

# Trimetazidina en el tratamiento del angor estable

55 años  
1953 - 2008

Dr. Álvaro Danza\*, Br. Federico Cristiani†, Dr. Gustavo Tamosiunas‡

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

## Resumen

**Introducción:** *la cardiopatía isquémica es una enfermedad altamente prevalente en nuestro país. En su origen se encuentra un desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno. La terapéutica convencional está centrada en modificar variables hemodinámicas. Sin embargo, con esta terapéutica existe una proporción importante de pacientes que persisten sintomáticos. Esto ha llevado a buscar nuevos sitios de intervención farmacológica (no hemodinámicos), de tipo metabólicos, aumentando el rendimiento de los sustratos energéticos utilizados por el miocardio. Trimetazidina es un fármaco que actúa modulando el metabolismo miocárdico, con un novedoso y prometedor mecanismo de acción.*

**Objetivo:** *realizar una puesta al día y análisis crítico de información disponible respecto a la eficacia y seguridad de trimetazidina en el tratamiento del angor estable, permitiendo de este modo conocer su utilidad en la práctica clínica y estimulando su uso racional.*

**Material y método:** *se realizó una búsqueda de información en las bases de datos Medline, Lilacs y Cochrane. Para conocer la eficacia se incluyeron ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para conocer la seguridad se incluyeron además notificaciones, series de casos y boletines de farmacovigilancia.*

**Resultados:** *los estudios analizados mostraron mejoría sintomática con trimetazidina. No hay notificaciones de reacciones adversas graves, si bien en pacientes añosos se detectaron síntomas extrapiramidales.*

**Conclusiones:** *en pacientes portadores de angor estable, que persisten sintomáticos a pesar de estar recibiendo tratamiento óptimo, trimetazidina provee mejoría sintomática. No se dispone de datos sobre variables "duras" como mortalidad o infarto agudo de miocardio. Como todo fármaco nuevo, su perfil de seguridad debe vigilarse activamente.*

**Palabras clave:** ANGINA PECTORIS - terapia.  
TRIMETAZIDINA - uso terapéutico.  
EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS.

**Key words:** ANGINA PECTORIS - therapy.  
TRIMETAZIDINE - therapeutic use.  
DRUG EVALUATION.

\* Ex Residente de Clínica Médica "A". Asistente de Farmacología y Terapéutica. Departamento Clínico de Medicina. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Practicante Interno. Ayudante de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Especialista en Cardiología y en Farmacología y Terapéutica.

Profesor Agregado de Farmacología y Terapéutica. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

**Correspondencia:** Dr. Álvaro Danza Galdo  
Salto 913, Ap. 001. CP 11200, Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico: adanza@chasque.net

Recibido: 5/10/2007.

Aceptado: 24/3/2008.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar entre las causas de muerte en nuestro país, representando una tercera parte de todas las muertes ocurridas en Uruguay cada año. La morbilidad por enfermedad cardiovascular es también relevante, representando 36% de todos los egresos hospitalarios, siendo la cardiopatía isquémica (CI) y la insuficiencia cardíaca las de mayor frecuencia<sup>(1)</sup>. En el presente trabajo nos ocuparemos de aspectos novedosos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica como es el uso de una nueva concepción de medicamentos antiisquémicos: trimetazidina.

La isquemia miocárdica resulta de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno<sup>(2)</sup>. Los determinantes del aporte son el flujo coronario y el contenido arterial de oxígeno. Habitualmente se consideran como determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno a factores de naturaleza mecánica: tensión parietal ventricular (pre y poscarga ventricular), estado inotrópico y frecuencia cardíaca. Sin embargo, hasta 25% de dicha demanda miocárdica de oxígeno puede ser atribuido a factores *no mecánicos*, como el metabolismo basal (incluyendo el funcionamiento de las bombas iónicas)<sup>(2)</sup>.

La isquemia es un estado de perfusión tisular con insuficiente aporte de oxígeno para alcanzar los requerimientos metabólicos del miocardio<sup>(2,3)</sup>. En la gran mayoría de los casos se debe a disminución del flujo coronario por aterosclerosis, pero puede producirse en ausencia de ella, tal es el caso de la hipertrofia miocárdica, estenosis aórtica, cardiopatía dilatada idiopática, o estados de hipertrombicidad<sup>(2)</sup>.

La CI puede presentarse bajo diferentes formas, como isquemia silente, angor estable (AE), angina inestable, infarto con y sin supradesnivel del segmento ST, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, entre otros síndromes clínicos<sup>(3)</sup>; sin embargo, uno de los síntomas típicos de la isquemia miocárdica es la angina de pecho. En este sentido diferenciamos según las características clínicas al angor típico: opresión retroesternal, que aparece con esfuerzo o estrés y cede con el reposo o con nitratos. Tiene un valor predictivo positivo de 95% para aterosclerosis coronaria. Se habla de AE cuando se reproduce ante las mismas condiciones sin presentar mayores cambios en los últimos tres meses y traduce habitualmente la presencia de una lesión coronaria fija<sup>(4,5)</sup>.

