

Artículos originales

Eficacia de la trimetazidina en el angor crónico estable controlado bajo test ergométrico

MONICA L. CAPRARELLA*, JOSE MENNA, RICARDO J. ESPER

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 1/89. Aceptado: 5/89

Dirección para separatas: Dra. Mónica Caprarella, Las Heras 81, (7020) Benito Juárez, Pcia. de Buenos Aires

Con el objeto de evaluar la acción antiisquémica de la trimetazidina (TMZ) en la cardiopatía isquémica crónica se estudiaron 30 varones de $52,2 \pm 1,1$ años de edad con angina crónica estable de $38,8 \pm 3,7$ meses de duración en un ensayo por secuencias con períodos de placebo (14 días), TMZ (21 días), con dosis de 60 mg/día en tres tomas y con test ergométrico al final de cada período. Bajo la acción de la TMZ el trabajo total aumentó 31% (4.416 ± 201 vs 5.578 ± 221 kgm/min, $p < 0,001$) y la duración del esfuerzo 14% (650 ± 18 vs 740 ± 19 s, $p < 0,001$); el umbral isquémico se retrasó 15% (650 ± 18 vs 740 ± 19 s, $p < 0,001$); el umbral isquémico se retrasó 15% (620 ± 18 vs 740 ± 19 s, $p < 0,001$). El doble producto aumentó de 26.800 ± 626 a 28.844 ± 526 ($p < 0,001$). En el período placebo los resultados sufrieron una notable regresión, pero sin retornar a los valores iniciales. En cada una de las secuencias, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca no tuvieron modificaciones significativas. La disminución de la capacidad de esfuerzo en las dos secuencias placebo permite imputar los beneficios obtenidos a la acción de la TMZ y excluye la posibilidad de evolución espontánea de la patología. Se concluye que la TMZ ha demostrado eficacia antiisquémica en la angina crónica estable comprobada con una mayor capacidad de esfuerzo.

La reducción del flujo coronario disminuye el aporte de oxígeno y otros sustratos al músculo cardíaco, generando isquemia, que produce una serie de consecuencias metabólicas responsables tanto de la sintomatología clínica como de la depresión de la capacidad funcional, provocadas especialmente por: 1) la producción y retención de metabolitos ácidos que determinan acidosis intracelular,¹⁻³ 2) la caída de la concentración de ATP y otros compuestos con uniones fosforadas, fuentes de energía metabólica intracelular,³⁻⁵ 3) la generación de ácidos grasos, principales causantes del daño de la membrana celular, y 4) la liberación de radicales libres.^{6,7}

La trimetazidina es una droga que previene la isquemia celular, mejorando la eficiencia del consumo de oxígeno,⁸ reduciendo la caída de la concentración de ATP y de la degradación de la fosfocreatina^{8,9} y con una franca acción antioxidante.¹⁰ De esta manera preserva el metabolismo energético intracelular, manteniendo los intercambios iónicos transmembranales, evi-

tando la acumulación precoz de Na^+ y Ca^{++} y el escape del K^+ , retardando la acidosis celular y protegiendo frente a la acción de los radicales libres.¹¹⁻¹⁵

Con la finalidad de evaluar la acción protectora de la trimetazidina en la cardiopatía isquémica crónica, se llevó a cabo el presente ensayo por secuencias, a simple ciego, sobre un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica probada y con angina de pecho crónica estable, evaluando eficacia y tolerancia a corto plazo controlándolos con test ergométrico.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 30 pacientes de sexo masculino, con una edad promedio de $52,2 \pm 1,1$ años. Todos ellos presentaban angina de pecho bajo condiciones de esfuerzo o estrés, que cedía inmediatamente con nitroglicerina sublingual y una prueba ergométrica con respuesta positiva, caracterizada por un desnivel del segmento ST ≥ 1 mm para una carga superior a 300 kgm.

