the treatment of heart failure

It is unknown why heart failure progresses even when patients are treated with the best therapy available. Evidences suggest that heart failure progression is due to loss of neurohumoral blockade in advanced stages of the disease and to alterations in myocardial metabolism induced, in part, by this neurohumoral activation. Alterations in cardiac energy metabolism, especially those related to substrate utilization and insulin resistance, reduce the efficiency of energy production, causing a heart energy reserve deficit. These events play a basic role in heart failure progression. Therefore, modulation of cardiac metabolism has arisen as a promissory therapy in the treatment of heart failure. This review describes myocardial energy metabolism, evaluates the role of impaired energy metabolism in heart failure progression and describes new therapies for heart failure involving metabolic intervention.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1028-1039).

Key words: Drug therapy; Heart failure; Metabolism.

¹Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Clínico. Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Hospital Dipreca.

⁴Hospital Clínico, Universidad de Chile.

⁵Hospital del Salvador.

⁶Centro FONDAP de Estudios Moleculares de la Célula, Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

⁷Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁸Hospital Sótero del Río.

Trabajo financiado por Proyectos Fondecyt 1090727 (PC), 1080436 (SL) y FONDAP 15010006 (SL)

Recibido el 7 de octubre de 2009, aceptado el 1° de junio de 2010.

Correspondencia a:

Dr. Pablo Castro
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago.
E-mail: pcastro@med.puc.cl

Dr. Sergio Lavandero.
Centro FONDAP de Estudios Moleculares de la Célula, Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile Olivos 1007, Santiago 8380492.
E-mail: slavander@uchile.cl

La insuficiencia cardíaca sistólica es una patología caracterizada por un insuficiente débito cardíaco para la demanda de los tejidos y un aumento de la resistencia vascular periférica. Constituye un importante problema de salud pública y su prevalencia alcanza a 2% de los pacientes diagnosticados en Estados Unidos de Norteamérica, falleciendo 30% en el primer año¹. Las cifras en Chile son coincidentes al mostrar una elevada mortalidad en estos pacientes luego del alta hospitalaria^{2,3}. Debido al envejecimiento progresivo de nuestra población, mayor supervivencia frente a patología coronaria y mejoras en la terapia, se espera un incremento en su prevalencia

y en los costos de atención asociados^{4,6}. La etiología de la insuficiencia cardíaca es variable y en registros nacionales la etiología predominante es no-isquémica (42,4%), seguida de causa isquémica (31,6%) y valvular (14,8%)¹. La diferenciación entre las etiologías predominantes de insuficiencia cardíaca no es banal. En efecto, numerosos trabajos han mostrado que los pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica tienen mejor pronóstico y respuesta a terapia²⁻⁶, lo cual puede corresponder a diferencias en la fisiopatología de ambas formas. A modo de ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica presentan un incremento marcado en la expresión de óxido nítrico sintasa

a nivel del cardiomiocito y un incremento significativo en los niveles del factor de necrosis tisular tipo α (TNF- α) en el endotelio y músculo liso vascular⁷. Sin embargo, ambas formas, en estadios avanzados, comparten alteraciones estructurales y funcionales con hiperactividad simpática, niveles plasmáticos aumentados de catecolaminas que llevan a un aumento diversos péptidos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), perpetuándose un círculo vicioso que contribuye al remodelado ventricular izquierdo, vasoconstricción y retención anormal de sodio y agua⁸, además alteraciones del metabolismo miocárdico que se revisarán en este documento.

A pesar del significativo avance en la terapia para la insuficiencia cardíaca, ésta continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad, las cuales muchas veces exceden a la de varios cánceres^{9,10}. Los bloqueadores del SRAA y betabloqueadores han permitido mejorar la sobrevida al disminuir los efectos deletéreos de la hiperactividad simpática y de la angiotensina II sobre el remodelado vascular y ventricular izquierdo, sin embargo, la enfermedad tiende a progresar probablemente por la pérdida en la eficacia del bloqueo neurohumoral en estadios más avanzados de la enfermedad^{11,12}. Estos antecedentes explican por qué uno de los principales desafíos de la cardiología actual es el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos dirigidos a los mecanismos moleculares y celulares de la insuficiencia cardíaca. Dentro de estos últimos, el metabolismo miocárdico en la insuficiencia cardíaca aparece como un mecanismo promisorio a desarrollar.

Metabolismo miocárdico

El corazón, para mantener su función contráctil, requiere un suministro continuo y abundante de energía, transformando la energía química almacenada en la glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres de cadena corta (AGLs) en energía mecánica, empleada en la interacción actina/miosina a nivel de las miofibrillas. El corazón sintetiza, diariamente, 70 veces su peso en ATP¹³, unos 30 kilogramos, transformando apenas 25% de esta producción en trabajo¹⁴. Hoy en día existe evidencia que una alteración del metabolismo energético del miocardio juega un papel clave en el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardíaca perpetuando y acentuando la activación

neurohumoral, lo que ha motivado un interés creciente en la modulación metabólica como un blanco terapéutico alternativo al bloqueo neurohumoral^{15,16}.

Ya en 1939, Herrmann y Decherd describieron una reducción en el contenido de fosfocreatina en el miocardio insuficiente¹⁵. Varios años más tarde estas observaciones se ratificaron en pequeños estudios de biopsias que mostraron que el contenido de ATP en corazones insuficientes era casi 30% menor que el de controles normales¹⁶. El advenimiento de la espectroscopía por resonancia magnética ha permitido caracterizar la depleción energética en el corazón¹⁷. Sin embargo, tanto los estudios por biopsia como de espectroscopía no permiten evaluar la compartimentalización de este déficit energético en el interior de este órgano. Consecuentemente, y pese a la evidencia acumulada, no se ha establecido una relación causal precisa entre privación energética e insuficiencia cardíaca.