El tratamiento de la CI tiene como objetivo terapéutico reestablecer el desequilibrio entre aporte y demanda miocárdica de oxígeno. Con este objetivo se utilizan fármacos que reducen el consumo de oxígeno miocárdico a través de la disminución de la frecuencia cardíaca, precarga, poscarga e inotropismo (antiisquémicos clásicos o hemodinámicos). El flujo coronario puede aumentar con el uso de

vasodilatadores coronarios o restablecerse a través de intervenciones percutáneas o cirugía de revascularización miocárdica. El tratamiento antiisquémico clásico consiste en el uso de betabloqueantes, antagonistas de los canales lentos del calcio y nitratos. El tratamiento de la isquemia miocárdica incluye también el uso de fármacos con efecto sobre la placa de ateroma y la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico y las estatinas, así como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>(3,4,6)</sup> (figura 1).

Con el tratamiento habitual, incluida la revascularización miocárdica, se estima que hasta 26% de los pacientes persisten sintomáticos<sup>(4)</sup>. Entre las causas que explican este hecho se incluyen los efectos adversos que condicionan la baja tolerabilidad atribuida a los fármacos utilizados, vinculada a las variaciones hemodinámicas que ellos producen, que condicionan las dosis terapéuticas alcanzadas y, por tanto, en último término, su efectividad.

Estas limitaciones han llevado a buscar nuevos sitios de intervención farmacológica en la cardiopatía isquémica. Es así que se han desarrollado fármacos con efectos sobre otras variables (diferentes a las hemodinámicas), como el metabolismo miocárdico, mejorando el rendimiento energético del oxígeno aportado e intentando con esto disminuir los síntomas de isquemia<sup>(4,7,8)</sup>. Existen varios fármacos, como trimetazidina, ranolazina, ivabradina, nicorandil, con mecanismos de acción diferentes a los habituales, que se encuentran en estudio o en diferente fase de desarrollo, o ambos.

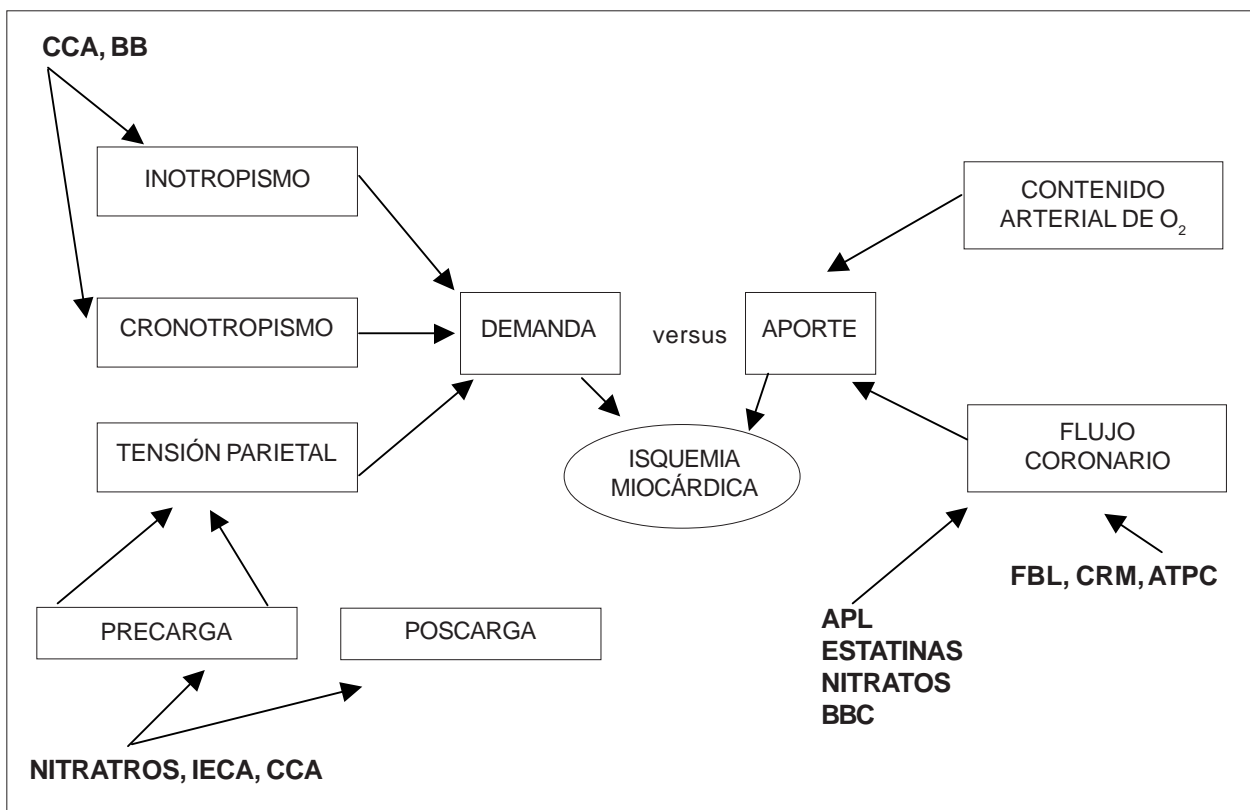
Trimetazidina ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 1996 para uso en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, se encuentra disponible en nuestro país para uso en la práctica clínica<sup>(9)</sup>.