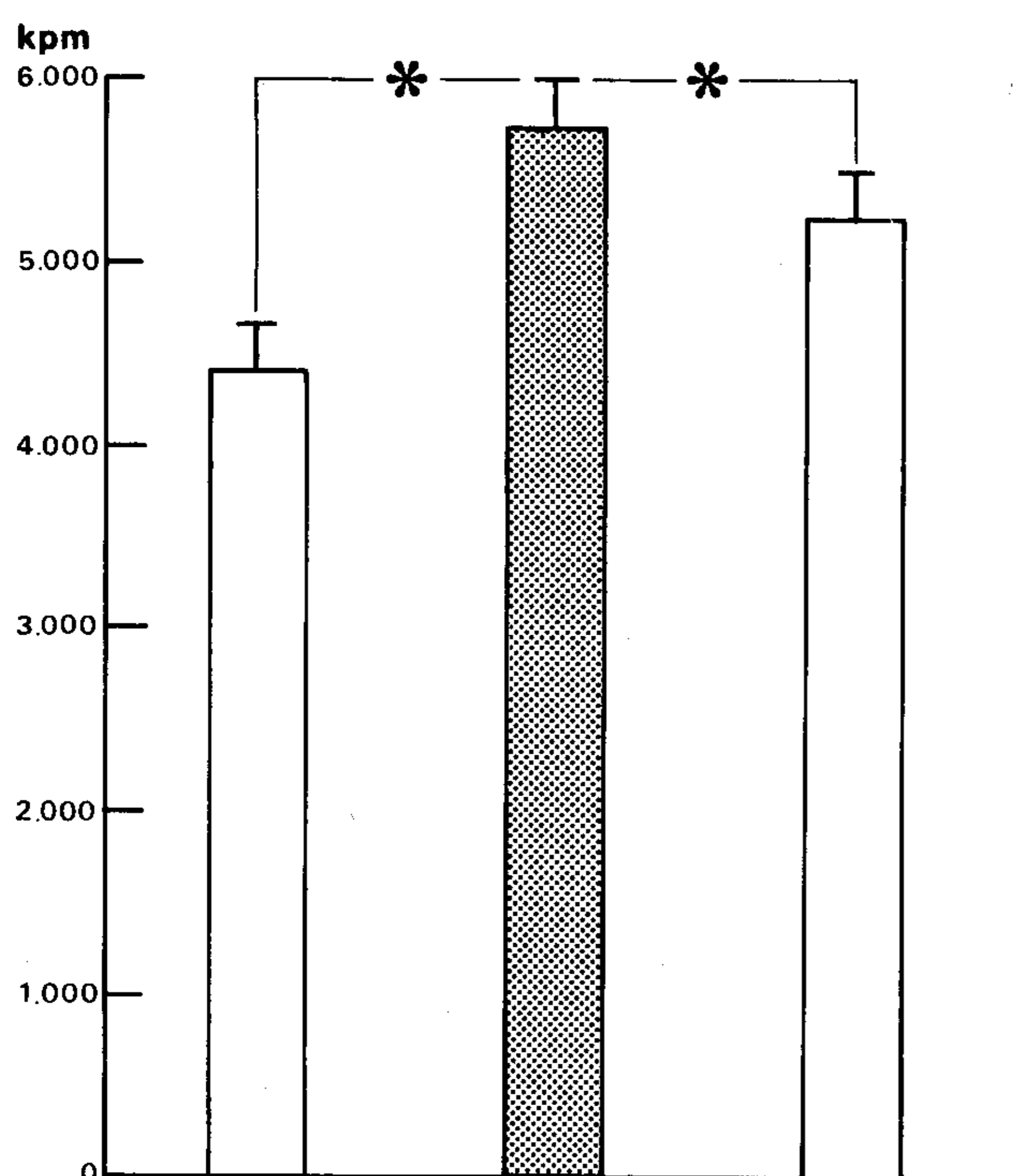


Fig. 1. Trabajo total realizado por los pacientes en los períodos placebo (columnas blancas) y bajo los efectos de la trimetazidina (columna grisada) (* $p < 0,001$).