Componentes del metabolismo cardíaco

Son tres los elementos fundamentales que involucran el metabolismo cardíaco. El primero es la utilización de sustrato, consistente en la captación celular de ácidos grasos libres de cadena corta y glucosa, su metabolización por β -oxidación, glicólisis y la incorporación de los metabolitos resultantes al ciclo de Krebs (Figura 1). El segundo componente es la síntesis de ATP mediante fosforilación oxidativa por la cadena respiratoria mitocondrial (Figura 1). El tercer elemento consiste en la transferencia de energía desde el ATP a la molécula "reservorio" creatina, mediante la creatina kinasa mitocondrial. La fosfocreatina es una molécula de menor tamaño que el ATP que difunde con facilidad a las miofibrillas, donde cede su fosfato al ADP para reconstituir ATP; la creatina vuelve a la mitocondria para reiniciar el ciclo (Figura 2)^{18,19}. La fosfocreatina es una importante fuente de energía en condiciones de aumento de demanda, dado que permite generar ATP a una tasa 10 veces superior a la máxima capacidad de la fosforilación oxidativa²⁰.

Alteraciones del metabolismo cardíaco en la insuficiencia cardíaca

Los cambios en el metabolismo del corazón insuficiente se han caracterizado en estudios

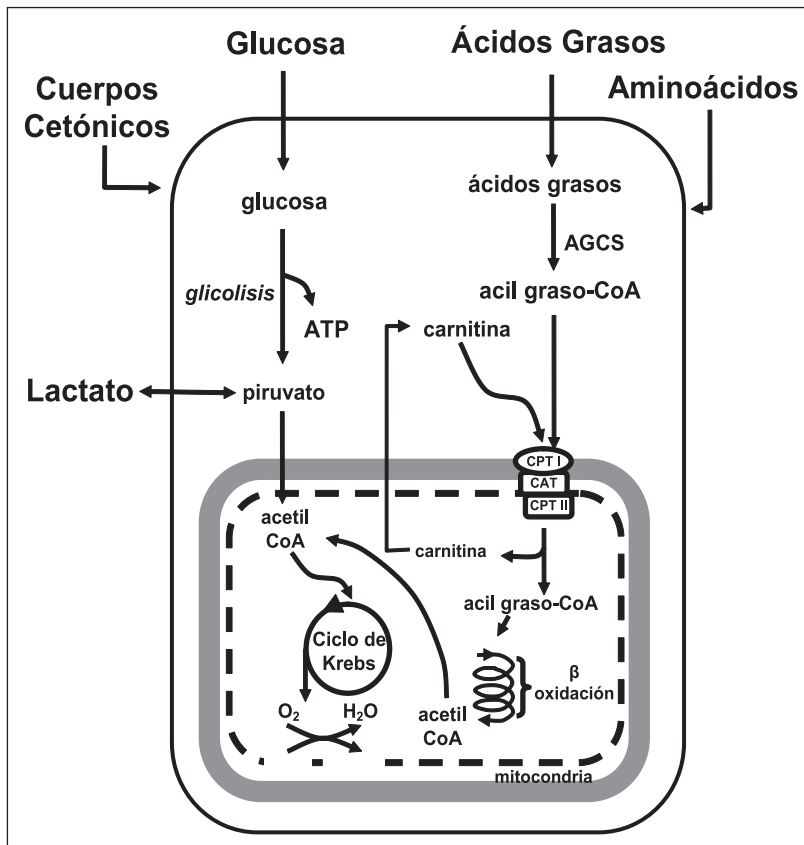


Figura 1. Metabolismo energético de los cardiomiocitos. Glucosa, lactato y ácidos grasos son la fuente primaria para la producción de energía en el corazón adulto. La principal vía metabólica de la glucosa es la glicolisis. El piruvato generado en la glicolisis es convertido a lactato o transportado a la mitocondria donde es decarboxilado y convertido a acetil-CoA. Los ácidos grasos son transportados al citoplasma y son activados a sus respectivos acil graso-CoA por la acil graso-CoA sintetasa (AGCS). El acil graso-CoA es convertido a acil graso-carnitina por la carnitina palmitoil-transferasa I (CPT I), translocada a través de la membrana interna de la mitocondria por la acil-translocasa (CAT), y entonces la acil graso-carnitina se convierte a acil graso-CoA por la carnitina palmitoil-transferasa II (CPT II). Los acil graso-CoAs intramitocondriales son degradados por β-oxidación. Los acetil-CoA provenientes de la glicolisis o la β-oxidación entran al ciclo de Krebs. Las especies reducidas NADH₂ y FADH generados en el ciclo de Krebs sirven de sustrato a la cadena transportadora de electrones (CTE). Este proceso requiere oxígeno y es responsable de la generación de la gradiente de protones necesaria para la síntesis de ATP.

clínicos^{21,22} y modelos experimentales²³⁻²⁷. Estas modificaciones afectan a todos los elementos del metabolismo anteriormente mencionados y están asociados a cambios en la capacidad funcional a medida que progresa la enfermedad. Al respecto, estudios preliminares han mostrado una correlación entre las alteraciones del metabolismo de la glucosa y el deterioro sintomático en insuficiencia cardíaca²⁸ alcanzando, en estos pacientes, una prevalencia en las alteraciones en el metabolismo de la glucosa de 46%²⁸. En individuos con insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA capacidad funcional

IV), terapias como la resincronización se asocian a mejoría significativa en el consumo de glucosa miocárdico^{29,30}.