Existen múltiples publicaciones y estudios clínicos que aportan evidencia respecto a su eficacia en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

El objetivo de este artículo es realizar una puesta al día del tema y un análisis crítico de la literatura respecto a la eficacia terapéutica de este fármaco, su seguridad y otros determinantes que nos permitan identificar el lugar que podría tener en la terapéutica actual del AE.

## Material y método

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos Medline, Lilacs y Cochrane, en el período 1995-2007, utilizando como palabras clave “trimetazidine”, “myocardial ischemia”, “treatment outcome”, “drug safety”. Se utilizaron estas bases de datos por accesibilidad en nuestro medio y dificultades de acceso a otras. La búsqueda se limitó para adultos, mayores de 19 años, en inglés y español. Para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco se



**Figura 1.** Esquema de la participación de los fármacos en la isquemia miocárdica. CCA: calcioantagonistas; BB: betabloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; APL: antiagregantes plaquetarios; FBL: fibrinolíticos; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; ATPC: angioplastia trasluminal percutánea

incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados. Criterios de inclusión: estudios con una duración mínima de dos semanas, en que se compare trimetazidina con placebo u otro fármaco antianginoso para el tratamiento del angor estable, en que se analice por lo menos una de las siguientes variables: número de episodios de angor por semana, tiempo en descender el segmento ST en una prueba ergométrica graduada, consumo medio de nitrovasodilatadores por semana. Criterios de exclusión: estudios que incluyeran pacientes con angor estable y diabetes o insuficiencia cardíaca. En la evaluación de la seguridad del medicamento también se analizaron comunicaciones de casos, series de casos y boletines de farmacovigilancia.

**Mecanismo de acción de trimetazidina**

Para comprender la acción de este fármaco haremos una breve reseña sobre el metabolismo miocárdico en condiciones aeróbicas y los mecanismos adaptativos que se ponen en juego durante la isquemia.

En condiciones aeróbicas normales el principal sustrato energético del corazón adulto son los ácidos grasos libres de cadena larga (AGL), que generan 60% a 90% de

la energía miocárdica bajo la forma de adenosín trifosfato (ATP)<sup>(7,8)</sup>.

Los AGL ingresan al miocito cardíaco y luego a la mitocondria por un mecanismo complejo donde participan las enzimas palmitoil-carnitin-transferasa I y II. En la mitocondria se lleva a cabo la beta-oxidación de los ácidos grasos dando lugar a acetil-coenzima A, que se incorpora al ciclo de los ácidos tricarbóxicos y da lugar a la formación de ATP<sup>(7,8)</sup>.

Por otro lado, el metabolismo de los carbohidratos participa generando de 10% a 40% de la energía miocárdica en condiciones aeróbicas normales. La glucosa captada por el miocito se almacena bajo la forma de glucógeno o bien se convierte a piruvato por la glucólisis generando ATP. El piruvato se oxida en la mitocondria y se convierte en acetil-coenzima A que da lugar a la formación de ATP<sup>(7,8)</sup>.

El metabolismo de la glucosa genera 11% más ATP que el metabolismo de los AGL y consume 10% a 15% menos oxígeno, siendo por lo tanto más eficiente<sup>(7)</sup>.

Durante la isquemia aumentan tanto el metabolismo glucídico como el de los AGL, persistiendo, sin embargo, éste como sustrato energético principal. De esta manera, además de consumir más oxígeno que el metabolismo glucídico, el metabolismo de los AGL, en condiciones de

isquemia lleva a la generación de productos nocivos para el miocardio que inhiben la oxidación de glucosa, lo cual determina la acumulación de lactato y protones, lo que contribuye a descender el pH de la célula miocárdica. Esto se asocia con reducción de la función contráctil, descenso del umbral arritmogénico ventricular y aumento de la disfunción diastólica durante la isquemia. Sin embargo, ocurren cambios adaptativos en el metabolismo energético miocárdico, favoreciendo una mayor utilización de la glucosa como sustrato que, como analizamos, resulta en una eficiencia energética mayor<sup>(7,8)</sup> (figura 2).

Trimetazidina es una piperazina sustituida. Si bien el mecanismo final de acción no está totalmente aclarado, se plantea que inhibe mecanismos enzimáticos cruciales en la beta-oxidación de los ácidos grasos. Trimetazidina inhibe transportadores de ácidos grasos al interior mitocondrial, lo que contribuye a la disminución de su metabolismo<sup>(7-11)</sup>. El efecto final del fármaco consiste en estimular la utilización de glucosa como sustrato energético principal, favoreciendo un cambio en el metabolismo miocárdico, similar a los mecanismos adaptativos que aparecen como respuesta a la isquemia, mejorando de esta manera la eficiencia del oxígeno<sup>(8,10,11)</sup>.

Trimetazidina carece de los efectos hemodinámicos crono e inotrópicos negativos y vasodilatadores<sup>(7,9)</sup> de otros antiisquémicos conocidos.

No nos ocuparemos de la acción moduladora del metabolismo en otros tejidos por escapar a los objetivos del

artículo, pero destacamos que la acción metabólica se ejerce sobre diferentes tejidos más allá del miocardio.

### Eficacia

La eficacia de trimetazidina en el tratamiento del AE ha sido estudiada tanto en monoterapia como frente a la combinación de fármacos antiisquémicos (betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas). Como se trata de pacientes portadores de AE, cuando se hace referencia al grupo placebo, significa que se mantuvo el tratamiento estándar, es decir, se trata de lo que se conoce como placebo activo, pues no sería ético dejar a la población sin tratamiento ya reconocido.