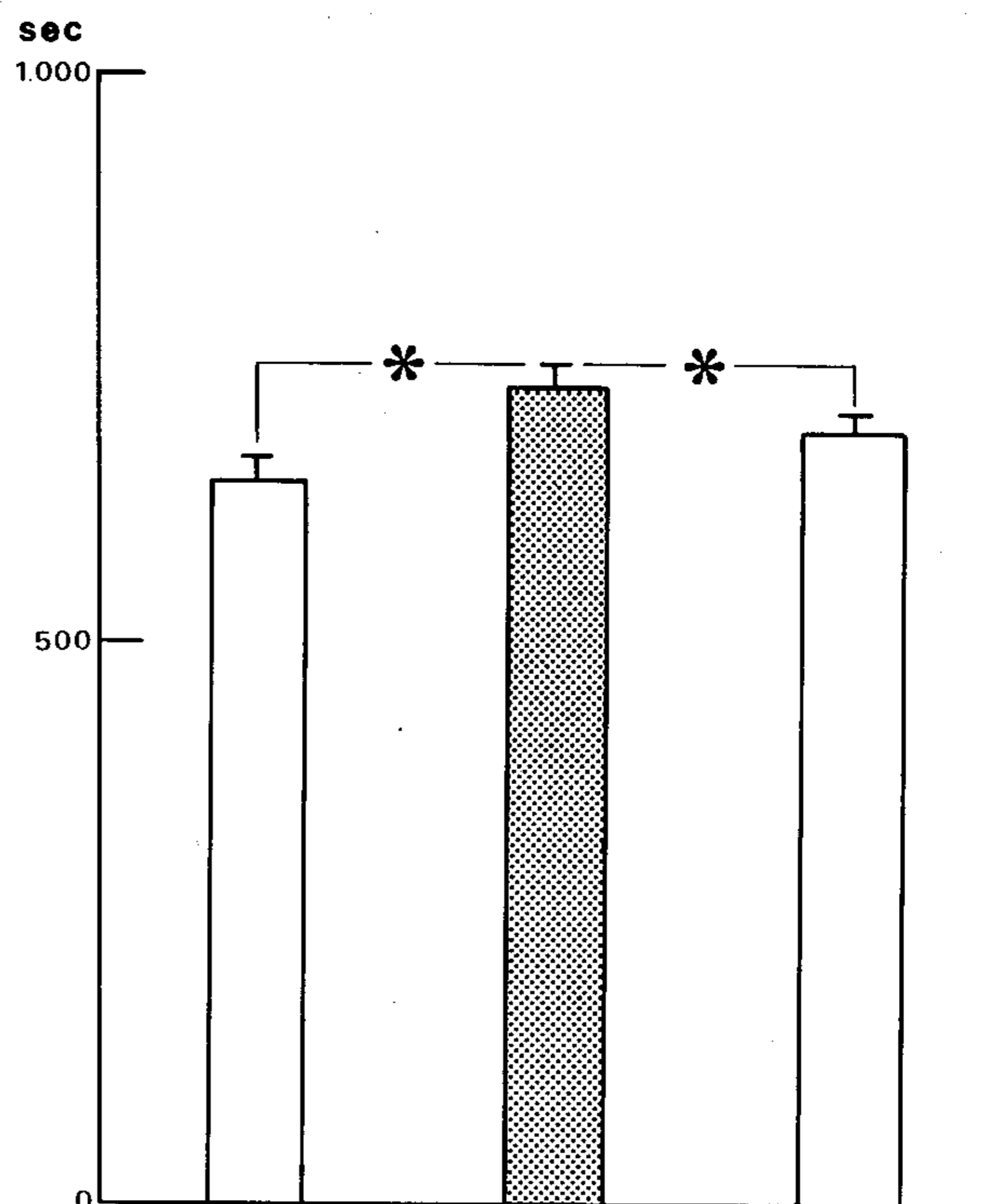


Fig. 2. Duración total del esfuerzo expresado en segundos bajo placebo (columnas blancas) y con trimetazidina (columna grisada) (* $p < 0,001$).