En general, los cambios observados en el metabolismo miocárdico en la insuficiencia cardíaca se pueden dividir en:

a) *Utilización de sustrato:* El corazón fetal utiliza glucosa como su sustrato primario. Poco después del nacimiento ocurre un cambio metabólico, predominando la utilización de AGLs (60-90%)³¹. Los estudios de utilización de sustra-

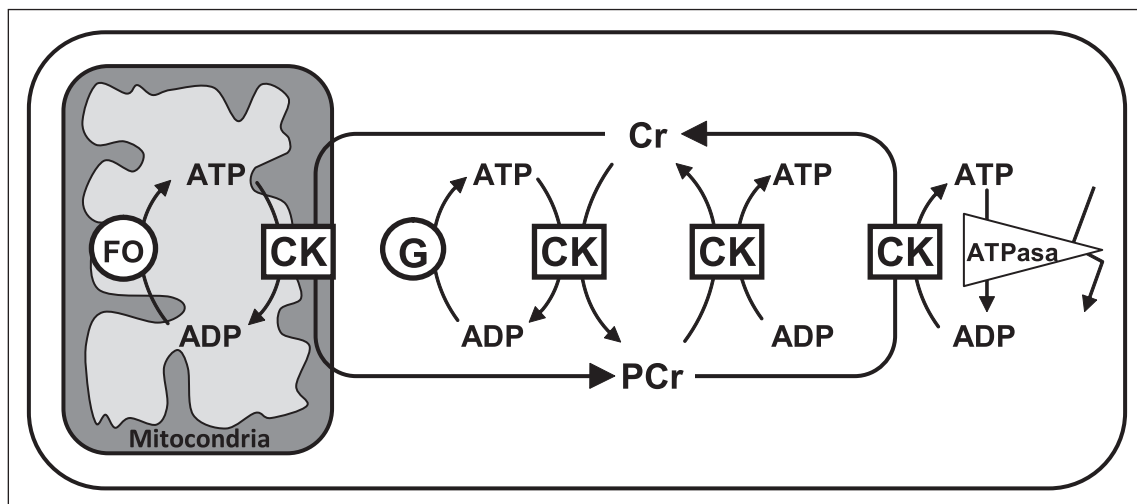


Figura 2. El sistema de transferencia de energía creatina kinasa-fosfocreatina. Existen diferentes isoenzimas de creatina kinasa (CK) ubicadas en diferentes compartimentos como mitocondria y citosol, en forma soluble o asociadas con sistemas generadores o consumidores de ATP. La fosfocreatina (PCr) es sintetizada a partir de creatina (Cr) por la CK mitocondrial utilizando ATP proveniente de la fosforilación oxidativa (FO), o por la CK citosólica con ATP proveniente de la glicólisis (G). La PCr es utilizada como una reserva global o local de ATP. En cardiomiocitos las isoenzimas de CK, junto con la altamente difusible PCr, son las responsables de mantener la transferencia de energía entre los centros productores (mitocondrial, glicólisis) y los centros consumidores de ATP (miofibrillas y bombas ATPasas).

to en la insuficiencia cardíaca en humanos han mostrado resultados dispares. Sin embargo, la mayoría coincide en que se incrementa levemente la utilización de AGLs en las etapas tempranas de insuficiencia cardíaca³², seguido de una marcada disminución de su utilización en etapas más avanzadas³³. Los cambios en la utilización de glucosa son igualmente inconsistentes. Sin embargo, se ha descrito frecuentemente un incremento inicial en la utilización de glucosa^{4,35}, probablemente producto de un cambio en la expresión génica hacia un patrón fetal³¹. En estadios avanzados de la enfermedad es habitual encontrar una menor utilización de glucosa³⁶, asociada a la disminución de la expresión de los transportadores GLUT-4 en el cardiomiocito³⁷ y al desarrollo de resistencia a la insulina a nivel miocárdico^{38,39}. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es compleja debido al significativo aumento de las concentraciones de AGLs, glucosa e insulina en la insuficiencia cardíaca, lo que dificulta discriminar entre cambios reales en las vías metabólicas del cardiomiocito y aquellos indirectos derivados del ambiente metabólico alterado³².

b) **Fosforilación oxidativa:** Desde el punto de

vista metabólico el corazón depende principalmente de la fosforilación oxidativa, derivando de este proceso 90-95% del total del ATP empleado³². Es fácil comprender que cualquiera condición que disminuya la disponibilidad del ATP se traducirá en alteraciones en la función mecánica del cardiomiocito. En la insuficiencia cardíaca existen cambios estructurales y funcionales a nivel mitocondrial⁴⁰. La producción de ATP depende de la gradiente de protones en la membrana interna mitocondrial, la cual se pierde en forma de calor por un incremento en los niveles de proteínas desacoplantes mitocondriales (UCP 2 y 3), las cuales tienen una estrecha asociación con el incremento en los niveles plasmáticos de AGLs en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁴¹⁻⁴⁵. Todos estos cambios se traducen en una severa pérdida de eficiencia de la fosforilación oxidativa en el miocardio insuficiente.