Las variables principales de los ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia de este medicamento en el tratamiento del AE son: tiempo en descender el segmento ST en una prueba ergométrica graduada, consumo semanal de nitrovasodilatadores, y frecuencia de episodios anginosos semanales. En la tabla 1 se resumen las principales características de los estudios considerados en esta revisión, con las variables analizadas y sus resultados.

El estudio TRIMPOL II se realizó en pacientes con coronariopatía demostrada en tratamiento con metoprolol, los que fueron luego randomizados a recibir trimetazidina 20 mg (n=179) tres veces por día o placebo (n=168). En el grupo trimetazidina se observó mejoría estadísticamente

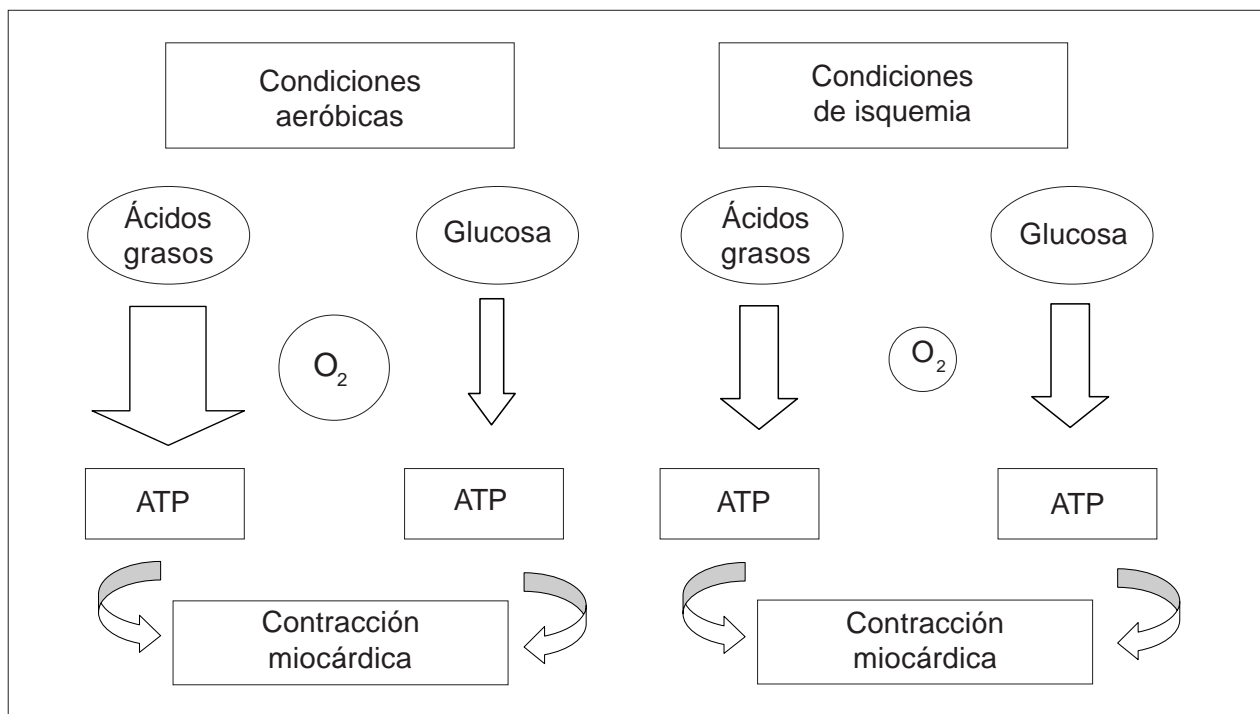


Figura 2. Adaptación del metabolismo miocárdico durante la isquemia

Tabla 1. Resumen de los estudios considerados

	N° de pacientes	Duración (semanas)	Tiempo en descender ST			Consumo semanal de NT			Angor/semana*		
			TMZ	C	P	TMZ	C	P	TMZ	C	p
Szwed y col. <sup>(12)</sup>	426	12	+	-	<0,01	+	-	<0,05	+	-	<0,01
Levy y col. <sup>(13)</sup>	67	24	+	-	<0,001	N/I	N/I		N/I	N/I	
Hanania y col. <sup>(14)</sup>	185	8	+	-	<0,001	N/I	N/I		N/I	N/I	
Marzilli, Klein <sup>(15)</sup>	893	2 – 24	+	-	<0,01	N/I	N/I		+	-	>0,05
Ciapponi, Pizarro, Harrison <sup>(16)</sup>	1378	2 – 26	+	-	0,0002	+	-	<0,0001	+	-	<0,0001
Sellier y col. <sup>(17)</sup>	223	24	+	-	0,005	N/I	N/I		N/I	N/I	
Chazov y col. <sup>(18)</sup>	177	12	N/I	N/I		+	-	<0,05	+	-	<0,05
Fabiani y col. <sup>(19)</sup>	141	12	N/I	N/I		+	-	<0,05	+	-	<0,05

TMZ: trimetazidina; C: control; NT: nitrovasodilatadores. \* número de episodios de angor por semana. El símbolo + representa mejoría con respecto al control, el símbolo - representa peoría respecto al grupo tratamiento con TMZ. N/I: variable no investigada en el estudio

significativa en: tiempo que demora en descender el segmento ST, máximo descenso del segmento ST y tiempo hasta el comienzo de la angina en una prueba ergométrica graduada, consumo medio de nitrovasodilatadores y frecuencia de episodios anginosos semanales. No hubo incremento estadísticamente significativo en el doble producto (presión arterial por frecuencia cardíaca), lo que apoya un mecanismo de acción no hemodinámico de este fármaco<sup>(12)</sup>.

