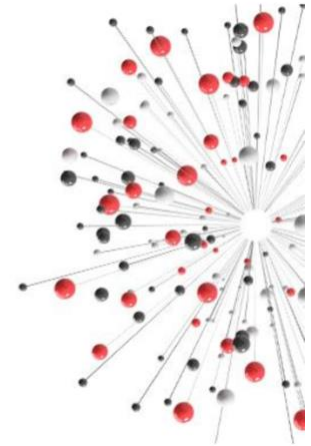




ESC Congress
The Digital Experience
#ESCCongress



Congreso Europeo de Cardiología

Estudio ATPCI

Trimetazidina en la angina estable post-intervención coronaria percutánea

Amplia evidencia científica, incluyendo lo estipulado en las Guías norteamericanas y europeas, endorsan el uso de regímenes farmacológicos simples o combinados en pacientes con síndromes coronarios crónicos estables, con o sin revascularización previa, a fin de reducir la carga sintomática, la necesidad de hospitalización por causas cardiovasculares, e incluso la mortalidad.

Además de los agentes “tradicionales” con extensa experiencia en uso (betabloqueantes, nitratos y bloqueadores de calcio), las drogas de “segunda línea” han alcanzado a ocupar un justificado espacio en aquellos sujetos con contraindicaciones a los primeros, o en quienes los síntomas persistan posterior a la revascularización. Entre estas drogas hoy se cuenta con nicorandil, ranolazina, ivabradina y trimetazidina.

La trimetazidina ha sido un fármaco atractivo debido a su peculiar mecanismo de acción y ausencia de impacto hemodinámico; según muestra la tabla 1, este mejora el aporte de energía en el metabolismo miocárdico favoreciendo la glucosa sobre la oxidación de los ácidos grasos libres y, por ende, permite una mayor formación de ATP anaeróbico previniendo acidosis, entre otros efectos.

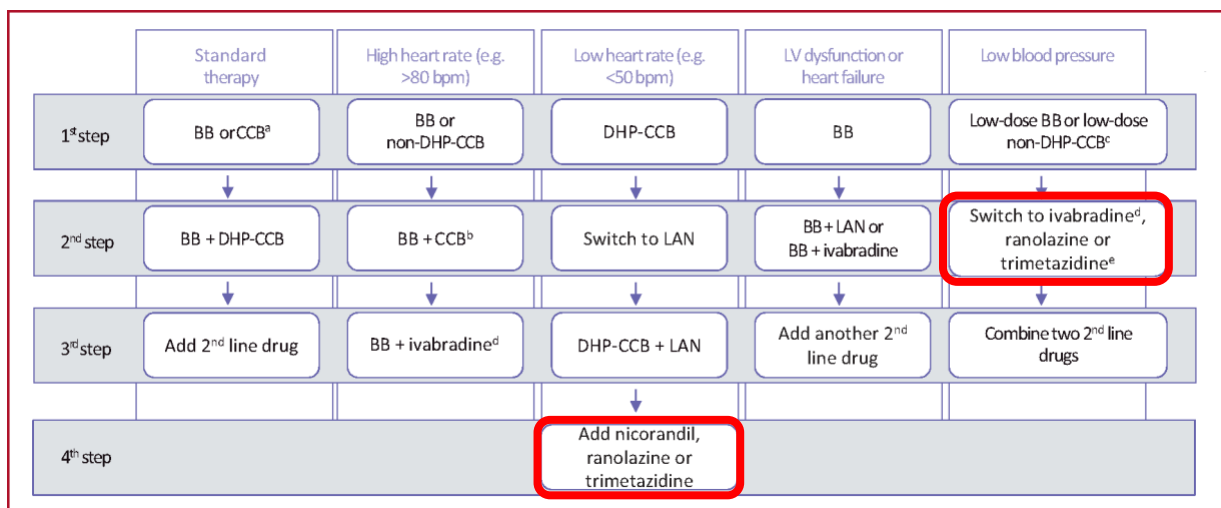
Tabla 1.

Mecanismo de acción de la trimetazidina

- Inhibición de la B-oxidación de ácidos grasos libres
- Incrementa la actividad de la piruvato dehidrogenasa
- Incrementa la resistencia mecánica del sarcolema
- Inhibición de la apoptosis por aumento en la expresión miR-21
- Reduce la fibrosis cardíaca a través de la disminución de expresión del factor de crecimiento tisular conectivo (CTGF) en fibroblastos cardíacos

La literatura publicada en lo referente a la efectividad de la terapia con trimetazidina en pacientes isquémicos estables es limitada; las Guías Europeas para el manejo de la enfermedad coronaria crónica publicadas en enero de 2020, le otorgan una indicación IIa con nivel de evidencia B. Establecen que podría considerarse como terapia de segunda línea en casos de angina refractaria o en pacientes intolerantes a otros agentes, sobre todo si la frecuencia cardíaca y presión arterial son limítrofes (figura 2). Curiosamente, para endorsar estas recomendaciones el documento europeo cita apenas 2 ensayos con un número reducido de enfermos, y un metaanálisis de 13 estudios publicados en China que incluyó 1628 casos.

