

Notas Farmacológicas

Trimetazidina, nuevo antisquémico metabólico

Indicaciones

El uso de esta droga se plantea de utilidad en:

- * Pacientes con Angina Crónica Estable (ACE) o con cardiopatía isquémica con disfunción sistólica.
- * Sin indicación de revascularización miocárdica.
- * No controlados o con intolerancia a tratamientos convencionales.

Introducción

Las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica representan el final de una cascada de eventos bioquímicos intracelulares que culminan en alteraciones mecánicas y electrocardiográficas. En la isquemia las células miocárdicas responden aumentando la captación de glucosa para generar suficiente adenosin trifosfato (ATP) para mantener los gradientes iónicos y la homeostasis del calcio. De todas formas la insuficiente captación de glucosa conduce a la depleción de ATP y a la acumulación de radicales libres tóxicos que pueden provocar la muerte celular. La limitación de las consecuencias metabólicas de la isquemia representa una posible y atractiva estrategia alternativa para el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la trimetazidina (TMZ), un eficaz medio para lograrlo.

Mecanismo de acción, farmacocinética y perfil de seguridad

Mecanismo: La trimetazidina es un miembro poco conocido de una nueva clase de antisquémicos metabólicos, aunque ha sido usada por años en Asia y Europa. Su mecanismo de acción es diferente al de los antianginosos clásicos ya que no actúa hemodinámicamente sobre el equilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno (no provoca cambios significativos de la frecuencia cardíaca, la presión arterial ni el doble producto [frecuencia x presión arterial sistólica]). Actúa a nivel intracelular estimulando la oxidación de la glucosa e inhibiendo la beta oxidación de los ácidos grasos, previniendo de esta forma la depleción de ATP¹ y fosfocreatina, la sobrecarga de calcio,² la acumulación de protones y radicales libres tóxicos resultantes de la isquemia y reperusión miocárdica.³ Las observaciones clínicas confirman los datos experimentales de una acción antisquémica directa sobre el miocardio isquémico.

Farmacocinética: La dosis de la TMZ es de 20 mg tres veces por día por vía oral (VO). El pico sérico luego de una dosis por VO aparece a las 2-3hs, pero una significativa y sostenida mejoría en la angina recién se consigue en 2-6 semanas. La vida media es de 5 a 8 hs, permite una dosificación en 3 tomas diarias.

Efectos adversos: Gastrointestinales (ardor o molestias) han sido descritos en algunos pacientes. Hay reportes de efecto hipertensivo de la TMZ pero no ha podido establecerse una relación causal con la droga.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la TMZ.

Precauciones: insuficiencia renal o hepática (en estos pacientes su farmacocinética aún no ha sido estudiada), angina inestable e hipertensión arterial.

Revisión de la evidencia

Comparación de TMZ vs placebo: los efectos agudos de una monodosis de 60 mg de TMZ fueron evaluados por Sellier y col.⁴ en un estudio cruzado*, doble ciego controlado con placebo. A las 2 horas de la toma por VO el trabajo total medio, realizado por pacientes tratados con TMZ, fue 30% mayor que el realizado por pacientes tratados con placebo (3350 vs 2560 kpm respectivamente). La duración del ejercicio fue 9 minutos con TMZ vs 7.7 minutos con placebo (p=0.019). El tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST fue significativamente mayor con TMZ que con placebo (5.5 vs 4.7 minutos respectivamente, p=0.034). Dos estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con ACE mostraron resultados consistentes⁵ documentándose un aumento en la carga de trabajo de 62% en los pacientes tra-

tados con TMZ y de 25% en los que recibieron placebo (p=0.007). Hubo una significativa reducción en el número de crisis anginosas semanales (8.1 con TMZ vs 2.9 con placebo, p 0,001) y del consumo semanal de nitroglicerina.

Comparación de TMZ con drogas de referencia: Dalla-Volta y col.⁶ enrolaron 39 pacientes con ACE en un ensayo cruzado y doble ciego. Luego de una semana con placebo, recibieron 40mg/día de nifedipina o 60mg/día (en 3 dosis) de TMZ por 6 semanas. Se realizaron test de ejercicio al comienzo y final de cada período de tratamiento. La carga total se incrementó de manera similar con ambos tratamientos y no hubo diferencias en la duración de ejercicio, tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST e infradesnivel máximo del ST, indicando similar actividad antisquémica de ambas drogas.