c) **Metabolismo del fosfato:** La fosfocreatina es una importante reserva de corto plazo que mantiene un alto potencial de fosforilación en condiciones de demanda aumentada. Como se mencionó anteriormente, la transferencia de un grupo fosfato desde fosfocreatina a ADP mediante

la creatina kinasa genera ATP a una velocidad 10 veces superior a la máxima capacidad de la fosforilación oxidativa²⁰. En la insuficiencia cardíaca, los niveles de ATP permanecen normales hasta estadios avanzados, llegando a reducirse entre 30 y 40%^{32,46,47}. Sin embargo, tanto fosfocreatina como los niveles totales de creatina comienzan a disminuir desde estadios precoces de la enfermedad, lo que se acentúa en estadios avanzados (30-70%)^{46,48}, en parte debido a una disminución en la función del transportador de creatina⁴⁹. La disminución en la producción de ATP y depleción de los depósitos de fosfocreatina en la insuficiencia cardíaca disminuyen las capacidades del músculo cardíaco para responder a incrementos agudos en la demanda de energía, lo que puede contribuir a la disminución de la contractilidad y reserva inotrópica característica del miocardio insuficiente. De manera significativa, la relación fosfocreatina/ATP, evaluada por espectroscopia de resonancia magnética, se relaciona con mortalidad⁵⁰, capacidad funcional⁴⁹, función sistólica⁵¹ y diastólica⁵².

Implicancias en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Dentro del arsenal terapéutico actualmente disponible para el manejo de la insuficiencia cardíaca existen varias familias de fármacos que pueden tener efectos indirectos en el metabolismo cardíaco⁵³⁻⁵⁵. La evidencia disponible hasta el momento sugiere que alteraciones en el metabolismo energético del miocardio forman parte integral del desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca. De acuerdo a lo anterior, la investigación se ha centrado en las siguientes líneas:

a) **Antagonistas neurohumorales:** Varios de los fármacos utilizados habitualmente en el manejo de la insuficiencia cardíaca tienen efectos metabólicos insospechados. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina II tipo I disminuyen significativamente la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 o la resistencia a insulina a través de una acción protectora sobre las células β -pancreáticas^{56,57}. El bloqueador β -adrenérgico carvedilol, ampliamente utilizado en el manejo de insuficiencia cardíaca, disminuye los niveles circulantes de AGLs, disminuye la β -oxidación

e incrementa el consumo de glucosa del miocardio. Este cambio de sustrato se acompaña en una disminución significativa del consumo de O_2 miocárdico y una optimización de la función ventricular^{55,58}.

b) **Incremento del metabolismo de la glucosa:** Pese a sus evidentes limitaciones prácticas, el empleo de la solución glucosa-insulina-potasio se asocia a disminución de la disfunción ventricular en individuos con insuficiencia cardíaca. De la misma manera, los efectos favorables observados con el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca dependerían de la activación de proteína kinasa dependiente de AMP (AMPK) miocárdica. AMPK es un "sensor" metabólico que estimula la glicólisis en estados de depleción de ATP⁵⁹.

c) **Sensibilización a la insulina:** El efecto de metformina también depende, al menos en parte, de AMPK. Un estudio canadiense mostró una reducción significativa de mortalidad en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca tratados con metformina, y no con otros hipoglicemiantes⁶⁰. Sin embargo, el riesgo de acidosis en condiciones de hipodébito ha limitado su uso^{61,62}.

d) **Modulación de los niveles de creatina y fosfocreatina:** Estos aumentan al incrementar la actividad del transportador de creatina. Sin embargo, su hiperactividad es deletérea debido a la compartimentalización del cardiomiocito que limita el tráfico intracelular de fosfocreatina/creatina (PCr/Cr). Una razón PCr/Cr elevada en la periferia del retículo mitocondrial limita la síntesis de ATP y por el contrario una razón disminuida en el espacio interfibrilar se asocia a limitaciones en la capacidad contráctil. Esto, sumado a un aumento en los niveles de ADP libre genera un desequilibrio metabólico que lleva a hipertrofia y luego a insuficiencia cardíaca en modelos animales.⁶³ Incrementos moderados en la disponibilidad de creatina, o bien estrategias para optimizar el consumo de ATP en las miofibrillas mediante sensibilizadores de calcio han sido evaluadas con resultados discretos^{64,65}.

e) **Suplementación de coenzima Q o carnitina:** La administración de carnitina incrementa la glicólisis en el corazón aislado y perfundido, al incrementar los niveles de acetilcarnitina y dis-

minuir proporcionalmente los de acetyl-CoA⁶⁶. Sin embargo, no hay estudios en humanos. La racionalidad para suplementar coenzima Q es similar, buscando suplir alteraciones en la cadena transportadora de electrones. Aun cuando ensayos pilotos no controlados han mostrado mejoría en función ventricular⁶⁷, un estudio clínico aleatorio no mostró diferencias significativas⁶⁸.

f) **Agonistas de receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR):** Varias investigaciones han evaluado si la activación de la vía PPAR disminuye la lipotoxicidad de los AGLs e incrementa su oxidación mitocondrial. Los resultados han sido dispares⁶⁹ y el grado de cambio de uso de sustratos es gravitante en determinar si la respuesta es o no adaptativa. Así potencialmente, la activación crónica de PPAR podría tener efectos deletéreos debido a una mayor oxidación mitocondrial y síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁷⁰. Por ello, se requiere seguir investigando la seguridad en la administración de agonistas PPAR antes de considerar su utilización sistemática en insuficiencia cardíaca⁷¹.

