

## Monografía

# Trimetazidina: Un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos

Ricardo Rivera Pérez,<sup>1</sup> Edgar David Suárez Nadal,<sup>1</sup> Rafael Flores Martínez,<sup>1</sup> Juan Guzmán Cruz,<sup>1</sup> Carlos d'Hyver De Las Deses De Juillac y Wiechers<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Geriatría.

<sup>2</sup> Profesor Titular Curso de Geriatría, Centro Médico ABC.

### Introducción

La trimetazidina es un fármaco que se ha utilizado desde finales de la década de los sesenta, sin embargo tiene poco que se sabe su mecanismo de acción; este medicamento actúa a nivel de la mitocondria disminuyendo la oxidación de los ácidos grasos. En la actualidad tiene una gran importancia el conocer a la trimetazidina por las nuevas indicaciones que están surgiendo; la difusión de este medicamento es básicamente en los países donde se encuentra disponible: Europa, Asia y algunos países de América Latina.

Para entender el mecanismo de acción de la trimetazidina es importante conocer aspectos básicos del metabolismo que se lleva a cabo en la mitocondria; siendo ésta el encargado de obtener energía por medio de la oxidación de glucosa y de ácidos grasos. La diferencia entre estas dos vías es importante debido a que la obtención de adenosin trifostato (ATP) por medio de glucosa tiene un consumo de oxígeno (ATP/O<sub>2</sub>) de 6.4, mientras que para la oxidación del ácido esteárico (ácido graso de 18 carbonos) se tiene una relación ATP/O<sub>2</sub> de 5.6. Estos sistemas son diferentes para cada tipo de célula, por ejemplo: la obtención de energía para el músculo miocárdico y esquelético en condiciones normales dependen de la oxidación de ácidos grasos, sin embargo en condiciones de isquemia la glucosa es un mejor sustrato y cuando se compara con la oxidación de glucosa con la oxidación de ácidos grasos se obtiene un 12% más de moles de ATP por mol de oxígeno.<sup>1</sup>

### Estructura química

El diclorhidrato de trimetazidina es una piperazina, su fórmula química es: dihidrocloridrato 1-(2,3,4-trimetoxibenzoil)-piperazina.

### Farmacocinética

La trimetazidina tiene una vida media de 6.5 horas, sin efecto acumulativo, es eliminada por la orina,<sup>2</sup> no hay necesidad de ajustar la dosis en adultos mayores, ni en personas

con insuficiencia renal.<sup>3</sup> La dosis recomendada es de 20 mg cada 8 h con alimentos y la formulación de dos veces al día la dosis es de 35 mg.

### Farmacodinamia

La trimetazidina inhibe la 3-cetoacil CoA tiolasa,<sup>4</sup> enzima ubicada en la matriz de la mitocondria y encargada de catabolizar los ácidos grasos en acetil Co-A para su ingreso en el ciclo de Krebs y como resultado final la producción de ATP; a este proceso se le conoce como beta oxidación.

La trimetazidina al inhibir la oxidación de los ácidos grasos tiene como resultado final el favorecer la oxidación de la glucosa, para así obtener más energía con menos cantidad de oxígeno. El efecto fue confirmado mediante el uso de PET (Tomografía de Emisión de Positrones) en donde se observó un incremento de la utilización de la glucosa en el miocardio con isquemia.<sup>5</sup> Otros efectos benéficos es la atenuación de los cambios intracelulares del sodio e hidrogeniones durante la isquemia y reperfusión miocárdica,<sup>6</sup> protege la membrana celular al redireccionar el metabolismo de los ácidos grasos hacia la formación de fosfolípidos,<sup>7</sup> además se ha determinado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva los productos del estrés oxidativo (malonildialdehído y lipoperóxidos) a nivel plasmático disminuyeron a las 4 semanas de tratamiento con trimetazidina versus grupo placebo, con una p significativa.<sup>8</sup>

### Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones de la trimetazidina se han enfocado principalmente en enfermedades cardiovasculares, sin embargo se ha extendido su uso a otras patologías; a continuación se muestra el uso de ésta en diferentes enfermedades:

#### 1) Angina crónica estable

Una de las indicaciones principales de la trimetazidina es como antianginoso, en las Guías de la ACC/AHA está mencionado como «otros agentes antianginosos». <sup>9</sup> En una

revisión Cochrane se evaluó el uso de la trimetazidina en la angina estable,<sup>10</sup> este metaanálisis incluyó a 23 estudios (1,378 pacientes) con adecuada metodología, el estudio más antiguo fue el de Mehrotra (1967)<sup>11</sup> mientras el más reciente fue el de Manchanda (2003).<sup>12</sup> Los resultados mostraron que la trimetazidina comparada con placebo disminuyó el número de ataques semanales de angina a -1.44 (IC del 95%: -2.10 a -0.79;  $p < .0001$ ), disminuyó el consumo semanal de comprimidos de nitroglicerina a -1.47 (IC del 95%: -0.73 a -2.20;  $p < .0001$ ) y mejoró el tiempo de ejercicio para la depresión del segmento ST en 1 mm a 0.32 (IC del 95%: 0.15 a 0.48;  $p = .0002$ ), se encontraron cuatro ensayos pequeños (263 pacientes) que compararon la trimetazidina con otros fármacos antianginosos; uno favoreció la trimetazidina sobre los nitratos y tres favorecieron los regímenes alternativos. En cinco ensayos (448 pacientes) se determinó que los abandonos al tratamiento por efectos adversos el grupo con trimetazidina fue de 2 *versus* 12 en el régimen alternativo. En el 2004 fue publicado un estudio en Rusia<sup>13</sup> que incluyó a 846 pacientes con angina estable, todos los pacientes fueron tratados de forma convencional, se aleatorizó a los pacientes en un grupo con trimetazidina y grupo control; presentando el primero una mejoría importante de la sintomatología, calidad de vida y consumo de nitratos.

## 2) Síndrome coronario agudo

La trimetazidina ha mostrado eficacia en el manejo de pacientes isquémicos agudos, en pacientes con infarto agudo al miocardio que son trombolizados se ha observado que disminuye las arritmias por reperfusión, en el grupo con trimetazidina se presentaron estas arritmias en un 30% *versus* 56.3% del grupo control, las arritmias ventriculares serias se presentaron en el 1.8 *versus* 10.9% respectivamente.<sup>14</sup> Otro estudio más reciente realizado en pacientes con infarto agudo al miocardio posterior al manejo convencional y a la realización de angioplastia percutánea (AP) a un grupo se administró trimetazidina y se comparó con placebo, los pacientes que recibieron trimetazidina presentaron mayor disminución de los niveles de troponina I, mejoría de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) y mejoría de la movilidad ventricular; estos efectos benéficos se mantuvieron durante los 3 meses que duró el estudio.<sup>15</sup> Resultados similares fueron obtenidos en otro estudio donde se administró a los pacientes 60 mg de trimetazidina previo a la AP; cuando se comparó en el grupo control el grupo con trimetazidina presentó una reducción significativa de troponina I (6, 12, 18 y 24 h).<sup>16</sup>

## 3) Insuficiencia cardiaca congestiva

Un estudio realizado por Fragasso comparó el uso de la trimetazidina *versus* placebo en 55 pacientes con insuficien-

cia cardiaca congestiva de origen isquémico y no isquémico, a ambos grupos se les manejó tratamiento convencional y se les dio seguimiento durante 13 meses; el grupo con trimetazidina presentó un incremento de la FEVI de 36 a 43% ( $p = .002$ ), mejoría en la calidad de vida y un menor nivel del péptido natriurético cerebral (349 + 21 *vs* 522 + 29,  $p = .02$ ),<sup>17</sup> en ambos subgrupos (isquémicos y no isquémicos) se mantuvieron estos efectos benéficos. En otro estudio realizado en pacientes con cardiomiopatía isquémica se les administró tratamiento convencional más trimetazidina durante 3 meses, en relación al grupo control resultó una mejoría de la clase funcional, la FEVI y la caminata de 6 minutos.<sup>18</sup>

