

Original

Citoprotección miocárdica

¿Es la trimetazidina una nueva terapia para la angina pectoris?

A. Casellas, M^a Jesús Ferrer, Javier Peris.

Introducción

La trimetazidina* (derivado de la piperazidina), se viene utilizando desde hace años en Otorrinolaringología y Oftalmología para controlar la isquemia de los tejidos neurosensoriales que producen vértigos, acufenos e hipoacusia así como los déficits que la isquemia produce en la retina.

Diferentes estudios experimentales (1), (2), (3), que han extrapolado la isquemia y anoxia subsecuente al corazón de la rata, han podido demostrar que la trimetazidina a través de las **mitocondrias**, que controlan el flujo del calcio celular y su concentración citosólica, **estimula la síntesis de ATP**, que está deprimida al producirse o incrementarse la isquemia. Además se han visto alteraciones en la oxidación celular a expensas de una disminución de la actividad de la superoxidasa, dismutasa y elevación del oxígeno mitocondrial, al incrementarse los radicales libres, todo lo cual se traduce en lo que se reconoce como "estrés oxidativo". La isquemia miocárdica

alteraría de forma significativa el calcio mitocondrial a causa de la oxidación y del incremento de los radicales libres. (4), (5), (6).

No tardaron en ponerse en marcha toda una serie de estudios clínicos, como el TEMS (Trimetazidina European Multicenter Study), efectuado en 19 centros de Europa, con la finalidad de valorar su eficacia clínica y cardioprotectora, comparando su efecto con el obtenido con el propranolol (7).

Se practicaron estudios ergométricos, registros Holter y también se efectuaron estudios comparativos con antagonistas del calcio (8), al mismo tiempo que observaron que no tenían lugar cambios hemodinámicos.

Estos resultados, hicieron que tanto hemodinamistas como cirujanos, ampliaran sus indicaciones en la citoprotección miocárdica ante una angioplastia percutánea (9), así como para la reducción del daño miocárdico en el transcurso de la cirugía cardíaca (10), señalando algún autor (11), que dicho fármaco, mejora el pronóstico de los pacientes que tienen un déficit en la función ventricular izquierda, en especial si su origen se debe a cardiopatía isquémica.

Material y método

Se han revisado los expedientes de 91 pacientes que reciben trimetazidina, de los cuales 48 eran varones y 45 hembras.

Tenían angor de esfuerzo 42 casos, angor mixto 32 y fenómenos vasculoespasmódicos periféricos asociados a su cardiopatía isquémica en 17 casos.

En todos los casos se efectuaron controles clínicos periódicos así como electrocardiográficos, radiológicos y de ECO-D, así como pruebas ergométricas y de MIBI o coronariografías, cuando el caso lo exigía, lo cual permitió diagnosticar, clasificar y valorar la severidad y estado funcional de los pacientes, (cuadro nº 1), según la NYHA.

*Idaptan

Con el fin de limitar nuestro estudio al angor de esfuerzo, seleccionamos a los 42 casos que lo presentaban, con independencia de la severidad de su patología coronaria, incluso, de si habían sido sometidos a cirugía de by-pass o angioplastia.

Estos pacientes de acuerdo con su perfil clínico y tolerancia medicamentosa, recibían nitratos, calcio antagonista o beta-bloqueadores y a pesar de ello, continuaban con angor.

Resultados

En el cuadro nº 2 resumimos los resultados obtenidos al utilizar la Trimetazidina a la dosis de 50 mgr. Cada 8 horas, durante un intervalo de tiempo que osciló entre 4 meses y 15 meses, además de remarcar el sexo y la edad de los pacientes, que continuaban con angor de esfuerzo.

Se logró el control del angor en 32 casos, es decir en un 76 %. Hubo 3 pacientes que fallecieron en el transcurso del tratamiento, uno por sufrir un linfoma y dos por muerte súbita, uno de ellos había sido sometido a cirugía doble de by-pass, mientras que el otro de 84 años, estaba con severa cardiopatía isquémica.