Figura 2.



El ensayo **ATPCI (Trimetazidine in Angina Patients with Recent Successful Percutaneous Coronary Intervention)** recién presentado en el Congreso Europeo de cardiología por el Dr. Roberto Ferrari, investigador principal, fue diseñado para responder algunas de las disyuntivas previamente comentadas respecto a esta droga. Incluyó 6059 pacientes de 27 países de

Europa, Asia y Suramérica randomizados en formato doble ciego placebo-control con los **objetivos primarios** de determinar el impacto de la trimetazidina en muerte cardiaca, hospitalización por causa cardiovascular y angina recurrente que provoque modificación en la terapia farmacológica y/o evaluación invasiva.

La **población de estudio** consistía en:

- Adultos con angina estable o infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) reciente que hayan sido revascularizados percutáneamente durante los 30 días previos a la inclusión.
- Uso de terapia médica según indicaciones de las Guías.
- Se excluyeron casos de infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), Falla cardiaca o valvulopatía severa, e insuficiencia renal.

La distribución de las **características demográficas y clínicas** fue similar entre el grupo experimental y los controles: edad media de 61 años; la mayoría hombres de raza blanca; todos con angina clase II a IV; la mitad con historia previa de IAM; el 98% con FEVI normal; 55% con enfermedad coronaria de 1 vaso, 35% de 2 vasos, y 13% de 3 vasos.

Nótese que la población de estudio consistió en una muestra de pacientes tratados óptimamente en la que el 99% recibían antiplaquetarios; el 96% recibían estatinas; el 84% betabloqueantes; y 34% otros agentes anti-anginosos.

Los **resultados** de este ensayo revelaron que, aunque la trimetazidina es una droga segura con un bajo perfil de efectos secundarios, comparada con placebo, esta no aportó beneficio sobre mejoría de síntomas, reducción de hospitalización o mortalidad cardiovascular en los afectados de angina crónica estable post revascularización percutánea. Los hallazgos observados fueron independientes de edad, sexo, severidad de la enfermedad coronaria, presencia de diabetes o IAM previo.

Comentarios críticos:

- La falta de beneficio en los pacientes tratados con trimetazidina debe interpretarse en el contexto de varias consideraciones: la población de estudio era joven, con función ventricular normal, predominantemente afectados de enfermedad coronaria de 1 y 2 vasos, y, sobre todo, recibiendo terapia farmacológica óptima. Por tanto, se trataba de una población de muy bajo riesgo con un número reducido de pacientes de sexo femenino.
- La tasa anual de eventos clínicos fue tan baja (0.6%) que los investigadores debieron prolongar el estudio mas allá de lo inicialmente estipulado (a 5 años); estas cifras contrastan con lo que la literatura reporta (tasa de eventos de 3.5%/año).
- El estudio no requería pruebas diagnósticas confirmatorias de la etiología del dolor; como es sabido la correcta caracterización de la angina puede ser difícil en muchos pacientes. Por igual, la randomización ocurrió hasta un mes posterior a la

revascularización lo que podría representar un sesgo de selección en tanto que solo los pacientes con resultados ideales fueron incluidos.

- Cabe observar que la relación pacientes enrolados (6,200) vs. número de co-investigadores (2,190) se acerca al 3x1 y que se incluyeron 365 centros (sin intención alguna de restarles méritos), hecho que dada la subjetividad implícita en el diagnóstico clínico de la angina pudiese impactar en los resultados obtenidos. Por último, el ensayo fue apoyado por Servier, empresa distribuidora de trimetazina.

Conclusiones

La trimetazina, en combinación con drogas anti-isquémicas tradicionales, no tiene utilidad terapéutica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable.

Link: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31790-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31790-6/fulltext)



César J Herrera, FACC FACP

Actual Director del CEDIMAT Centro Cardiovascular, Santo Domingo, RD
Profesor Clínico Asociado del Albert Einstein Medical College / Montefiore Medical Center de
New York, USA
Coordinador del consejo de cardiología clínica SIAC

Bibliografía

European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution_en.pdf (28 March 2019).

European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf (28 March 2019).

McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 266–272.

Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fan D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 17–785.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

NOTA ACLARATORIA: En conclusiones, el autor realiza una aclaración: La trimetazina, en combinación con drogas anti-isquémicas tradicionales, no tiene utilidad terapéutica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable posterior a la revascularización percutánea.