

Trimetazidina y angina crónica estable: del metabolismo cardíaco al uso actual

Trimetazidine and coronary stable heart disease

Juan Pablo Ortiz Frágola^{1,2}, Francisco Azzato^{1,3}

RESUMEN

La trimetazidina es un fármaco antianginoso que está incluido en las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. A diferencia de otras drogas antianginosas clásicas, la trimetazidina ejerce su efecto sin influir en el balance entre la perfusión coronaria y demanda de oxígeno del miocardio. Su capacidad de tratar la angina radica en su influencia en el metabolismo energético del cardiomiocito. La presente revisión se propone analizar las indicaciones de uso de trimetazidina en el tratamiento del angor crónico estable y los estudios clínicos que las sustentan, partiendo de la base del metabolismo energético cardíaco en condiciones normales y durante la isquemia.

Palabras claves: trimetazidina, metabolismo cardíaco, cardiopatía isquémica, angina crónica estable.

ABSTRACT

Trimetazidine is an antianginal drug that is included in current guidelines on the management of stable coronary heart disease. Unlike other classic antianginal drugs, trimetazidine does not influence the relationship between coronary perfusion and myocardial oxygen demand and its effect is related to the capacity to enhance energetic metabolism. This review intends to comprehensively explain current usage of trimetazidine as part of the treatment of stable coronary heart disease, focusing on myocardial energetic metabolism in normal conditions and during ischemia.

Keywords: trimetazidine, cardiac metabolism, coronary heart disease, stable chronic angina.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2018;9(2):85-87. Doi: 10.30567/RACI/201802/0085-0087

INTRODUCCIÓN

La trimetazidina (TMZ) (1-[2, 3, 4-trimetobenzil] piperazina diclorhidrato), un agente metabólico con propiedades cardioprotectoras conocido desde hace más de 30 años, está incluido en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, como parte del tratamiento de la cardiopatía isquémica estable¹.

Clásicamente, el tratamiento del angor crónico estable se basa en el uso de fármacos que optimizan el balance oferta/demanda de oxígeno miocárdico. En esta dirección se utilizan, entre otros, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y nitratos, que actúan disminuyendo el consumo miocárdico de oxígeno y aumentando el flujo coronario. A este grupo de fármacos se los conoce, en su conjunto, como agentes “hemodinámicos” o “mecánicos”².

Por su parte, los llamados “agentes metabólicos”, como la TMZ, ejercen su efecto protector a través de un mecanismo diferente: modifican directamente el uso de sustratos en el metabolismo cardíaco, optimizando la producción de energía y mejorando la tolerancia a la isquemia.

METABOLISMO CARDÍACO

Para mantener la función contráctil, el corazón humano depende de la producción constante de trifosfato de adenosina (ATP). Dado que el contenido cardíaco de ATP es bajo (5

micromoles/g) y su tasa de hidrólisis es alta, la optimización en la generación de ATP es fundamental para la viabilidad y la funcionalidad del cardiomiocito.

En el corazón humano adulto, aproximadamente el 70% de la producción de ATP deriva de la beta oxidación de ácidos grasos libres³ (AGL). La beta oxidación produce acetil coenzima A (acetil-CoA) que es incorporado al ciclo de Krebs o ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Los carbohidratos representan el 30% restante del sustrato utilizado por el miocardiocito. El metabolismo de la glucosa puede dividirse en dos componentes fundamentales: la glucólisis anaeróbica y la oxidación de la glucosa. La glucólisis, que es el primer paso del metabolismo de la glucosa, tiene la ventaja de producir ATP sin la necesidad de oxígeno. En la oxidación de la glucosa (o glucólisis aeróbica) el piruvato producido en la glucólisis anaeróbica es metabolizado por la piruvato deshidrogenasa (Pdh), hasta lograr acetil-CoA, que sigue su camino hacia el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. En el ciclo de Krebs se generan nicotinamida adenina dinucleótido reducido y flavina adenina dinucleótido reducido. Estos equivalentes reductores son oxidados en la cadena transportadora de electrones de la mitocondria con generación posterior de ATP, con lo que la energía es almacenada en forma de energía química.