No hemos observado, salvo en un dudoso caso, efectos secundarios, que la paciente atribuyó a cefalea y que no obligaron a suspender la medicación, y en otro caso, moderada caída tensional.

Discusión

En las diferentes modalidades de la cardiopatía isquémica, tanto la terapia médica hemodinámica, como la cruenta ya se en forma de by-pass o de ACTP va dirigida hacia las arterias coronarias epicárdicas, es decir las de conductancia, o bien a reducir el trabajo (oferta-demanda) del corazón, utilizando los beta-bloquea-

dores, sin embargo a pesar de utilizar estas diferentes terapias, son muchos los pacientes que continúan sufriendo un flujo coronario deficitario y por ello, la oxidación mitocondrial se lleva a cabo de forma deficitaria, alterándose la fosforilización oxidativa del ATP, como demostró Hearse en 1994, (12) y con ello disminuye la energía libre.

La hipoxia conlleva el cambio de la fosforilización oxidativa a la glucólisis anaerobia, produciéndose ácido láctico a partir del ácido pirúvico, disminución de los sustratos metabólicos, incremento de los productos del metabolismo isquémico, acidosis local, sobrecarga osmolar con acumulo de electrólitos, edema del miocito con posible rotura del sarcolema y por proximidad de las mitocondrias con los filamentos contráctiles y por consiguiente facilitación de la transferencia del ATP de su lugar de producción al lugar de su utilización, franca alteración, tanto de la relajación como de la contractilidad, posteriormente aparece isquemia electrocardiográfica y al final el dolor anginoso.

Inicialmente pensábamos que el efecto beneficioso de la Trimetazidina, se ejercía también por un efecto hemodinámico, pero no a través de las arterias de conductancia, si no a través de la microcirculación, como así lo permitía, intuir el hecho, de que lo utilizaban con dicha finalidad los oculistas y otorrinolaringólogos, sin embargo las dificultades que existen para medir una microcirculación, ya sea por Doppler, ECO de contraste, PET tracer y Talio 201, dejaban la especulación abierta.

Debemos recordar que la proteína de membrana con estructura más compleja, es la citocromo oxidasa C, siendo la enzima terminal de la cadena respiratoria. Está localizada en la membrana mitocondrial interna, siendo una bomba de protones, que utiliza química "redox" con el fin de trasladar protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembrana.

El potencial electroquímico que se produce, hace que los protones de nuevo

reingresen a la matriz a través de la vía de la sintasa del adenosintrifosfato (ATP). Este flujo está acoplado a la síntesis del ATP del Adenosindifosfato (ADP) con el fosfato inorgánico (PI).

Así pues, vemos como la citocromo oxidasa C, es el eslabón terminal que proporciona la energía para la síntesis de ATP.

El ATP, es el productor de energía, transformando la energía química en movimiento mecánico. Su producción depende del ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico, cuyo hecho básico, radica en la producción de electrones activados de alta energía que pasan al NADH (nicotinamida adenidinnucleotido reducido) y FADH (favindinnucleotido reducido). Seguidamente al pasar por la cadena respiratoria de las citocromos, crea un gradiente electroquímico de protones, que al actuar sobre la ATP sintasa, como fuerza protomotriz, produce ATP (Esquema nº 1).

La alimentación del ciclo de Krebs, se lleva a cabo en última instancia, por medio del Acetil COA, que proviene del metabolismo de los Hidratos de Carbono, ácidos grasos y aminoácidos (Esquema nº 2).

En condiciones aerobias, el miocito favorece la oxidación de los ácidos grasos para la producción de energía. En condiciones de isquemia, el miocito sufre un cambio gradual del metabolismo anaerobio al aerobio, ya que la glucólisis aerobia (cociente ATP/O₂), tiene un mayor rendimiento energético que la oxidación de los ácidos grasos.