## 4) Uso en cirugía de revascularización

Un estudio hecho en pacientes sometidos a cirugía de revascularización, éstos fueron aleatorizados en dos grupos: grupo con trimetazidina y grupo control, al primero se le administró trimetazidina a dosis convencionales (60 mg/día) durante dos semanas previas a la realización de procedimiento, posterior a la intervención se determinó en sangre niveles de malonildialdehído, resultando una menor concentración en el grupo de trimetazidina, además estos pacientes preservaron una mejor capacidad antioxidante endógena.<sup>19</sup>

## 5) Antivertiginoso

A nivel de auditivo se ha utilizado la trimetazidina principalmente como antivertiginoso,<sup>20</sup> con adecuado beneficio para el tratamiento de tinnitus; lo anterior fue demostrado en un estudio multicéntrico con 315 pacientes, resultando en el grupo con trimetazidina una disminución en la intensidad y la frecuencia de tinnitus.<sup>21</sup> Inicialmente se le atribuía este efecto benéfico a una posible acción a nivel vascular, sin embargo un estudio reciente mostró que la trimetazidina es un antagonista del receptor AMPA-cinasa, dicho receptor está ubicado en las neuronas ganglionares vestibulares.<sup>22</sup>

## 6) Prevención de la nefropatía por contraste

En modelos animales a nivel renal se ha inducido daño renal agudo mediante isquemia, posterior a esta intervención se ha observado que el grupo tratado con trimetazidina presentó una menor producción de malonildialdehído en comparación con el grupo control.<sup>23</sup> El uso de trimetazidina para nefroprotección recientemente fue llevado a la práctica clínica en un grupo de 82 pacientes que tenían cierto grado de afección renal (creatinina mayor de 1.2 mg/dL) y que fueron programados para cateterismo cardiaco, a todos los pacientes se les manejó convencionalmente con hiperhidra-

tación, a un grupo se les administró 20 mg de trimetazidina cada 8 h (48 horas previas y 24 horas posterior al cateterismo), los resultados mostraron una reducción de nefropatía inducida por contraste en el grupo con trimetazidina (2.5% versus 16.6%, p = .05).<sup>24</sup>

## 7) Otras posibles terapéuticas

Se ha determinado que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen un estrés oxidativo mayor que los controles sanos, en relación a esto se realizó un estudio en pacientes con EPOC, a los que se administró trimetazidina 20 mg cada 8 h durante un periodo de 3 meses, posterior a la intervención se determinó una disminución en los niveles de péptido natriurético cerebral, así como los niveles de malonildialdehído y hubo un incremento en el sistema antioxidante (catalasa, glutatión peroxidasa y peróxido dismutasa),<sup>25</sup> sin embargo no se conoce el efecto clínico en estos pacientes con la administración de este medicamento a largo plazo.

Para valorar los efectos de la utilidad de trimetazidina a nivel hepático se realizó un estudio en ratas, el grupo que se le administró trimetazidina previo a producir oclusión del flujo hepático durante la hepatectomía mostró un menor daño hepático, mejoría de la regeneración hepática y mayor sobrevivencia.<sup>26</sup>

Por último, para evaluar el efecto de la trimetazidina a nivel de cerebro se realizó un estudio con ratas, se dividieron en tres grupos: control, trimetazidina 10 mg/kg en dosis única y trimetazidina 5 mg/kg por 14 días, posterior a la intervención se obtuvo como resultado en los grupos con trimetazidina un incremento en la captura de glucosa marcada en varias regiones del cerebro.<sup>27</sup>

## Precauciones

Estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico, sin embargo no se cuenta con estudios en embarazadas por lo que su uso debe ser evitado y en ausencia de datos de excreción en leche materna, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

## Reacciones adversas

Ocasionalmente se presentan síntomas gastrointestinales como: cefalea, dolor en epigastrio, náusea y diarrea. Por contener como excipientes el amarillo anaranjado S y rojo cochinilla A puede causar reacciones de tipo alérgico. Se han reportado algunos casos de parkinsonismo atribuibles al anillo piperacíncico que produce un efecto antidopamínérgico, la sintomatología revierte al suspender el medicamento.<sup>28</sup>

## Conclusiones

La trimetazidina es un fármaco metabólico con un futuro prometedor debido a que actúa disminuyendo la oxidación de los ácidos grasos a nivel de la mitocondria, en forma indirecta favorece la oxidación de la glucosa, favorece la formación de fosfolípidos y como consecuencia final disminuye el estrés oxidativo, este efecto benéfico a nivel celular impacta directamente en un mejor funcionamiento de los diferentes órganos (corazón, oído, riñón, hígado, pulmón y cerebro). Será importante la realización de estudios con trimetazidina en enfermedades donde el estrés oxidativo esté implicado como es el caso de enfermedades neurodegenerativas, sería importante contar con este medicamento en nuestro país para el desarrollo de protocolos de investigación.