Dada las limitaciones de los enfoques anteriores, la manipulación del sustrato energético se considera la opción terapéutica más viable en la insuficiencia cardíaca. Desde un punto de vista estequiométrico, la utilización de AGLs como sustrato preferencial consume 12% más de O₂ por unidad de ATP que el generado vía glicólisis⁷². Sin embargo, numerosos estudios han mostrado que el desplazamiento metabólico hacia un estado de máxima utilización de los AGLs se asocia a incrementos de hasta 50% en el consumo de oxígeno⁷³. Igualmente, altas concentraciones de AGLs se asocian a un deterioro de 30% de la eficiencia mecánica del miocardio^{73,74}, sugiriendo que la elevación de AGLs induce un efecto de “desperdicio” de oxígeno que supera ampliamente al predicho estequiométricamente.

La manipulación directa de la utilización del sustrato es posible mediante inhibidores directos de la oxidación de los AGLs o de la carnitina-palmitoil transferasa 1 (CPT-1). Aunque estos compuestos tienen mecanismos de acción complejos y aún no completamente dilucidados, todos bloquean la utilización de los AGLs y promueven la utilización de glucosa^{32,75,76}. El efecto de estas intervenciones en la insuficiencia cardíaca puede depender de la etiología o de la etapa de la enfermedad⁷⁷. Sin embargo, un número creciente de

estudios clínicos sugiere que la inhibición parcial de la β-oxidación de los AGLs constituye una alternativa promisoriosa. Varios de los fármacos que modifican la utilización de sustrato son actualmente empleados como antianginosos por su capacidad de disminuir el consumo de O₂. Estos son:

a) **Ranolazina:** Este fármaco bloquea la corriente tardía de sodio, disminuyendo en forma indirecta la captación de calcio por el intercambiador Na⁺/Ca²⁺⁷⁸. Su administración endovenosa incrementa la fracción de eyección en perros⁷⁹. En modelos animales, este fármaco es un inhibidor parcial de la β-oxidación^{80,81}. Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados en modelos experimentales de daño miocárdico por isquemia-reperusión⁸². Por otro lado, la prolongación del intervalo QT asociado a su uso plantea consideraciones serias de seguridad en relación al riesgo de taquicardia ventricular y muerte súbita⁸³.

b) **Etomoxir:** Este inhibidor de la CPT-1⁸⁴ e hipoglicemiante⁸⁵ disminuye el remodelado ventricular en modelos murinos de sobrecarga ventricular⁸⁶ e inhibe el desarrollo de insuficiencia cardíaca en ratas diabéticas⁸⁷. En un estudio no controlado en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca (capacidad funcional II-III de la NYHA), la administración de etomoxir por 3 meses mejoró significativamente la fracción de eyección y capacidad funcional⁸⁸. Sin embargo, no existen datos de su administración prolongada.

c) **Perhexilina:** Este fármaco inhibe a las CPT-1 y 2 en modelos de corazón aislado^{89,90}. En un estudio randomizado, doble ciego, la administración de perhexilina por 8 semanas incrementó la fracción de eyección en 10% y modificó significativamente la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca independiente de su etiología⁹¹. Sin embargo, presenta una elevada neurohepatotoxicidad^{92,93}.

d) **Oxfenicina:** Este otro inhibidor de la CPT-1 previno el remodelado ventricular e inducción de metaloproteinasas en un modelo canino de insuficiencia cardíaca inducida por marcapaso⁹⁴. Sin embargo, su administración induce desarrollo de hipertrofia cardíaca en forma dosis-dependiente por un mecanismo aún no precisado⁹⁵.

e) **Trimetazidina (TMZ):** Este compuesto es un agente metabólico con eficacia antianginosa demostrada y aprobado para el tratamiento de la angina en la mayoría de los países de Europa y

Asia. La trimetazidina disminuye la oxidación de ácidos grasos y estimula la utilización de glucosa por una inhibición selectiva de la 3-cetoacil de cadena larga CoA tiolasa mitocondrial (3-CAT)⁹⁶ y probablemente a CPT-1⁹⁷, incrementado la utilización de glucosa y producción de ATP (Figura 3)⁹⁸⁻¹⁰⁰. Estudios recientes sugieren que trimetazidina mejora la función ventricular y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica¹⁰¹⁻¹⁰³. Los mecanismos subyacentes a este beneficio, sin embargo, no son claros¹⁰⁴ y sus efectos sobre la mortalidad no han sido evaluados.

En resumen, en la insuficiencia cardíaca crónica existen alteraciones metabólicas que llevan a un desbalance energético en el miocárdico caracterizado por una disminución de 20 al 30% del ATP intracelular respecto a individuos sanos y a una depleción en los depósitos de fosfocreatina⁴⁶, acentuando el desequilibrio neurohumoral en todos los estadios de la enfermedad. En la etapa fetal, el corazón utiliza glucosa para obtener energía, ingresando a través de transportadores GLUT mientras que en la etapa adulta el 70% de la energía proviene de los AGLs. En la insuficiencia cardíaca