La patología coronaria tenía una antigüedad promedio reconocida de $54,9 \pm 5,2$ meses y la angina de pecho $38,8 \pm 3,7$ meses. Tal como se evidencia en la Tabla 1, todos los pacientes presentaban como mínimo un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Se consideraron como factores de exclusión: bloqueo AV, bradicardia marcada, diabetes insulino-dependiente, insuficiencia cardíaca severa, hipertensión arterial moderada o severa, antecedente de infarto miocárdico en los seis meses anteriores al estudio y pacientes medicados con glucósidos cardiotónicos. Todos los pacientes tenían prescritos medicamentos antianginosos que se interrumpieron durante el transcurso del ensayo. Se permitió el uso de nitritos sublinguales y sedantes.

El estudio fue programado como un ensayo por secuencias a simple ciego sobre un único grupo de pacientes. Las seis semanas de duración total se dividieron en tres fases: la de selección y referencia de dos semanas, una segunda de tratamiento con trimetazidina durante tres semanas y la última de control bajo placebo. La posología fue de tres tomas diarias de comprimidos de 20 mg, tanto de trimetazidina como de placebo.

Se realizó una prueba ergométrica al finalizar

cada fase con un nivel inicial de 150 kgm/min que se incrementó cada 3 min con una carga de 150 kgm/min hasta la aparición de dolor anginoso con respuesta electrocardiográfica de tipo isquémico o con un desnivel del segmento ST mayor de 3 mm en ausencia de angor. Todas las pruebas se realizaron a la misma hora y por el mismo profesional, interrumpiéndose en caso de disnea, fatiga, arritmia, taquicardia o hipertensión severas.

Análisis estadístico

El estudio de las variables cuantitativas en el tiempo se efectuó por un análisis de varianza

Tabla 1
Factores de riesgo calculados en porcentaje sobre 30 pacientes estudiados

Factor de riesgo	Porcentaje
Estrés	100,0
Tabaquismo	86,7
Sedentarismo	80,0
Hiperlipidemia	76,7
Obesidad	50,0