## Referencias

- Stanley WC. Cardiac energetics during ischemia and the rationale for metabolic interventions. Coron Artery Dis 2001; 12(Suppl 1): S3-7.
- Jackson PJ, Brownsill RD, Taylor AR. Identification of trimetazidine metabolites in human urine and plasma. Xenobiotica 1996; 26(2): 221-8.
- Barré J, Ledugal P, Oosterhuis et al. Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure. Biopharmaceutics & Drug Disposition 2003; 24: 159-64.
- 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: 580-8.
- Mody FV, Singh B, Mohiuddin I et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. Am J Cardiol 1998; 82: 42K-49K.
- El Banani H, Bernard M, Baetz D et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine; comparison of low- and zero-flow ischaemia. Cardiovasc Res 2000; 44: 688-696.
- Sentex E, Lucien A, Grynberg A et al. Influence of trimetazidine on the synthesis of complex lipids in the heart and other target organs. Fund Clin Pharmacol 2001; 15: 255-264.
- Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. European Heart Journal 2007; 28(9): 1102-8.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews (4):CD003614, 2005.
- Mehrotra, TN, Bassadone, ET. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. British Journal of Clinical Practice 1967; 21(11): 553-4.
- Manchanda SC. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. International Journal of Cardiology 2003; 88: 83-99.

13. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina: TRIUMPH Study Trimetazidine MR in patients with stable angina: Unique metabolic PatH. Clinical Drug Investigation 2004; 24(12): 731-38.
14. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, Papayannis IL. The effects of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology 1996; 55(2): 137-42.
15. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, Fragakis N, Katsaris G, Louridas G. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. American Journal of Cardiovascular Drugs 2007; 7: 143-50.
16. Bonello L, Sbragia P, Amabile N. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93: 703-707.
17. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P. A Randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 992-8.
18. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiopathy. Acta Cardiologica 2007; 62(5): 493-9.
19. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. Circulation Journal 2006; 70(9): 1169-73.
20. Coyas A. The efficacy of trimetazidine in cochleovestibular disorders of ischemic origin. A crossover control *versus* placebo trial. Ann Oto-laryngol Chir Cervico-fac 1990; 107(Suppl 1): 82-7.
21. Pech A. A multicenter double blind *versus* placebos study of trimetazidine in tinnitus. A clinical approach to tinnitus. Ann Oto-laryngol Chir Cervico-fac 1990; 107(Suppl 1): 66-7.
22. Dayanithi G, Desmadryl G, Travo C. Trimetazidine modulates AMPA/kinate receptor in rat ganglio neurons. European Journal of Pharmacology 2007; 574(1): 8-14.
23. Grekas D, Dioudis C, Papageorgiou G, Iliadis S. Lipid peroxidation after acute renal ischemia and reperfusion in rats: the effect of trimetazidine. Renal Failure 1996; 18(4): 545-52.
24. Onbasili OA, Yeniceriglu Y, Agaoglu P. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. Heart 2007; 93: 698-702.
25. Bayram E, Atala C, Kocatürk H, Yücel O. Effects of trimetazidine on lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale. The Journal of International Medical Research 2005; 33: 612-19.
26. Kaya Y, Coskun T, Aral E, Erkasap N. The effect of trimetazidine on liver regeneration after hepatectomy under hepatic blood inflow occlusion. Hepatogastroenterology 2003; 50(51): 651-5.
27. Nowak P, Zagzi T, Konecki J. Trimetazidine increases [<sup>3</sup>H]glucose uptake in rat brain. Pharmacological Reports 2006; 58: 559-61.
28. Masso JF, Martí I, Carrera N et al. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. Therapie 2005; 60(4): 419-22.