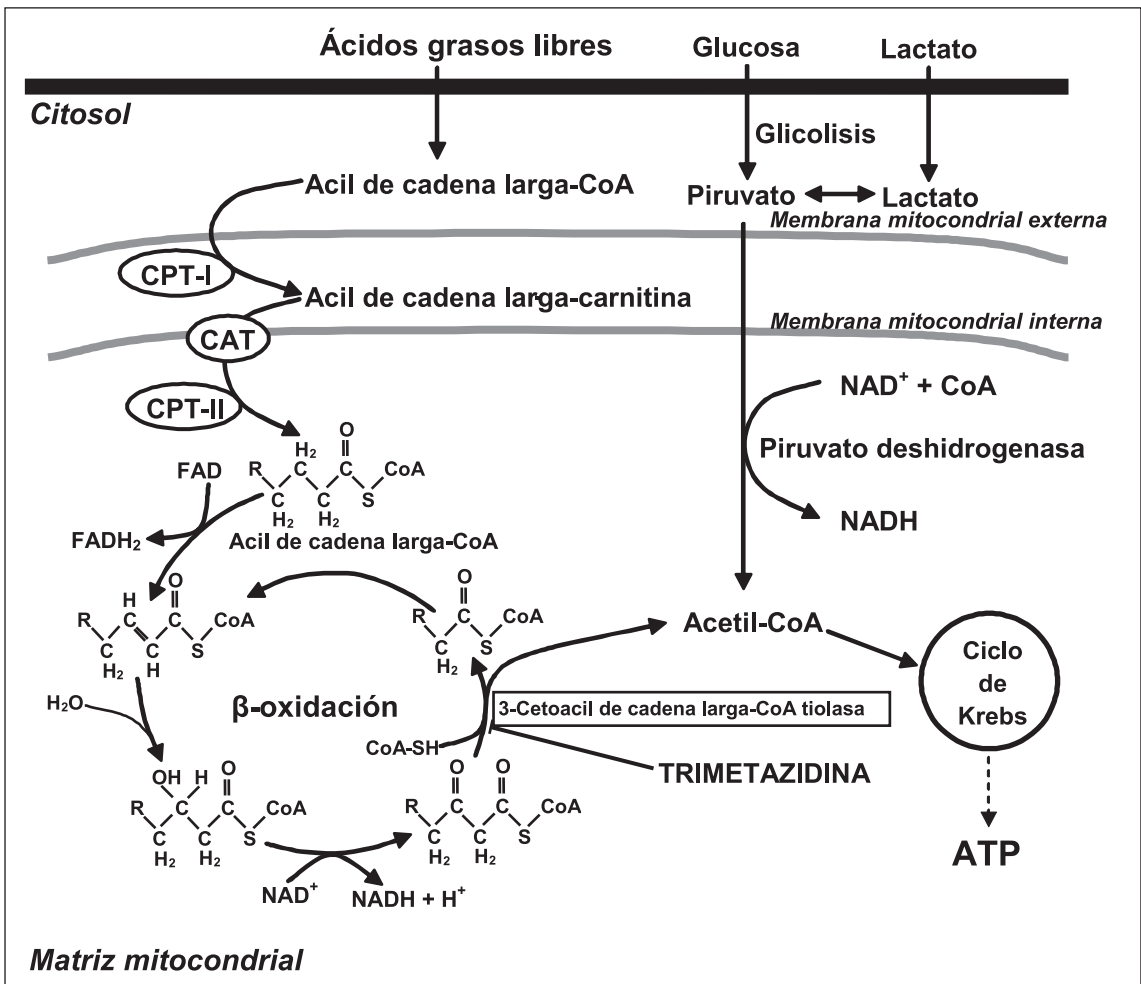


Figura 3. La trimetazidina inhibe la β-oxidación de ácidos grasos. La trimetazidina (diclorhidrato de 1-[2,3,4-trimetoxibencil] piperazina) es un inhibidor específico de la 3-cetoacil de cadena larga coenzima A tiolasa mitocondrial, enzima clave en la β-oxidación de ácidos grasos, responsable de la fragmentación del cetoacil-CoA en acil CoA (con 2 átomos de carbono menos) y acetil CoA. CAT, carnitina acil translocasa; CPT-I, carnitina palmitoil transferasa I; CPT-II, carnitina palmitoil transferasa II; CoA, coenzima A.

crónica, los niveles circulantes aumentados de catecolaminas incrementan los niveles plasmáticos de AGLs, los cuales son metabolizados a ácidos grasos de cadena larga acil-CoA en los cardiomiocitos. Estos compuestos junto con la estimulación β -adrenérgica incrementan la síntesis y actividad de proteínas desacopladoras mitocondriales de la fosforilación oxidativa, el "leak" de protones, pérdida del potencial mitocondrial y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS). Esto finalmente produce permeabilización de la membrana mitocondrial externa y el subsiguiente desarrollo de muerte celular por apoptosis. Finalmente, la aparición de nuevos fármacos capaces de modular estas alteraciones del metabolismo energético en la insuficiencia cardíaca podrían constituir una nueva línea de terapia en estos pacientes, y eventualmente cambiar el mal pronóstico que conlleva esta enfermedad.