El trabajo de Levy se realizó en pacientes con AE tratados con diltiazem, que se randomizaron para recibir trimetazidina (n=32) o placebo (n=35). A los seis meses, en el grupo tratado con trimetazidina, el tiempo en descender el segmento ST 1 mm se retrasó dos minutos y 42 segundos, mientras que en el grupo placebo este tiempo se retrasó 41 segundos<sup>(13)</sup>.

El estudio ETTIC (n=185) incluyó pacientes que presentaban una prueba de esfuerzo positiva para isquemia a pesar del tratamiento con atenolol 100 mg. Se agregó aleatoriamente trimetazidina 60 mg (n=93) o mononitrato de isosorbide 60 mg (n=92)<sup>(14)</sup>.

Un metaanálisis (n=893) incluyó 12 ensayos clínicos controlados, considerando pacientes tratados por lo me-

nos dos semanas, en tratamiento antiisquémico, con el agregado de trimetazidina o placebo. Las variables fueron: número de episodios de dolor semanales, tiempo en descender el segmento ST 1 mm, trabajo total desarrollado y duración del ejercicio máximo. El medicamento aumentó el tiempo en descender el segmento ST 1mm y el trabajo total desarrollado. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el ejercicio máximo desarrollado<sup>(15)</sup>.

Una revisión sistemática Cochrane de 23 ensayos clínicos controlados (n=1.378 pacientes), que consideró pacientes tratados con trimetazidina versus placebo, evidenció disminución significativa del número de episodios de angina por semana, del consumo de nitratos y mejoría en el tiempo en descender el segmento ST 1 mm en una prueba ergométrica. Se destaca que en la revisión no se obtuvieron datos respecto a eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio) ni mortalidad<sup>(16)</sup>.

Sellier y colaboradores compararon el tratamiento con atenolol 50 mg más trimetazidina de liberación modificada 35 mg cada 12 horas o placebo durante seis meses en pacientes con AE clase funcional II o III. La variable principal del estudio fue el tiempo en descenso del 1 mm del

segmento ST. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de trimetazidina, constatándose un retraso de 44 segundos en este grupo respecto al grupo control<sup>(17)</sup>.

El estudio TACT analizó 177 pacientes con AE, refractario al tratamiento con nitritos y betabloqueantes. Los pacientes fueron randomizados a recibir trimetazidina 20 mg tres veces por día o placebo en combinación con nitritos y betabloqueantes, durante 12 semanas. Se encontró mejoría estadísticamente significativa en el grupo trimetazidina en: tiempo de tolerancia a una prueba de esfuerzo, tiempo en aparición del angor, número de episodios de angor semanales, necesidad de consumo de nitritos de acción corta para alivio de dolor<sup>(18)</sup>.

### Seguridad

Como era de esperar, dado el mecanismo de acción, en los estudios clínicos, trimetazidina no afectó la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Sin embargo, en uno de ellos se registró leve aumento de la presión arterial luego de tres semanas de tratamiento con el fármaco a dosis de 20 mg tres veces por día<sup>(19)</sup>.

No se evidenciaron arritmias ni otras reacciones adversas cardiovasculares en el tratamiento con este fármaco. Existen reportes de molestias digestivas, cefaleas y mareos ocasionales<sup>(12,13,20)</sup>.

En pacientes entre 72 y 94 años se reportaron síntomas extrapiramidales durante el tratamiento con trimetazidina, que revirtieron al suspender el fármaco<sup>(21)</sup>.

En estudios en animales no se han demostrado efectos teratogénicos con trimetazidina. Sin embargo, dado que no existen datos en humanos, se debe evitar su uso durante el embarazo y lactancia.

### Discusión y comentarios

Trimetazidina es un fármaco con un mecanismo de acción novedoso, diferente a los fármacos habitualmente utilizados en la cardiopatía isquémica, con efectos metabólicos, carente de efectos hemodinámicos. La importancia de este mecanismo de acción radica en que nos abre un nuevo ámbito para el tratamiento de la isquemia en general y en particular de la miocárdica, es decir la modulación metabólica. Esta nueva forma de citoprotección puede tener un amplio campo de acción, ya que los episodios de isquemia no se circunscriben ni al AE ni al miocardio. Pruebas de esto lo son la intensa investigación en otras formas de miocardiopatías, síndromes de injuria por reperfusión, así como de síndromes vestibulares, y alteraciones de la retina secundarias a isquemia<sup>(22-25)</sup>. Sin bien nuestro propósito es el tratamiento del AE, es pertinente la aclaración porque este medicamento no presenta un efecto exclusi-

vo sobre el corazón. Como ya señalamos, la acción metabólica implica un desvío hacia una mejor utilización del oxígeno tisular, tornando al tejido más eficiente, por tanto protegiéndolo de la injuria por isquemia-reperfusión y sus consecuencias. No podemos, sin embargo, extrapolar mecanismos de acción a resultados clínicos, que aunque atractivos, parecen ser hasta el momento más especulativos que pragmáticos. En este sentido, llama la atención que en un medicamento aprobado por la EMEA hace más de diez años, no tengamos aún claros resultados sobre “end points” duros como mortalidad o eventos como infarto, angor inestable, hospitalizaciones, progresión a insuficiencia cardíaca o necesidad de revascularización.