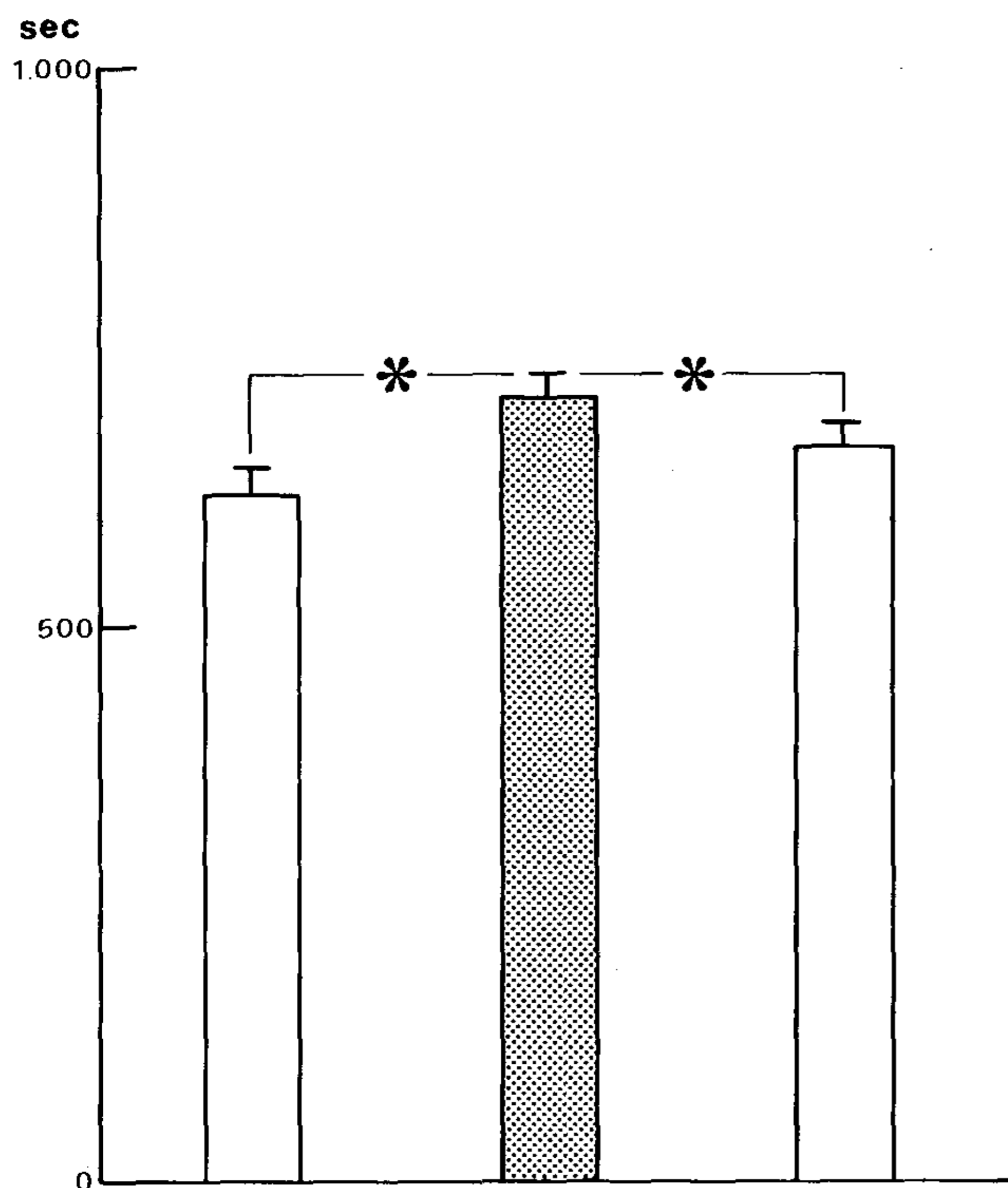


Fig. 3. Tiempo de aparición del umbral isquémico considerado en segundos con placebo (columnas blancas) y con trimetazidina (columna grisada) (* p < 0,001).