Referencias

1. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E, Sepúlveda L, Ferrada M, Alvarado S. [Cardiac failure in Chilean hospitals: results of the National Registry of Heart Failure, ICARO]. *Rev Med Chile* 2004; 132: 655-62.
2. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-8.
3. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.
4. Levine TB, Levine AB, Goldberg D, Narins B, Goldstein S, Lesch M. Impact of medical therapy on pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 440-3.
5. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-8.
6. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.
7. Habib FM, Springall DrR Davies GJ, Oakley CM, Yacoub MH, Polak JM. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 1151-5.
8. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 763-70.
9. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 167-73.
10. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577-83.
11. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
12. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
13. Taegtmeier H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol* 1994; 19: 59-113.
14. Knaapen P, Germans T, Knuuti J, Paulus WJ, Dijkman PA, Allaart CP, et al. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation* 2007; 115: 918-27.
15. Herrmann G, Decherd GM. The chemical nature of heart failure. *Ann Intern Med* 1939; 12: 1233-44.
16. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004; 95: 135-45.
17. Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007; 356: 1140-51.
18. Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981; 211: 448-52.
19. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992; 281 (Pt 1): 21-40.
20. Bittl JA, Ingwall JS. Reaction rates of creatine kinase and ATP synthesis in the isolated rat heart. A ^{31}P NMR magnetization transfer study. *J Biol Chem* 1985; 260: 3512-7.
21. Zhang J, Wilke N, Wang Y, Zhang Y, Wang C, Eijgelshoven MH, et al. Functional and bioenergetic consequences of postinfarction left ventricular remodeling in a new porcine model. MRI and ^{31}P -MRS study. *Circulation* 1996; 94: 1089-100.
22. Zhang J, Ishibashi Y, Zhang Y, Eijgelshoven MH, Duncker DJ, Merkle H, et al. Myocardial bioenergetics during acute hibernation. *Am J Physiol* 1997; 273: H1452-63.

23. Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vázquez E, Reszko A, Martini WZ, et al. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1538-43.
24. Murakami Y, Zhang Y, Cho YK, Mansoor AM, Chung JK, Chu C, et al. Myocardial oxygenation during high work states in hearts with postinfarction remodeling. *Circulation* 1999; 99: 942-8.
25. Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, Pinz I, Schultz V, Tornheim K, et al. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension* 2004; 44: 662-7.
26. Neubauer S, Horn M, Naumann A, Tian R, Hu K, Laser M, et al. Impairment of energy metabolism in intact residual myocardium of rat hearts with chronic myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95: 1092-100.
27. Remondino A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, Tardy I, Papageorgiou I, Dorsaz PA, et al. Altered expression of proteins of metabolic regulation during remodeling of the left ventricle after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2025-34.
28. Suskin N, Mckelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
29. Nowak B, Stellbrink C, Sinha AM, Kaiser HJ, Reinartz P, Koos R, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial blood flow measured by oxygen-15 water positron emission tomography in idiopathic-dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2004; 93: 496-9.
30. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1027-33.
31. Sack MN, Harrington LS, Jonassen AK, Mjos OD, Yellon DM. Coordinate regulation of metabolic enzyme encoding genes during cardiac development and following carvedilol therapy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 31-9.
32. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129.
33. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002; 106: 606-12.
34. El Alaoui-Talibi Z, Guendouz A, Moravec M, Moravec J. Control of oxidative metabolism in volume-overloaded rat hearts: effect of propionyl-L-carnitine. *Am J Physiol* 1997; 272: H1615-24.
35. Kagaya Y, Kanno Y, Takeyama D, Ishide N, Maruyama Y, Takahashi T, et al. Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. A quantitative autoradiographic study. *Circulation* 1990; 81: 1353-61.
36. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [¹⁸F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [¹⁸F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure. *J Nucl Med* 2001; 42: 55-62.
37. Paternostro G, Clarke K, Heath J, Seymour AM, Radda GK. Decreased GLUT-4 mRNA content and insulin-sensitive deoxyglucose uptake show insulin resistance in the hypertensive rat heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 205-11.
38. Kalsi KK, Smolenski RT, Pritchard RD, Khaghani A, Seymour AM, Yacoub MH. Energetics and function of the failing human heart with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 469-77.
39. Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH, Taegtmeier H. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001; 104: 2923-31.
40. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res* 2001; 88: 529-35.
41. Casademont J, Miro O. Electron transport chain defects in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 131-9.
42. Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 103-10.
43. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364: 1786-8.
44. Quigley AF, Kapsa RM, Esmore D, Hale G, Byrne E. Mitochondrial respiratory chain activity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; 6: 47-55.
45. Ye Y, Gong G, Ochiai K, Liu J, Zhang J. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circulation* 2001; 103: 1570-6.
46. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschutz W, Lipke C, Kostler H, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively

- with ³¹P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1267-74.
47. Shen W, Asai K, Uechi M, Mathier MA, Shannon RP, Vatner SF, et al. Progressive loss of myocardial ATP due to a loss of total purines during the development of heart failure in dogs: a compensatory role for the parallel loss of creatine. *Circulation* 1999; 100: 2113-8.
 48. Nascimben L, Ingwall JS, Paultet P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation* 1996; 94: 1894-901.
 49. Neubauer S, Remkes H, Spindler M, Horn M, Wiesmann F, Prestle J, et al. Downregulation of the Na⁺-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation* 1999; 100: 1847-50.
 50. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2190-6.
 51. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Godde M, Lubke D, Jilling B, et al. Contributions of ³¹P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl O: 115-8.
 52. Lamb HJ, Beyerbacht HP, Van Der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, Van Der Wall EE, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99: 2261-7.
 53. Hugel S, Horn M, De GM, Remkes H, Dienesch C, Hu K, et al. Effects of ACE inhibition and beta-receptor blockade on energy metabolism in rats postmyocardial infarction. *Am J Physiol* 1999; 277: H2167-75.
 54. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1810-8.
 55. Wallhaus TR, Taylor M, Degrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2441-6.
 56. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291-6.
 57. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48-53.
 58. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Floras JS, Hollingshead S, Lopaschuk GD, Parker JD. Selective versus nonselective b-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 618-23.
 59. Cool B, Zinker B, Chiou W, Kifle L, Cao N, Perham M, et al. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab* 2006; 3: 403-16.
 60. Eurich DT, Majumdar SR, Mcalister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-51.
 61. Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. *Diabetes Care* 2005; 28: 2585-7.
 62. Inzucchi SE, Masoudi FA, Mcguire DK. Metformin in heart failure. *Diabetes Care* 2007; 30: e129.
 63. Wallis J, Lygate CA, Fischer A, Ten HM, Schneider JE, Sebag-Montefiore L, et al. Supranormal myocardial creatine and phosphocreatine concentrations lead to cardiac hypertrophy and heart failure: insights from creatine transporter-overexpressing transgenic mice. *Circulation* 2005; 112: 3131-9.
 64. Ng TM. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1366-84.
 65. Ng Tm, Akhter MW. Levosimendan: dual mechanisms for acute heart failure... and beyond? *Minerva Cardioangiol* 2005; 53: 565-84.
 66. Broderick TL, Quinney HA, Lopaschuk GD. Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *J Biol Chem* 1992; 267: 3758-63.
 67. Ishiyama T, Morita Y, Toyama S, Yamagami T, Tsukamoto N. A clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure. *Jpn Heart J* 1976; 17: 32-42.
 68. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1549-52.
 69. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; 107: 1350-4.
 70. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-36.
 71. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-4.
 72. Abozguia K, Clarke K, Lee L, Frenneaux M. Modification