El Idaptan al aprovechar en grado máximo la glucólisis aerobia a expensas del oxígeno residual, en el transcurso de la isquemia, incrementa la producción de ATP, con menos consumo de oxígeno, al favorecer el cambio metabólico de la oxidación de los ácidos grasos hacia la oxidación de Hidratos de Carbono.

En ninguno de los ensayos clínicos efectuados (13), se observó que la trimetazidina, modifique los parámetros hemo-

dinámicos fundamentales, como son la frecuencia cardíaca, la presión arterial, o el doble producto, presión arterial por frecuencia cardíaca, tanto en condiciones basales como después del esfuerzo.

Así pues, el efecto citoprotector de la trimetazidina, estriba en mejorar el metabolismo energético de las mitocondrias, favoreciendo la oxidación de los hidratos de carbono, en vez de la oxidación de los ácidos grasos. Al facilitar la glucólisis anaerobia, se produce más ATP y se consume menos oxígeno y con ello se controla mejor el "estrés oxidativo", contrarrestando los efectos tóxicos de los radicales libres. (Cuadro nº 3), (Cuadro nº 4).

Futuros estudios acabarán de confirmar el efecto beneficioso de esta terapia citoprotectora, que no se verá limitada al angor de esfuerzo, sino a la angina inestable e incluso al infarto de miocardio, déficit de la función diastólica y sistólica (14), sin olvidar como mencionamos al principio, la cirugía cardíaca, ACTP y algunos autores (15), piensan en su utilidad en la preservación de órganos, al establecer el metabolismo energético, disminuir la acidosis y recuperar más rápidamente la función.

Resumen y conclusiones

1) La Trimetazidina, es un nuevo agente antianginoso sin efecto hemodinámico, cuando menos importante.

2) Los estudios experimentales y bioquímicos, señalan que su mecanismo de acción antiisquémico, se lleva a cabo a nivel mitocondrial, reduciendo el estrés oxidativo de los radicales libres.

3) Este efecto citoprotector, al mejorar el metabolismo energético de las mitocondrias, favoreciendo la glucólisis anaerobia, incrementa la producción de ATP.

4) En nuestra casuística limitada a 42 pacientes con angor de esfuerzo, en diferentes estadios evolutivos de la cardiopatía isquémica y que a pesar de las diferen-

tes terapias convencionales, continuaban con angor, hemos tenido resultado terapéutico positivo en el 76% de los casos, sin efectos secundarios indeseables.

Futuras investigaciones, abren nuevas posibilidades terapéuticas para las diferen-

tes patologías, que puedan afectar la mitocondria y déficit de ATP, como es la cirugía cardíaca, ACTP e incluso la preservación de órganos y déficit de la contractilidad miocárdica.