METABOLISMO CARDÍACO DURANTE LA ISQUEMIA

El corazón fetal, por su parte, que opera en condiciones de hipoxia, utiliza principalmente glucosa como sustrato para la producción de energía. El cambio hacia el uso de AGL como sustrato preponderante ocurre tempranamente en el período posnatal⁴. En la isquemia moderada a severa en corazones humanos adultos, aumenta la utilización miocárdica de glucosa como sustrato para la producción de energía^{5,6}. Sin embargo, los AGL siguen representando el sustrato principal^{7,8}.

Durante la isquemia, la hipoxia tisular genera una disminución en el metabolismo oxidativo de ácidos grasos y de

1. Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
2. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández
3. Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

✉ Correspondencia: Dr. Juan Pablo Ortiz Frágola. Callao 1575 6B. Tel: 15-4-193-2675, Fax: 48054694. E-mail: jportizfragola@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 16/04/2018 | Aceptado: 11/05/2018

carbohidratos, con lo que disminuye la eficacia celular en la producción de ATP. El metabolismo aeróbico residual utiliza fundamentalmente AGL como combustible. La relativa alta tasa de beta oxidación suprime el camino de oxidación de la glucosa por ejercer un efecto inhibitorio directo sobre la piruvato deshidrogenasa⁹. En ausencia de disponibilidad de oxígeno, la glucólisis anaeróbica aumenta y cobra importancia en la generación de ATP. Sin embargo se producen grandes cantidades de ácido láctico que disminuyen el pH intracelular y plasmático. El aumento de la concentración de lactato y de protones se asocia a una reducción de la función contráctil¹⁰. El escaso ATP generado no es suficiente para mantener la función contráctil ni la homeostasis iónica, con lo que aumenta la concentración intracelular de sodio y calcio, con efectos deletéreos. Además, la acumulación de metabolitos de la beta oxidación se asocia a una disminución del umbral para generar arritmias ventriculares¹¹.

La utilización de la glucosa representa una ventaja energética. Si bien la beta oxidación produce más cantidad de ATP que la glucólisis en condiciones aeróbicas (en términos de ATP por gramo de sustrato), lo hace a expensas de un mayor consumo de oxígeno. De hecho, los ácidos grasos requieren entre un 10 y un 15% más de oxígeno que la glucosa para generar igual cantidad de ATP⁷. Es decir, que en términos de consumo de oxígeno, la utilización de la glucosa optimiza la producción de ATP.

Sería esperable, en este contexto, que intervenciones que modulen el metabolismo energético disminuyendo la oxidación de ácidos grasos, resulten en efectos beneficiosos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TRIMETAZIDINA

La TMZ actúa fundamentalmente mediante la inhibición selectiva de la enzima 3-ketoacil-coenzima A tiolasa (3-KAT), una enzima involucrada en la beta oxidación¹². Así, inhibe la oxidación de ácidos grasos y aumenta la producción de energía a partir de la glucosa, hecho que ha sido comprobado mediante estudios con tomografía por emisión de positrones (FDG PET)¹³. El aumento de la utilización de glucosa optimiza la producción de ATP en condiciones de hipoxia. La inhibición de la beta oxidación permite que la Pdh transforme el piruvato en acetil-CoA, con lo que aumenta el sustrato para el ciclo de Krebs a partir de glucosa y disminuye la producción de lactato.