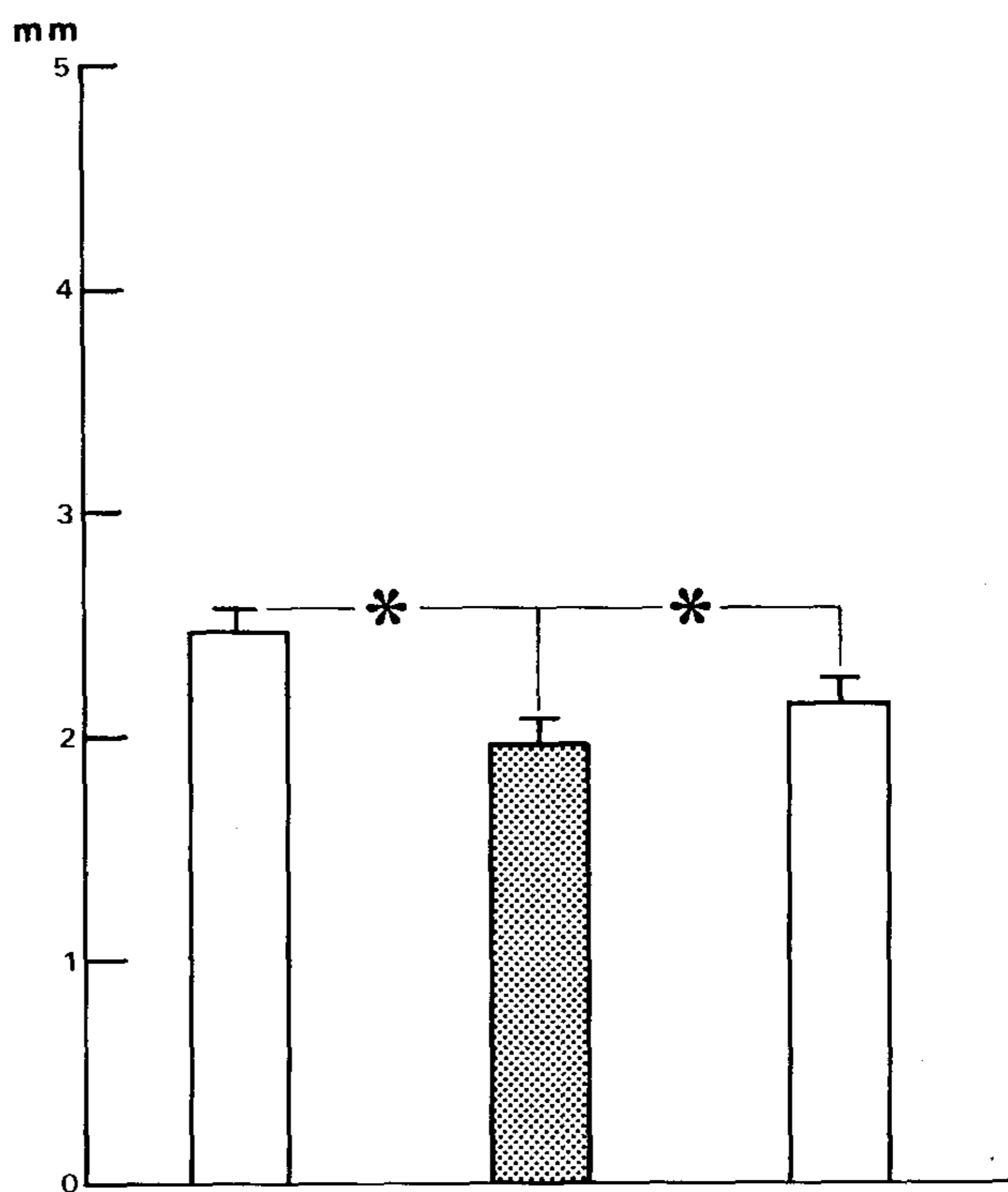


Fig. 4. Magnitud del infradesnivel del segmento ST en milímetros en los períodos placebo (columnas blancas) y con trimetazidina (columna grisada) (* p < 0,001).

a dos factores cruzados en tiempo por sujeto.

Las variables cuantitativas del análisis de evolución en el tiempo se sometieron al test de Mac Nemar, comparando la totalidad de pacientes mejorados con los casos de agravamiento. El nivel de significación requerido fue del 5%.

RESULTADOS

La capacidad de esfuerzo se incrementó con trimetazidina. En efecto, el trabajo total aumentó en un 31%, pasando de 4.416 ± 201 kgm/min a 5.578 ± 221 kgm/min ($p < 0,001$). Asimismo, la duración del esfuerzo tuvo un promedio de aumento del 14%, elevándose de

Tabla 2

Valores de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) en reposo, durante el máximo esfuerzo y el doble producto durante los períodos placebo inicial, trimetazidina y placebo final

	Placebo inicial	Trimetazidina	p	Placebo final	p
Reposo					
PAS (mmHg)	$133,7 \pm 2,5$	$132,0 \pm 1,9$	NS	$132,7 \pm 2,0$	NS
PAD (mmHg)	$86,5 \pm 1,8$	$83,3 \pm 1,3$	*	$85,2 \pm 1,4$	NS
FC (l/min)	$72,8 \pm 1,6$	$71,5 \pm 1,0$	NS	$72,3 \pm 1,0$	NS
Esfuerzo					
PAS (mmHg)	$200,5 \pm 2,9$	$200,8 \pm 2,0$	NS	$198,8 \pm 2,0$	NS
PAD (mmHg)	$106,7 \pm 1,17$	$94,3 \pm 1,5$	**	$97,2 \pm 1,8$	*
FC (l/min)	$133,4 \pm 1,9$	$143,4 \pm 1,6$	**	$138,8 \pm 1,8$	**
Doble producto					
(PAS x FC)	$26.800,5 \pm 626,3$	$28.844,3 \pm 526,1$	**	$27.635,5 \pm 530,3$	**

* p < 0,01; ** p < 0,001; NS: no significativo.