Bibliografía

- 1) Lavanchy N, Martin J. Rossi A. -Anti-ischemia effects of Trimetazidine: P-NMP Spectroscopy in the isolated rat heart. Arch. Int. Pharmacodyn Ther, 1987;286:97-110
- 2) E. Fantinini, Luc Demaison, E Sentex, A. Grymberg and D. Athiar. Some biochemical aspects of the protective effect of Trimetazidine on rat cardiomyocyte during hypoxia and Reoxygenation J. Mol Cell Cardiol. 1994;26:949-958
- 3) Mark I.M. Noble, Philip R. Belcher and A.J. Drak. -Limitation of impact size by Trimetazidine in the Rabbit. Am. J. Cardiol. 1995;76:41B-44B.
- 4) Gargovil Y.M, Chahine M. Effect de la Trimetazidine sur les mouvements ioniques cellulaires dans la myocarde Gaz. Med. Fr. 1984;91:40-46
- 5) Maridonneau-Parin I, Band L, Housset B, Harpey C Trimetazidine et radicaux libres. Concours Med. 1987;109 Supl. 36;3455-3458.
- 6) Guarneriri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle and monocrotaline treated rats. Biochem Pharmacol 1988;37:4685-4688.
- 7) TEMS. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br. J. Clin. Pharmacol 1994;37:279-288.
- 8) Dalla-Volta Sergio - Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effect angina: A double-Blind, Crossover Study Cardiovasc. Drugs and Therapy 1990;4:853-860.
- 9) Kober G., S. Pennaforte, T. Buck, Sievert H. y Vallbrocht C. -Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of Trimetazidine- Eur Heart J. 1992;13:1109-1115.
- 10) Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. Massonet Castel, M. Paris, P. Chevalier, V. Jebara y A. Carpentier -Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. Cardiovasc. Surg. 1992;33:486-491.
- 11) Brottier L., Barat J.L., Combe C., Broussens B., Bonnet J., Bricand H. -Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy Eur. Heart J. 1990;11:207-212.
- 12) Hearse D.J. Myocardial ischaemia: Can we agree on a definition for the 21st century? Cardiovasc. Res. 1994;28:1737-1744.
- 13) Detry J.M. Sellier P. Pennaforte S. Cokkinos D., Dargie H. y Mathis P. Multicenter study Group. -Trimetazidine a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994;37:279-288.
- 14) Opie LH, Boucher F.R. -Trimetazidine and Myocardial ischemic contracture in isolated rat heart. Am. J. Cardiol. 1995;76:38B-40B.
- 15) Aussedat J., Ray A., Kay K., Verdys M., Harpey C., Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat hearts: beneficial effect of the antiischemic agent Trimetazidine. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993;21:128-135.

Nº	Diagnóstico	S.Funcional
2	Cardiopatía Isquémica	III+infoma
4	Cardiopatía Isquémica	II
6	Cardiopatía Isquémica	III
7	Cardiopatía Isquémica + doble by-pass	III
8	cardiopatía Isquémica	II + súbita
9	Infarto postero-inferior + AC x FA + Infartos cerebrales	III
10	Infarto postero-inferior + doble by-pass	III
13	Infarto + BRDHH	I
15	Infarto antero-septal	II
16	Infarto de miocardio + triple by-pass (reintervenido)	III
18	Infarto postero-inferior	II
19	Infarto postero-inferior	II + súbita
23	Cardiopatía Isquémica	I
24	Miocardopatía Isquémica	III
25	Miocardopatía Isquémica	I
26	Infarto anterior	II
28	Infarto anterior	II
29	Cardiopatía Isquémica	II
33	Cardiopatía isquémica	III
35	Cardiopatía Isquémica	I
36	Cardiopatía Isquémica	I
37	Infarto antero-septal	II
38	Miocardopatía isquémica +ACxFA	II
39	Cardiopatía Isquémica	I
41	Cardiopatía Isquémica	II
44	Miocardopatía isquémica	III
46	Infarto anterior	II
47	Re infarto posterior y antero-lateral + ACxFA	III
52	Cardiopatía Isquémica	II
55	Cardiopatía Isquémica	I
60	Cardiopatía Isquémica	III
61	Cardiopatía Isquémica	III
67	Miocardopatía Isquémica + BCRIHH	II
73	Cardiopatía Isquémica + triple by-pass	II
74	Miocardopatía isquémica + triple by-pass	II
75	Cardiopatía isquémica	II
76	Cardiopatía isquémica	II
77	Cardiopatía isquémica	II
78	Infarto anterior	III
79	Cardiopatía isquémica	II
80	Cardiopatía isquémica + triple by-pass	II
81	Cardiopatía isquémica	II