El TEMS⁷ enroló 149 hombres con ACE y cardiopatía isquémica documentada por historia de infarto previo o coronariografía. Se realizaron dos test de ejercicio y un Holter durante una fase de placebo seguidos de 20mg de TMZ o 40mg de Propranolol, ambos 3 veces por día y repetición del test de ejercicio y el Holter. La duración de ejercicio libre de síntomas, el tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST, infradesnivel máximo del ST y el tiempo a la aparición de angina fueron similares en ambos grupos. Hubo una reducción no significativa del número de episodios isquémicos por Holter respecto al basal para los dos fármacos.

Tratamiento combinado: Se evaluó la asociación de TMZ con test de ejercicio en 29 hombres con ACE inadecuadamente controlados con monoterapia con bloqueantes cálcicos.⁸ Luego de 15 días de tratamiento la adición de TMZ incrementó 31% el trabajo total a diferencia del placebo que no lo modificó (p=0.024). El nivel de esfuerzo a la aparición de infradesnivel del ST y el esfuerzo máximo se incrementaron con TMZ 31 y 17% respectivamente.

En pacientes con ACE no controlados con diltiazem o propranolol, la adición de TMZ logra una significativa mejoría clínica y de los parámetros de ejercicio, sin efectos adversos de importancia.

Manchada y col⁹ evaluaron la eficacia antianginosa y efectos hemodinámicos adversos de la TMZ en 64 hombres con ACE no controlados con monoterapia con diltiazem. El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue de 4 semanas de administración diaria de 180 mg de diltiazem asociados a 60 mg de TMZ o a placebo. Los resultados medidos fueron porcentaje de pacientes con más de 25% de mejoría en el número de crisis anginosas semanales, o en el tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST y tiempo a la aparición de la angina. El análisis por intención de tratar mostró que la TMZ fue superior al placebo en el porcentaje de pacientes con una reducción del número de crisis anginosas semanales (87,5 vs 46,9%, p 0,001), en el porcentaje de pacientes con mayor tiempo a la aparición de infradesnivel del ST (65,6 vs 28,1%, p 0,003). Por otro lado se observó una reducción media de 4,8 episodios anginosos semanales en el grupo TMZ vs el grupo placebo (IC95% 2,1-7,5. p 0,002).

La conclusión fue que en pacientes con ACE no controlada el tratamiento combinado diltiazem-TMZ logra una significativa mejoría clínica sin efectos adversos de importancia.

Levy y el grupo de investigadores del sur de Francia¹⁰ evaluaron la eficacia antisquémica del tratamiento combinado diltiazem-TMZ en 67 hombres con ACE y prueba de esfuerzo positiva a pesar del tratamiento por 15 días con diltiazem. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 6 meses de administración diaria de 180 mg de diltiazem asociados a 60 mg de TMZ o placebo. El análisis por intención de tratar evidenció que se prolongó significativamente el tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST (resultado principal) y aumentó un 71% el trabajo máximo hasta este umbral. El grupo TMZ tuvo un paciente con edema pedio y otro con mialgias; y el grupo placebo un paciente con edema pedio y otro con somnolencia. La conclusión fue que en pacientes con ACE y prueba de

esfuerzo positiva a pesar de recibir diltiazem, el tratamiento combinado mejora significativamente los parámetros de ejercicio, especialmente el umbral isquémico, sin efectos adversos de importancia.

Michaelidis y col¹¹ compararon la eficacia entre TMZ-propranolol (TMZ-P) vs dinitrato de isosorbide-propranolol en 49 pacientes con ACE no controlados con monoterapia con propranolol. Fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego de dos meses de duración. Con TMZ-P hubo una reducción de episodios anginosos semanales (resultado principal) (63% con TMZ vs 35% con placebo, $p < 0,01$), una similar reducción del consumo de nitroglicerina sublingual y mejoría del tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST ($p < 0,01$). La conclusión fue que en pacientes con ACE no controlado con propranolol la combinación TMZ-P es superior a DNI-P en la mejoría clínica y en las pruebas de esfuerzo. Añadir TMZ parecería una mejor opción que un segundo fármaco hemodinámico para controlar a los pacientes.