Se ha demostrado que la TMZ previene la disminución del contenido celular de ATP, reduce las consecuencias nocivas de la acumulación de calcio intracelular y disminuye el aumento de sodio y protones en el interior de los cardiomiocitos durante la isquemia reperfusión¹⁴.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y RECOMENDACIONES DE USO

Se ha estudiado el uso de TMZ comparándola con placebo y demostró mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina crónica estable¹⁵⁻¹⁸. Al comparar TMZ con agentes antianginosos que disminuyen la frecuencia cardíaca, como betabloqueantes o bloqueantes cálcicos, la TMZ mostró eficacia similar sin influir en la frecuencia cardíaca¹⁹⁻²¹. Varios estudios han demostrado el efecto beneficioso de combinar TMZ con agentes cronotrópicos negativos. Un estudio doble ciego, con-

trolado, investigó el uso aditivo de la TMZ en 426 pacientes con angina crónica estable tratados con metoprolol. Se comparó metoprolol asociado a TMZ *vs.* metoprolol más placebo y se realizó un seguimiento de 12 semanas²². El grupo que asociaba TMZ disminuyó significativamente el número y la intensidad de episodios anginosos y la necesidad de consumo de nitratos de acción corta por semana. Además, aumentó el tiempo total de ejercicio (TTE), el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la aparición de 1 mm de infradesnivel del segmento ST (T1). Otro estudio doble ciego, controlado, aleatorizado, realizado con 223 pacientes con angina crónica estable tratados con atenolol, investigó la utilidad de la adición de TMZ como parte del tratamiento²³. El grupo de pacientes con TMZ mejoró significativamente el T1 y el tiempo de inicio de angina. Resultados concordantes con los anteriores fueron encontrados al estudiar la asociación de TMZ con bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos^{24,25}. En el *Trimetazidine in Angina Combination Therapy* (TACT), la combinación de TMZ con betabloqueantes o nitratos mejoró significativamente los síntomas anginosos²⁶. Otro estudio investigó la utilidad de agregar TMZ en pacientes diabéticos tratados con una sola droga de la terapia antianginosa convencional (betabloqueantes, nitratos o bloqueantes de los canales de calcio). El grupo que asoció TMZ aumentó el TTE, el tiempo hasta el inicio de angina, y el T1. Además, disminuyó la frecuencia de episodios anginosos y el uso de nitratos por semana²⁷. El *VASCO trial*, un estudio doble ciego, controlado, randomizado, estudió el efecto de agregar TMZ en 4755 pacientes con angina crónica estable tratados con atenolol, a los que siguió durante 12 semanas²⁸. Aunque se encontró una tendencia a favor del grupo al que se le agregó TMZ, los resultados no alcanzaron significancia estadística. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en otros estudios y pueden ser atribuidos a que la mayoría de los pacientes en el estudio presentaban enfermedad leve que estaba adecuadamente controlada con atenolol. Esto fue confirmado en análisis complementarios en los que, en el subgrupo de pacientes con sintomatología más severa, los resultados alcanzaron significancia estadística y se comprobó una mejoría del TTE, del T1 y del tiempo hasta el inicio de angina²⁹. Un metaanálisis que incluyó 23 *trials* y 1378 pacientes con angina crónica estable demostró que la TMZ (comparada con placebo, como droga única o en combinación con la terapia antianginosa convencional) disminuye la frecuencia de episodios anginosos y el consumo de nitratos por semana y aumenta el T1³⁰.

En cuanto al perfil de efectos adversos, la TMZ es una droga generalmente bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son molestias gastrointestinales, náuseas y vómitos. Además, con el uso prolongado y sobre todo en pacientes añosos, puede generar o exacerbar trastornos extrapiramidales o de la marcha, que en general remiten tras la suspensión del fármaco³¹. Por otro lado, debe utilizarse con precaución cuando existe afección renal y está contraindicada cuando hay enfermedad renal grave.

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2013 recomiendan el uso de un betabloqueante o un bloqueante cálcico no dihidropiridínico asociado a nitratos de acción corta para el tratamiento de los síntomas en pacientes con angor crónico estable¹. Si los síntomas no son adecuadamente controlados se recomienda pasar a la otra opción (betabloqueante o bloqueante cálcico) o combinar un beta bloqueante con un bloqueante cálcico dihidropiridínico (especialmente en casos con baja frecuencia

cardíaca). El uso o la adición de otros agentes antianginosos, entre ellos la TMZ, pueden considerarse si los síntomas no son controlados con la terapia de primera línea o cuando esta está contraindicada o no es bien tolerada (evidencia clase IIb, nivel B para la TMZ). Las mismas Guías contraindicaron la TMZ en pacientes con afección renal grave y en pacientes con Enfermedad de Parkinson u otros trastornos motores como temblor, rigidez muscular, trastornos de la marcha y síndrome de las piernas inquietas.