La evidencia revisada en esta actualización muestra, principalmente, existencia de mejoría sintomática. Es así que contamos con ensayos clínicos bien diseñados, con diferencias significativas del punto de vista estadístico, que ubican a trimetazidina como una nueva herramienta para mejorar la tolerancia al esfuerzo y reducir los episodios anginosos en pacientes portadores de cardiopatía isquémica estable, en relación al placebo y que no es inferior (pero que tampoco es superior) en relación con el tratamiento antianginoso estándar. Debemos reflexionar además en relación con el impacto clínico, es decir, a si esas diferencias estadísticas reales también lo son en cuanto a impacto biológico. Deberíamos preguntarnos (y, especialmente, al paciente) cuántos nitratos sublinguales menos es significativo, o cuántos segundos más de esfuerzo hasta la aparición de angor lo son para mejorar la calidad de vida, seguramente además esto varíe con las personas en función de los múltiples factores que juegan en este sentido.

La mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo con este medicamento son de breve duración, con un mínimo de dos semanas y un máximo de seis meses. Si consideramos la evolución de la cardiopatía, es necesario contar con estudios a más largo plazo, que incluyan además un mayor número de pacientes, para conocer si se mantiene la eficacia referida. Asimismo, sería interesante contar con estudios de perfusión miocárdica más que de prueba ergométrica estándar, que tienen un valor predictivo pronóstico mayor.

Varios estudios tienen como variable la latencia en descender 1 mm el segmento ST, como parámetro de mejora de la isquemia. Sin embargo, no está suficientemente bien aclarado cuál es el grado de correlación entre este parámetro, la carga isquémica y la evolución de los pacientes<sup>(3)</sup>. Las referencias a sesgos que podrían llevar a aumentar los falsos positivos en la prueba ergométrica graduada, como la hipertrofia ventricular izquierda y la hipertensión arterial, son limitadas en algunos trabajos. En algunos trabajos no se aclara específicamente las características del segmento ST, que sabemos tienen diferente valor a la hora



de la interpretación de los resultados.

Sería interesante contar con estudios con realización de Holter de ST, puesto que es sabido que en pacientes con angor estable la mayoría de los episodios isquémicos son silentes. De demostrarse eficacia en esta variable, sería importante, ya que la carga isquémica total influye en el pronóstico.

Es necesario, lo repetimos, tener presente que las diferencias estadísticamente significativas, encontradas en variables subrogadas en los estudios clínicos, deben contrastarse con la práctica clínica, donde su utilidad conviene ser cuidadosamente considerada. Nos referimos a que más allá de las diferencias estadísticamente significativas debemos evaluar aquellas biológicamente significativas. Por ejemplo, cuántos segundos hasta la aparición de descenso del ST son clínicamente significativos en una prueba ergométrica y qué relación tiene esto con la calidad de vida del paciente.

En cuanto al perfil de seguridad, no se registran reacciones adversas graves. Los efectos adversos poscomercialización deben ser estrictamente vigilados puesto que se trata de un fármaco relativamente "nuevo", y es sabido que es necesario tratar un número elevado de pacientes para detectar eventos adversos. Por este motivo se debe estimular una farmacovigilancia activa para detectar precozmente reacciones adversas y poder prevenirlas. En este sentido preocupan los reportes de parkinsonismo publicados ya que pueden establecer poblaciones de riesgo. Recordemos que trimetazidina está emparentada químicamente con los neurolépticos. Este efecto se observó más frecuentemente en pacientes mayores de 60 años, de sexo femenino y con dosis de 60 mg/día y todos fueron reversibles al suspender el tratamiento en plazo de varios meses. El extrapiramidalismo es además más frecuente en este grupo etario, por lo que se deberá estar prevenido en el diagnóstico diferencial. Si se impone además como anti-vertiginoso, su uso será más extendido y es probable que aumente la aparición de este efecto adverso<sup>(21, 26, 27)</sup>.