Szwed H y col¹² evaluaron en un ensayo multicéntrico abierto la adición de TMZ a 50 pacientes diabéticos con ACE y tratamiento con monoterapia y PEG positiva. Hubo una significativa mejoría en la tolerancia al ejercicio (440.2 vs. 383.2 segundos; $P < 0.01$), en el tiempo a la aparición de infradesnivel de 1 mm del ST (358.3 vs. 301.6 segundos; $P < 0.01$), en el tiempo a la aparición de la angina (400.0 vs. 238.3 segundos; $P < 0.01$), y el trabajo total (9.39 vs. 8.67 METS, $P < 0.01$). También una significativa reducción en el número de crisis anginosas semanales (3.06 vs. 4.79; $P < 0.01$) y el consumo de nitratos (2,29 vs 4,2 dosis semanales). Estos resultados sugieren que la TMZ puede ser efectiva y bien tolerada como terapia combinada en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria no controlada con monoterapia.

Miocardiopatía Isquémica: Brottier y col¹³ aleatorizaron 20 pacientes con miocardiopatía isquémica bajo tratamiento convencional con diuréticos y digitálicos en un grupo TMZ y otro grupo placebo. Luego

de 6 meses se valoraron 18 pacientes mediante ventriculograma radioisotópico. La fracción de eyección (FE) aumentó un 9% en el grupo TMZ y disminuyó 16% en el grupo placebo ($p < 0.018$), sin aparición de tolerancia durante 6 meses de terapia. Hubo mejoría sintomática (reducción de 1 estadio en la clasificación de disnea de la NYHA) en todos los pacientes con TMZ y sólo en 1/11 con placebo ($p < 0.001$).

Revascularización miocárdica: La TMZ ha demostrado acciones anti-queémicas beneficiosas por vía intracoronaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria y también se ha utilizado TMZ en solución de cardioplejía junto a TMZ por VO (durante 3 semanas previas) en los bypass.¹⁴ Su utilidad durante el infarto agudo de miocardio está bajo estudio aunque en un pequeño ensayo se redujo el número y severidad de arritmias de reperfusión.¹⁴

Comentarios

La TMZ es efectiva en el tratamiento de la ACE. Es superior al placebo y similar a la nifedipina, diltiazem o propranolol en cuanto a prolongación del tiempo a la aparición del infradesnivel de 1 mm del segmento ST, del tiempo a la aparición de la angina y reducción del número de episodios anginosos semanales. En pacientes con ACE no controlados con diltiazem o propranolol la adición de TMZ logra una significativa mejoría clínica y de los parámetros de ejercicio.^{8,9,15-16} La mejoría sintomática en pacientes sin indicación quirúrgica sería una indicación clara de la TMZ, sin embargo no ha sido estudiado el impacto que esta droga podría tener en resultados duros a largo plazo como mortalidad o eventos isquémicos. En cardiopatía isquémica severa y sintomática, a pesar del tratamiento convencional, logra mejorías funcionales y aumenta la FE. Debe mencionarse que la droga no ha sido evaluada bajo condiciones controladas mas allá de 6 meses por lo que deberá comprobarse su eficacia a largo plazo con relación a beta-bloqueantes y bloqueantes cálcicos.

Dr. Agustín Ciapponi

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: 31 P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;286:97-110.
2. Kay L, Finelli C, Aussedat J, Guarnieri C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. *Am J Cardiol* 1995;76:45B-49B.
3. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:148-151.
4. 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;33:205-7.
5. Chunzeng L, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia and SL. MD. Effects of Trimetazidine on Ischemic Left Ventricular Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(7): 898-901.
6. 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 Drug Ther* 1990;4:853-860.
7. Detry JM, Leclerc PJ. Trimetazidine European Multicenter Trial Versus Propranolol in Stable Angina Pectoris: Contribution of Holter Electrocardiographic Ambulatory Monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76:8B-11B.
8. Desideri A, Celegon L. Metabolic Management of Ischemic Heart Disease: Clinical Data with Trimetazidine. *Am J Cardiol* 1998;82:50K-53K
9. Manchada SC, Krishnaswami. Combination treatment with Trimetazidine and diltiazem in angina pectoris. *Heart* 1997;78(4):353-7.
10. Levy S, and the group of South of France Investigators. Combination therapy of Trimetazidine with Diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:12B-16B.
11. Michaelidis AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of die combination treatment of Trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997;13:8-14.
12. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovascular Drugs & Therapy*. 1999 13(3):217-22.
13. Brottier L, Barat JL, Combe C et al. Therapeutic value of cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* -1990;11:207-212.
14. 1974-999Micromedex Inc.Vol 100Exp.30/06/99.
15. Passeron J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo. *Presse Med* 1986;15:1775-1778.
16. Monpere C, Brochier M Damange J, et al. Combination of trimetazidine with nifedipine in effort angina. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:824-825.