650 ± 18 s a 740 ± 19 s ($p < 0,001$) (Figs. 1 y 2).

El umbral isquémico se retardó, tal como lo demostrara el cambio en el lapso de aparición del infradesnivel de 1 mm del segmento ST, que de 620 ± 18 s pasó a 740 ± 19 s con un promedio de incremento del 15%. Asimismo se produjo una disminución del 19% en el monto del infradesnivel ST (Figs. 2, 3 y 4).

Durante el transcurso de la fase con placebo todos los parámetros sufrieron una notable regresión: el trabajo total se redujo en un 8%, descendiendo de 5.778 ± 221 kgm/min a 5.315 ± 214 kgm/min, la duración del esfuerzo en un 5% al pasar de 740 ± 19 s a 700 ± 17 s y el tiempo de aparición del desnivel de 1 mm del segmento ST en un 6% al pasar de 710 ± 17 s a 668 ± 17 s.

En cada una de las secuencias, tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial no tuvieron modificaciones significativas en condiciones de reposo, con excepción de un descenso ligero, pero estadísticamente significativo, de la presión arterial diastólica con trimetazidina (Tabla 2). Además, en situación de esfuerzo máximo se observó una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial diastólica respecto de los valores previos, no produciéndose modificaciones en la presión arterial sistólica (Tabla 2). Paralelamente al incremento de la capacidad de esfuerzo se produjo un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y del doble producto con trimetazidina, disminuyendo notoriamente el doble producto durante el transcurso del período placebo (Tabla 2).

DISCUSION

Este estudio secuencial con monoterapia, llevado a cabo en sujetos con angor crónico y cuyas lesiones coronarias fueron confirmadas por coronariografías, confirma la actividad antiisquémica de la trimetazidina.

En efecto, durante la fase con el principio activo se incrementó la capacidad de esfuerzo y se produjo una elevación del umbral isquémico.

Aun una semana después de suspendido el tratamiento el desempeño físico se mantuvo en un nivel superior al del inicio a pesar de la importante disminución constatada bajo placebo. Esto indica que los beneficios de la trimetazidina persisten, aunque parcialmente, una semana luego de suspendida la medicación.

La disminución de la capacidad de esfuerzo en las secuencias placebo permiten imputar los beneficios obtenidos a la acción del fármaco y excluir la posibilidad de una evolución espontánea de la patología.

La reducción observada en lo referente a la presión arterial diastólica, si bien alcanza nivel de significación estadística, es modesta y sin valor en el plano clínico, no habiéndose encontrado en otros estudios.

Por el contrario, el efecto de la trimetazidina sobre la capacidad de esfuerzo y los signos electrocardiográficos de isquemia, sin acción vasomotora ni cronotropa, concuerdan con resultados obtenidos en otros ensayos controlados a doble ciego contra placebo, reportados en la literatura especializada.^{16, 17}

Por último, no se observaron efectos secundarios intolerables o indeseables durante el tratamiento con la droga.

Como conclusión del presente estudio, la trimetazidina ha demostrado eficacia antiisquémica en pacientes portadores de angina de pecho crónica estable comprobada con la mayor capacidad al esfuerzo y sin efectos secundarios significativos.

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the antiischaemic action of trimetazidine (TMZ) in the chronic ischaemic cardiopathy. We studied 30 male subjects (mean age years, 52.2 ± 1.1) with stable chronic angina (mean duration 38.8 ± 3.7 months). The trial was divided into the following periods: placebo (14 days), TMZ (21 days), placebo (7 days) with a 60 mg/day dosage, t.i.d. An exercise stress test was done at the end of each period. The total work increased 31% under the action of TMZ (4416 ± 18 vs 5578 ± 221 kg/min; $p < 0.001$) and the duration of the effort 14% (650 ± 18 vs 740 ± 19 s; $p < 0.001$). The ischaemic threshold was delayed 15% (620 ± 18 vs 740 ± 19 s; $p < 0.001$). The double product increased from 26.800 ± 626 to 28.844 ± 526 ($p < 0.001$). In the final placebo period the results presented a significant reduction without reaching the initial values. Blood pressure and cardiac frequency had no significative modifications in each period. The reduction of the effort capacity in both placebo periods allows us to attribute the obtained benefits to the TMZ action, and excludes the possibility of a spontaneous evolution of the pathology. We conclude that TMZ has demonstrated an antiischaemic efficacy in the chronic stable angina confirmed by a greater effort capacity.