- of myocardial substrate use as a therapy for heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 490-8.
73. Korvald C, Elvenes OP, Myrmel T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics *in vivo*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1345-51.
 74. Myrmel T, Forsdahl K, Larsen TS. Triacylglycerol metabolism in hypoxic, glucose-deprived rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 855-68.
 75. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1765-8.
 76. Morrow DA, Givertz MM. Modulation of myocardial energetics: emerging evidence for a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation* 2005; 112: 3218-21.
 77. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116: 434-48.
 78. Mccullough PA. Chronic angina: new medical options for treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6: 152-61.
 79. Sabbah HN, Chandler MP, Mishima T, Suzuki G, Chaudhry P, Nass O, et al. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitor, improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 416-22.
 80. Clarke B, Wyatt KM, McCormack JG. Ranolazine increases active pyruvate dehydrogenase in perfused normoxic rat hearts: evidence for an indirect mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 341-50.
 81. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135-42.
 82. Wang P, Fraser H, Lloyd SG, Mcveigh JJ, Belardinelli L, Chatham JC. A comparison between ranolazine and CVT-4325, a novel inhibitor of fatty acid oxidation, on cardiac metabolism and left ventricular function in rat isolated perfused heart during ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 213-20.
 83. Leotta G, Maule S, Rabbia F, Del Cs, Tredici M, Canade A, et al. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 623-7.
 84. Abdel-Aleem S, Li X, Anstadt MP, Pérez-Tamayo RA, Lowe JE. Regulation of glucose utilization during the inhibition of fatty acid oxidation in rat myocytes. *Horm Metab Res* 1994; 26: 88-91.
 85. Reaven GM, Chang H, Hoffman BB. Additive hypoglycemic effects of drugs that modify free-fatty acid metabolism by different mechanisms in rats with streptozocin-induced diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 28-32.
 86. Turcani M, Rupp H. Modification of left ventricular hypertrophy by chronic etomoxir treatment. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 501-7.
 87. Lopaschuk GD, Spafford M. Response of isolated working hearts to fatty acids and carnitine palmitoyltransferase I inhibition during reduction of coronary flow in acutely and chronically diabetic rats. *Circ Res* 1989; 65: 378-87.
 88. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 27-35.
 89. Kennedy JA, Unger SA, Horowitz JD. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 in rat heart and liver by perhexiline and amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 273-80.
 90. Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, Pelle MA, Horowitz JD. Effect of perhexiline and oxfenicine on myocardial function and metabolism during low-flow ischemia/reperfusion in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 794-801.
 91. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, Taylor R, Gunaruwan P, Williams L, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 2005; 112: 3280-8.
 92. Bouche P, Bousser MG, Peytour MA, Cathala HP. Perhexiline maleate and peripheral neuropathy. *Neurology* 1979; 29: 739-43.
 93. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Potet F, Benhamou JP, Feldmann G. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 170-7.
 94. Lionetti V, Linke A, Chandler MP, Young ME, Penn MS, Gupte S, et al. Carnitine palmitoyl transferase-I inhibition prevents ventricular remodeling and delays decompensation in pacing-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 454-61.
 95. Greaves P, Martin J, Michel MC, Mompon P. Cardiac hypertrophy in the dog and rat induced by oxfenicine, an agent which modifies muscle metabolism. *Arch Toxicol Suppl* 1984; 7: 488-93.
 96. Allibardi S, Chierchia SL, Margonato V, Merati G, Neri G, Dell'antonio G, et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of posts ischemic rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 543-9.
 97. Hamdan M, Urien S, Le LH, Tillement JP, Morin D. Inhibition of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-1 by a trimetazidine derivative, S-15176. *Pharmacol Res* 2001; 44: 99-104.
 98. Brottier L, Barat JL, Combe C, Bousvens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207-12.
 99. De LJ, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome.

- Eur Heart J 1993; 14 Suppl G: 34-40.
100. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 Suppl 4: 814-5.
 101. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 2164-70.
 102. Di NP, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161-5.
 103. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: E18.
 104. Macinnes A, Fairman DA, Binding P, Rhodes J, Wyatt MJ, Phelan A, et al. The antianginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003; 93: e26-e32.