En cuanto al rol que este fármaco desempeñaría en el tratamiento del angor estable, la evidencia disponible sugiere que debe reservarse para el tratamiento de los pacientes que persisten sintomáticos a pesar de estar recibiendo el tratamiento óptimo. Su objetivo es la búsqueda de la mejoría sintomática, sin embargo, no existen evidencias sólidas sobre otras variables tales como mortalidad, complicaciones, progresión de la enfermedad. El empleo de trimetazidina para alivio sintomático es de suma importancia por varios aspectos. Por un lado, porque ofrece un mecanismo alternativo (que no se restringe al miocardio) sinérgico, ya que a la acción de los antiisquémicos clásicos (con acción principalmente hemodinámica) se le agrega la acción antiisquémica metabólica. De esta manera se puede potenciar el efecto terapéutico sin comprometer el

balance riesgo-beneficio. Por otro lado, es de suma importancia para individualizar la terapéutica ya que existen, como es conocido, un número significativo de pacientes que permanecen sintomáticos pese a tratamiento óptimo y no pueden, por diferentes razones, ser revascularizados (ausencia de lechos adecuados, diabéticos, edad avanzada, múltiples intervenciones, etcétera), o no toleran los medicamentos clásicos por efectos adversos o ser población de riesgo. Sin embargo, debemos ser cautelosos a la hora de ampliar las indicaciones y muy especialmente considerar la seguridad a largo plazo. Recordemos que las variables resultantes de parámetros funcionales que han mostrado beneficio deberán considerarse frente a cada paciente para determinar el impacto real que sobre la calidad de vida este medicamento tendrá. Por último, la notificación de síntomas extrapiramidales nos alerta sobre el costo en salud y la necesidad de estar alertas para establecer diagnósticos diferenciales a la hora de su aparición en un paciente de edad avanzada.

Se trata, pues, de un fármaco nuevo, que tiene su lugar en el tratamiento sintomático del AE, pero cuya eficacia y seguridad no están aún totalmente establecidas, y menos aun su efectividad. Son prometedores otros campos de investigación además del AE, como lo son otros síndromes isquémicos, la insuficiencia cardíaca, diabetes, cardioprotección, entre otros, así como su valor en síndromes neurológicos de naturaleza isquémica<sup>(28,29)</sup>.

## Summary

*Introduction:* ischaemic cardiopathy is a highly prevalent disease in our country. It is caused by an imbalance between the oxygen requirement of the myocardium and the oxygen supplied to it. Conventional therapeutics focuses on modification of hemodynamics variables. However, a significant number of patients still evidenced symptoms after applying these therapeutics. Thus, new ways of drug (non-hemodynamic) interventions are being sought, such as metabolic kinds of intervention, by increasing myocardial energy substrates yield. Trimetazidine is a drug that acts by modulating myocardial metabolism, proving to be a new and promising action mechanism.

*Objective:* to update and perform a critical analysis of the information on the efficacy and safety of trimetazidine in treating stable angina pectoris that is currently available, thus learning about its usefulness in clinical practice and encouraging its rational use.

*Method:* Medline, Lilacs and Cochrane Databases were searched, looking for information. To learn about its efficacy, controlled clinical trials, systematic reviews and meta-analysis were included. To learn about safety, notifications, series of cases and drug surveillance bulletins were also integrated.

**Results:** studies conducted showed symptomatic improvement with trimetazidine, with no notifications of serious adverse effects, although elderly patients evidenced extrapyramidal symptoms.

**Conclusions:** trimetazidine has been shown to improve symptoms in patients with stable angina pectoris. There is no information about its effects on “hard” variables such as mortality or myocardial infarction. As with all new drugs, active safety surveillance is advised.

## Résumé

**Introduction:** la cardiopathie ischémique est une maladie prévalente dans notre pays. A son origine, on perçoit un déséquilibre entre l’apport et la demande myocardique d’oxygène. La thérapeutique classique vise à modifier des variables hémodynamiques. Cependant, avec celle-ci, il existe un nombre important de patients qui restent symptomatiques. Cela conduit à chercher de nouvelles interventions pharmacologiques (pas hémodynamiques), de type métabolique, qui augmentent le rendement des substrats énergétiques utilisés par le myocarde. Trimétazidine est un médicament qui agit en modulant le métabolisme myocardique avec un nouveau et prometteur mécanisme d’action.

**Objectifs:** faire une mise au point et une analyse critique de l’information disponible en ce qui concerne l’efficacité et la sécurité de Trimétazidine au traitement de l’angor stable, permettant ainsi d’en connaître l’utilité dans la pratique clinique et stimulant son emploi rationnel.

**Matériel et méthode:** on amené à bout une recherche d’information aux banques de données Medline, Lilacs et Cochrane. Dans le but de connaître l’efficacité, on a inclus des tests cliniques contrôlés et des révisions systématiques. Pour connaître la sécurité, on a abordé des notes, des séries de cas et des bulletins de pharmacovigilance.

**Résultats:** les études analysées ont prouvé une amélioration symptomatique avec Trimétazidine. Il n’y a pas de descriptifs de réactions adverses graves, quoique chez des patients très âgés on aperçu des symptômes extrapyramidaux.

**Conclusions:** chez des patients avec angor stable, qui restent symptomatiques malgré un traitement complet, la Trimétazidine apporte une amélioration symptomatique. On ne dispose pas de descriptifs de variables “dures” telles que mortalité ou infarctus aigu de myocarde. En tant que médicament nouveau, son profil de sécurité doit être surveillé de près.

## Resumo

**Introdução:** a cardiopatia isquêmica é uma doença com alta prevalência no nosso país. É originada por um

desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio do miocárdio. O tratamento convencional está baseado na modificação das variáveis hemodinâmicas. No entanto, uma quantidade importante de pacientes submetida a esse tratamento continua com sintomatologia. Por essa razão se pesquisaram novos pontos de intervenção farmacológica (não hemodinâmicas), de tipo metabólico, que aumentam o rendimento do substrato energético utilizado pelo miocárdio, com um mecanismo de ação novo e promissor.

