

TRIMETAZIDINA EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Prof. Juan Carlos Kaski¹ – Dr. Vicente Bertomeu-Gonzalez²

¹ Cardiovascular Biology Research Centre, Division of Cardiac and Vascular Sciences,
St. George's, University of London, UK.

² Cardiology Department, Hospital Universitario de San Juan, Alicante, España.

Datos de contacto:

Prof. JC Kaski
Cardiovascular Biology Research Centre,
Division of Cardiac and Vascular Sciences
Cranmer Terrace
London SW17 0RE
UK
e-mail: <jkaski@sgul.ac.uk>

Antecedentes

Los pacientes con miocardiopatía isquémica, definida como función deteriorada del ventrículo izquierdo, secundaria a coronariopatía, tienen índices altos de mortalidad y una calidad de vida deteriorada. Incluso al recibir medicamentos convencionales, los pacientes con miocardiopatía isquémica siguen presentando síntomas de angina asociados con disfunción del ventrículo izquierdo. Muchos de estos pacientes se han sometido a revascularización miocárdica, y reciben tratamiento con beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos, estatinas y antagonistas de aldosterona. Sin embargo este tratamiento integral no siempre ofrece un alivio adecuado de los síntomas. Además los agentes anti-isquémicos convencionales tienen efectos hemodinámicos sistémicos que los hacen inapropiados para una gran proporción de pacientes con miocardiopatía isquémica, especialmente cuando es necesario combinar drogas. La trimetazidina, un agente anti-isquémico que ha probado ser útil en la angina estable crónica [1], no afecta en forma negativa a la tensión arterial, frecuencia de pulso o función sistólica del ventrículo izquierdo, y de este modo carece de algunas de las limitaciones principales de los agentes antianginosos clásicos. Estas propiedades sugieren que este agente puede tener un potencial considerable como terapia auxiliar para la miocardiopatía isquémica.

La trimetazidina tiene un efecto inhibitorio sobre la enzima 3-ketoacil CoA tiolasa, que tiene un papel crítico en la vía de β -oxidación en el miocardio. Como resultado, hay un cambio en el metabolismo cardíaco de ácidos grasos libres a oxidación de glucosa, lo que representa una vía metabólica más eficiente en términos de consumo de oxígeno y generación de energía (ATP) [2].

Los efectos de la trimetazidina sobre la capacidad de ejercicio, la isquemia miocárdica y la función del ventrículo izquierdo en pacientes con miocardiopatía isquémica, se han evaluado en varios ensayos clínicos y sus resultados principales se presentan más adelante.

Efectos de la trimetazidina sobre el estado clínico y el alivio de los síntomas

La utilidad de la trimetazidina para mejorar el estado funcional y la capacidad de ejercicio de los pacientes con miocardiopatía isquémica se ha evaluado en detalle en varios estudios. En ensayos controlados por placebo, la trimetazidina se asoció con una mejora en el grado de disnea, según la evaluación del aumento de una etapa en la clasificación NYHA [3], la reducción de la cantidad de episodios de angina y el

consumo de nitroglicerina y la mejora en la calidad de vida luego de 6 meses de seguimiento [4][5] (figura 1). También se descubrió una tendencia hacia la disminución de eventos cardiovasculares y la necesidad de internación en algunos estudios [4][5].

La mejora documentada de los síntomas en estos estudios se ha corroborado en otros ensayos de trimetazidina que evalúan la capacidad funcional por medio de métodos más objetivos, es decir prueba de esfuerzo [6].

Sobre la base de estas evidencias, se ha sugerido que la trimetazidina debería emplearse en programas de rehabilitación cardíaca luego de un evento coronario [7].

Efectos de la trimetazidina sobre los volúmenes y función ventriculares

Los efectos de la trimetazidina sobre el metabolismo de la energía puede contribuir a la mejora de la función contráctil miocárdica observada en pacientes con miocardiopatía isquémica, especialmente cuando la isquemia miocárdica es responsable, al menos en parte, de la disfunción del ventrículo izquierdo (figura 2). Algunos estudios han confirmado esta hipótesis con el uso de técnicas de tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) [3][8][9]. Más recientemente se describió una mejora en la función diastólica según la evaluación de la proporción E/A de llenado ventricular precoz y tardío, tiempo de desaceleración auricular, tiempo de relajación isovolumétrica y velocidad máxima del flujo sistólico venoso pulmonar [11] luego de seis meses de tratamiento de trimetazidina.

Más recientemente se han evaluado los efectos del tratamiento de trimetazidina sobre la reducción de los niveles de péptidos natriuréticos en modelos animales [12] y en estudios humanos, es decir pacientes con diabetes mellitus y miocardiopatía isquémica [13] (figura 3).