BIBLIOGRAFIA

1. Garlick PB, Radda GK, Seeley PJ: Studies on acidosis in the ischemic heart by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Biochem J* 184: 547-554, 1979.
2. Cobbe SM, Poole-Wilson PA: The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 12: 745-760, 1980.
3. Opie LH: Metabolic regulation in ischemia and hypoxia. *Circ Res (Suppl 1)* 1: 52-74, 1976.
4. Rouslin WR, Erickson JL, Solaro RJ: Effects of oligomycin and acidosis on rates of ATP depletion in ischemic heart muscle. *Am J Physiol* 250: H-503-H508, 1986.
5. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AT: Pathobiology of acute myocardial ischemia: Metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol* 52: 72A-81A, 1983.
6. Del Maestro RF, Thaw HH, Björk J, Planker M: Free radical as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand* 429: 43-57, 1980.
7. Burton KP, Buja LM, Sen A et al: Accumulation of arachidonate in triacylglycerols and unesterified fatty acids during ischemia and reflow in the isolated rat heart. *Am J Pathol* 124: 238-245, 1986.
8. Lavanchy N, Martin J, Rossi A: Préservation par la trimetazidine du potentiel énergétique du myocarde au cours de l'ischémie et de la reperfusion. Etude par spectroscopie RMN du phosphore sur le coeur isolé. *Presse Med* 35: 1758-1761, 1986.
9. Libersa C, Honoré E, Adamantidis M et al: Effets de la trimetazidine sur un modèle d'ischémie myocardique in vitro. *Presse Med* 35: 1753-1757, 1986.
10. Maridonneau-Parini I: Effet de la trimetazidine sur les altérations membranaires induites par les radicaux libres oxygénés dans les globules rouges humains. *Presse Med* 35: 1762-1764, 1986.
11. Sugimoto J, Nagata M, Fugono R et al: Strophantin-G toxicity and sodium ions. *Jap Circul J* 34: 725-732, 1970.
12. Younes A, Cruz C, Zaoui A et al: Alterations des myocytes isolés des ventricules de coeur de rat adulte: protection par la trimetazidine. *Concours Médical* 36 (Suppl): 3470-3475, 1987.
13. Lavanchy N, Martin J, Rossi A: Antiischemic effects of TMZ: ³¹P NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* 286: 97-110, 1987.
14. Renaud JF: Internal pH, Na⁺ and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs and Therapy* 1: 677-686, 1988.
15. Maridonneau-Parini I, Harpey C: Effects of TMZ on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 20: 148-151, 1985.
16. Passeron J: Efficacité de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. *Presse Med* 35: 1775-1788, 1986.
17. Sellier P: Effets de la trimetazidine sur les paramètres ergométriques dans l'angor d'effort. *Arch Mal du Coeur et des Vaisseaux* 9: 1331-1336, 1986.

**ROLLOS
PARA
VIDEO PRINTERS.**

- SOLICITE MUESTRAS GRATIS
- TODAS LAS MARCAS Y MEDIDAS
- PAPELES TERMOSENSIBLES

Termosil®
IMPORTADOR DIRECTO

CARACTERISTICAS	PRECIO
RPV-110 mm (por unidad)	u\$S 4.50
RPV-216 mm (por unidad)	u\$S 7.50

Estos precios no incluyen el I.V.A.

PAPELERA
SUMATIK®

Serrano 1148 - 773-1646/1649 - 1414 - Buenos Aires - Argentina