**Objetivo:** realizar uma atualização e uma análise crítica da informação disponível sobre a eficácia e a segurança da trimetazidina no tratamento do angor estável, buscando conhecer sua utilidade na prática clínica e estimular seu uso racional.

**Material e método:** fez-se uma pesquisa de informação nas bases de dados Medline, Lilacs e Cochrane. Para conhecer a eficácia foram incluídos estudos clínicos controlados, revisões sistemáticas e meta-análises. Para conhecer a segurança foram incluídas as notificações, séries de casos e boletins de farmacovigilância.

**Resultados:** os estudos analisados mostraram uma melhoria da sintomatologia com trimetazidina. Não foram registradas reações adversas graves, embora em pacientes idosos tenham sido detectados alguns sintomas extrapiramidais.

**Conclusões:** em pacientes portadores de angor estável, que continuam com sintomatologia mesmo recebendo tratamento ótimo, a trimetazidina produz uma melhoria da sintomatologia. Não estão disponíveis dados sobre mortalidade ou infarto agudo de miocárdio. Como todo fármaco novo, seu perfil de segurança deve estar sob vigilância ativa.

## Bibliografía

1. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Informe resumen de mortalidad y morbilidad por enfermedades Cardiovasculares en el Uruguay. (2003/2004). Montevideo: Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, 2006: 6 p.
2. **Goswami NJ, O'Rourke RA.** Pathophysiology of chronic stable angina. In: Fuster V, Topol E, Nabel E. Atherothrombosis and coronary artery disease. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1301-2.
3. **Gersh B, Braunwald E, Bonow R.** Enfermedad coronaria crónica estable. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. Braunwald's Cardiología. 6a. ed. Madrid: Marbán 2004: 1553-665.
4. **Fox K, Garcia M, Ardissino D, Buszman P, Camici P, Crea F, et al.** Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27(11): 1341-81.
5. **Sociedad Uruguaya de Cardiología. Amonte P, coord.** Primer Consenso Uruguayo de Dolor Torácico. Montevideo: SUC, 2003: 38 p.
6. **Thomas M.** Tratamiento de la isquemia del miocardio. In: Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas



- de la terapéutica. 11a. ed. Colombia: McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44.
7. **Lee L, Horowitz J, Frenneaux M.** Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634-41.
  8. **Schofield R, Hill J.** Role of metabolically active drugs in the management of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1(1): 23-35.
  9. **EMEA.** Medical Information System - Pharmaceutical Information. Obtenido de: <http://www.emea.info> (Consulta: 10 de agosto de 2007).
  10. **Jackson G.** A metabolic approach to the management of ischemic heart disease. Clinical benefits with trimetazidine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 Suppl. 1: 27-33.
  11. **Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G.** 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: 580-8.
  12. **Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, et al.** Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267-74.
  13. **Levy S.** Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Group of South of France Investigators. *Am J Cardiol* 1995; 76(6): 12B-16B.
  14. **Hanania G, Haiat R, Olive T, Maalouf B, Michel D, Martelet M, et al.** Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving betablockers. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51(5): 268-74.
  15. **Marzilli M, Klein W.** Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14(2): 171-9.
  16. **Ciapponi A, Pizzarro R, Harrison J.** Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* [base de datos en Internet]. 2005; CD003614.
  17. **Sellier P, Broustet J.** 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): 361-9.
  18. **Chazov E, Lepakchin V, Zharova E, Fitilev S, Levin A, Rumiantzeva E, 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.
  19. **Fabiani J, Ponzo O, Emerit I, Massonet-Castel S, Paris M, Chevalier P, et al.** Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surgery (Torino)* 1992; 33(4): 486-91.
  20. **Kolbel F, Bada V.** Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. *Int J Clin Pract* 2003; 57(10): 867-70.
  21. **Marti Massó J.** Parkinsonismo por trimetazidina. *Neurología* 2004; 19: 392-5.
  22. **Morillas P, Hernández A, Pallarés V, Bertomeu V, Roldán F, Capdevilla C, et al.** Utilidad de la trimetazidina en la lesión por isquemia-reperusión. Estudio experimental en un modelo canino de aturdimiento miocárdico. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74(4): 262-70.
  23. **Ruiz-Meana M.** Trimetazidina, estrés oxidativo y daño celular durante la reperusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(8): 895-7.
  24. **Pérez Fernández N, Vázquez de la Iglesia F.** Tratamiento médico del vértigo. *Rev Med Univ Navarra* 2003; 47(4): 60-3.
  25. **Alacio Casero J, Ortega del Álamo P.** Efectividad de trimetazidina en pacientes con alteraciones del equilibrio. Estudio prospectivo multicéntrico. *ORL-DIPS* 2003; 30(4): 184-92.
  26. **Ortín Castaño A, Otero M.** Acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ambulatorios como motivo de primera consulta a neurología. *Neurología* 2006; 21(5): 232-8.
  27. **Parkinsonismo asociado a trimetazidina.** *Bol Tarjeta Amarilla* 2006; 2-3.
  28. **Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M.** Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 16.
  29. **Marzilli M, Affinito S.** Meeting the challenge of chronic ischaemic heart disease with trimetazidine. *Coron Artery Dis* 2005; 16: S23-7.