Efectos sobre los resultados de la prueba de esfuerzo

La citoprotección ofrecida por los efectos metabólicos de la trimetazidina, evita las anomalías en el movimiento de la pared inducidas por esfuerzo. Los estudios que emplean ecocardiografía con dobutamina han demostrado una mejora en la función regional del ventrículo izquierdo en reposo y en la disfunción isquémica inducida por dobutamina en pacientes tratados con trimetazidina [14]. Además, en un ensayo controlado por placebo, la trimetazidina mejoró significativamente el índice de puntaje de engrosamiento de la pared en reposo y el flujo sistólico máximo, fracción de eyección y consumo máximo de oxígeno [6]. En un estudio diferente, se mostró un

aumento en el tiempo de ergometría en bicicleta y una disminución en el infradesnivel del segmento ST en sujetos que recibían trimetazidina luego de 12 meses de tratamiento. Se han obtenido resultados consistentes cuando la respuesta contráctil del ventrículo izquierdo al esfuerzo se evaluó por medio de tomogammagrafía sincronizada miocárdica de perfusión (gated SPECT) [5].

Efectos sobre el perfil inflamatorio y la función endotelial

Varios estudios han analizado el impacto de la trimetazidina sobre los marcadores de inflamación. Las concentraciones de la proteína C reactiva en plasma no cambiaron en el grupo de pacientes con trimetazidina; mientras que se observó un aumento progresivo de los niveles de la proteína C reactiva durante todo el seguimiento (18 meses) en el grupo de control [8].

Luego de una inhibición de 15 días de la beta-oxidación por trimetazidina, la oxidación de glucosa inducida por insulina en el antebrazo y liberación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en el antebrazo (factor vasodilatador) aumentaron, mientras que la liberación de endotelina 1 en el antebrazo (factor vasoconstrictor) disminuyó [15]. En forma similar, se informó sobre una disminución en los niveles en suero de la endotelina 1 en pacientes con tratamiento con trimetazidina luego de tratamiento a largo plazo (6 meses); disminución que no se observó en el grupo con placebo [9].

Conclusiones

El tratamiento metabólico representa un enfoque terapéutico prometedor en pacientes con miocardiopatía isquémica. La eficacia anti-isquémica de la trimetazidina, en ausencia de efectos hemodinámicos negativos, sugiere que la trimetazidina puede ser una opción terapéutica para estos pacientes, especialmente cuando se necesita un tratamiento farmacológico combinado. Los ensayos clínicos han demostrado efectos beneficiosos diferentes en este contexto, incluyendo una mejora de la capacidad funcional, una mejora de los parámetros ecocardiográficos – lo que sugiere efectos sobre el remodelado ventricular- y un aumento en la respuesta contráctil, supuestamente por reclutamiento de cardiomiocitos atontados (stunned) o en hibernación.

REFERENCIAS

[1]. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibinska E, Szymczak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001 December;22(24):2267-2274.

[2]. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW, Sumida R, Schelbert HR. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998 September 3;82(5A):42K-49K.

[3]. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990 March;11(3):207-212.

[4]. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003 November;146(5):E18.

[5]. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, bdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):271-278.

[6]. 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 December;22(23):2164-2170.

[7]. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E and Volpe L. Clinical Benefits of a Metabolic Approach in the Cardiac Rehabilitation of Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:25J-33J.

[8]. Di Napoli P., 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 February;91(2):161-165.

[9]. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloshi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003 November;146(5):E18.

[10]. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercuro G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003 November 28;2:16.

[11]. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004.

[12]. Morgan EE, Young ME, McElfresh TA, Kung TA, Hoit BD, Chandler MP, Stanley WC. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Oct;20(5):503-5.

[13]. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007 Sep;154(3):602.e1-5.

[14]. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 October 1;82(7):898-901.

[15]. Monti LD, Setola E, Fragasso G, Camisasca RP, Lucotti P, Galluccio E, Origgi A, Margonato A, Piatti P. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 January;290(1):E54-E59.

Leyendas de las figuras

Figura 1. Promedio de episodios anginosos semanales y consumo de tabletas de nitrato en línea basal y luego de tratamiento de 24 meses con trimetazidina o placebo. Adaptado de *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–278.

Figura 2. Efecto de terapia de seis meses con trimetazidina o placebo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Adaptado de *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:16.

Figura 3. Cambios en los niveles de BNP en plasma luego de 6 meses de tratamiento con trimetazidina y placebo. Sigla: BNP: péptido natriurético tipo B. Adaptado de *Am Heart J* 2007;154:602.e1-602.e5.