CONCLUSIÓN

La TMZ es una droga ampliamente estudiada en el ámbito de la cardiología³²⁻³⁶. Representa un enfoque diferente al clásico ya que ejerce su efecto cardioprotector a través de la modulación del sustrato involucrado en el metabolismo energético. Estudios en animales y en humanos han generado evidencia suficiente para que sea incluida en las recomendaciones actuales del tratamiento del angor crónico estable.

BIBLIOGRAFÍA

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
- Berdeaux A, Colin P. Therapeutic perspectives in the treatment of stable angina. *Therapie* 2001; 56 (5): 601-5
- Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol*. 1974; 36:413-59.
- SackMN, Harrington LS, Jonassen AK et al. Coordinate regulation of metabolic enzyme encoding genes during cardiac development and following carvedilol therapy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Drugs Ther.*2000;14(1):31-39.
- McNultyPH, Jagasia D, Cline GW et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. *Circulation*. 2000;101(8):917-922.
- TammC, Benzi R, Papageorgiou I et al. Substrate competition in postischemic myocardium. Effect of substrate availability during reperfusion on metabolic and contractile recovery in isolated rat hearts. *Circ. Res.*1994;75(6):1103-1112
- LiedtkeAJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 1981;23(5):321-336.
- StanleyWC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron. Artery. Dis*. 2001;12(Suppl. 1):S3-S7.
- LopaschukGD, WamboltRB, BarrRL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1993;264(1):135-144.
- HeuschG. Hibernating myocardium. *Physiol. Rev*. 1998;78(4):1055-1085.
- MurnaghanMF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br. J. Pharmacol*. 1981;73(4):909-915.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000; 86(5):580-588.
- Mody F, Singh B. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82 (5A):42-9K
- El Banani H, Bernard M. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by Trimetazidine. Comparison between low and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000;47(4):688-96
- Passeron J.Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. *Presse Med*. 1986;15(35):1775-1778.
- Sellier P, Audouin P, Payen B, Corona P, Duong TC, Ourbak P. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur J Clin Pharmacol*.1987;33(2):205-207.
- Prasad R, Singh HK. The efficacy of trimetazidine in stable effort angina. A double blind placebo controlled study. *Ind Med J*. 1989; 83(3):54-58.
- 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;82(7):898-901.
- Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(4):853-859.
- Koylan N, Bilge AK, Adalet K, Mercanoglu, TTS Group. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol*. 2004; 59(6):644-650.
- Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkino D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Trimetazidine. European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279-288.
- Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J*. 2001;22(24):2267-2274.
- Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(5):361-369.
- Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart*. 1997; 78(4):353-357.
- Manchanda SC. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. *Int J Cardiol*. 2003;88(1):83-89.
- Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in angina combination therapy—the TACT study: Trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 2005;12(1):35-42.
- Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999; 13(3):217-222.
- Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(2):59-72.
- Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi PP, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — The VASCO-angina study. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1078-1081.
- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003614.
- Marti´ Masso´ JF, Marti´ I, Carrera N, Poza JJ, de Lo´pez Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie*. 2005;60:419-22
- Tsioufis K, Andrikopoulos G, Manolis A. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology*. 2014. DOI: 10.1177/0003319714530040
- 33.Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res and Op*. 2003;19:661-72
- 34.Ribeiro J. Efficacy of trimetazidine: lessons from meta-analyses. *Heart Metab*. 2012; 55:25-8
35. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs*. 2014;74: 971-80
36. Onay Besicki A, Ozkan S. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26:147-6