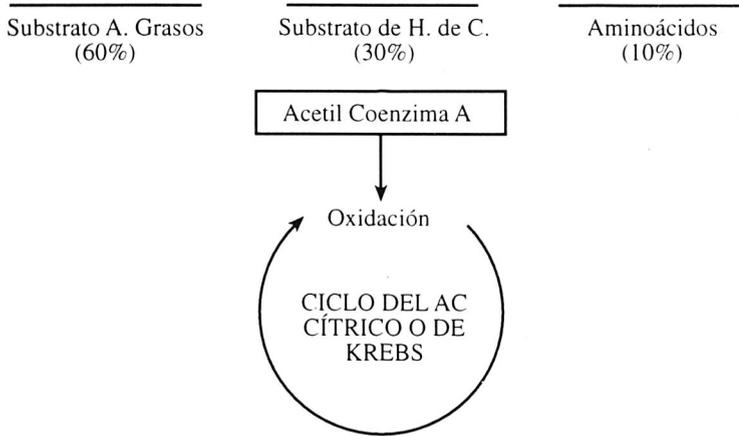
Cuadro nº 1

Nº	Sexo	Edad	Dur. Trat.	Resultado
2	v	83	15 meses	B + linfoma
4	v	82	12 "	B
6	H	66	12 "	B
7	V	71	13 "	B
8	V	91	7 "	B+SUBITA
9	H	82	6 "	R
10	V	79	12 "	B
13	H	61	12 "	B
15	V	55	12 "	B
16	V	54	12 "	B
18	H	84	11 "	B
19	V	60	12 "	B +SUBITA
23	H	77	13 "	B
24	H	68	12 "	R ICC
25	H	60	13 "	B
26	V	61	10 "	B
28	V	70	9 "	B
29	H	83	11 "	M
33	V	56	9 "	R
35	H	75	11 "	B
36	H	74	8 "	B
37	H	75	14 "	B
38	H	68	7 "	B
39	V	58	10 "	R
41	V	62	11 "	M
44	V	71	10 "	M
46	V	76	9 "	B
47	V	73	12 "	B
52	H	64	15 "	R
55	H	80	8 "	R
60	H	72	7 "	B
61	V	77	6 "	R
67	H	66	4 "	B
73	V	63	10 "	B
74	V	72	6 "	M
75	H	81	7 "	B
76	V	76	3 "	B
77	V	67	10 "	B
78	H	61	10 "	B
79	H	57	8 "	B
80	H	73	12 "	B
81	V	66	9 "	B

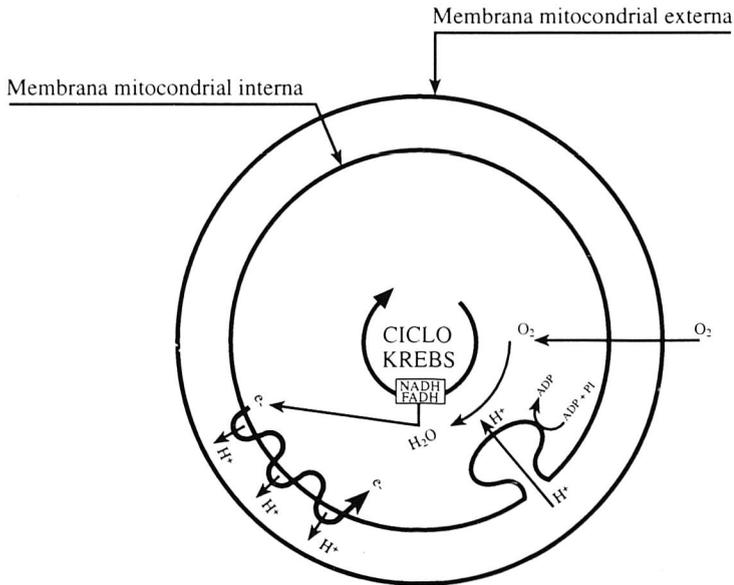
(B) bueno. (R) regular. (M)malo

Cuadro nº2

ALIMENTACIÓN DEL CICLO DE KREBS



Esquema nº 1



Esquema nº 2