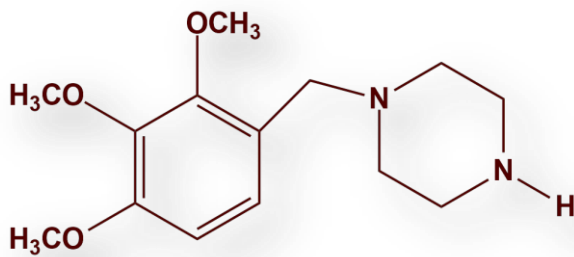


TRIMETAZIDINA. INFORME FARMACÉUTICO

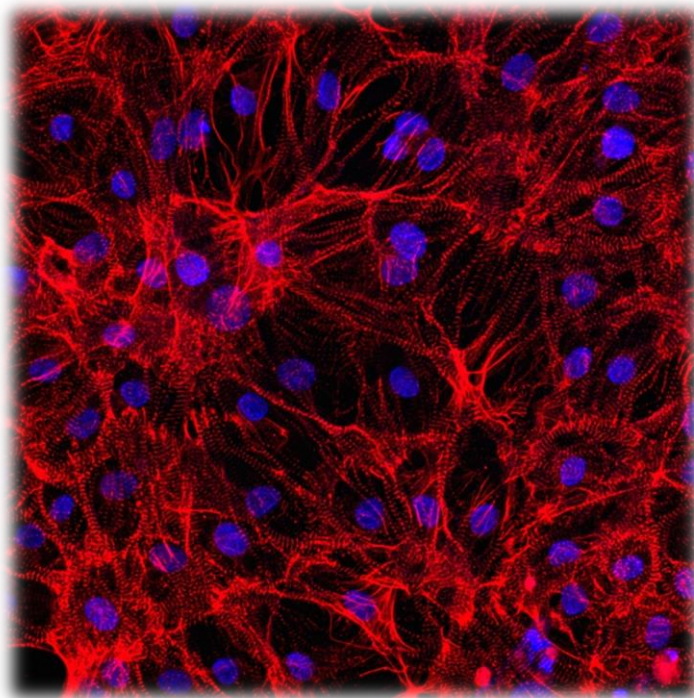


Trimetazidina (Idaptan®)
1-(2,3,4-Trimetoxibencil)piperacina

Nota/ La información hace hincapié en el mecanismo de acción, efectos terapéuticos basados en su mecanismo de acción, farmacocinética y efectos adversos. En ningún caso, este informe sustituye la información técnica que

acompaña al cartónaje conteniendo el fármaco. Al objeto de evitar esta circunstancia se evita de modo deliberado añadir información sobre dosis y posología.

MECANISMO DE ACCIÓN



Trimetazidina, disponible en España desde el año 1986- incluido en el catálogo de prestaciones farmacéuticas en 1996- inhibe la β -oxidación de los ácidos grasos. De modo más específico, inhibe la enzima (Ceto-acil-CoA-tiolasa) que cataliza la última etapa en la β -

oxidación. La reacción catalizada por esta tiolasa específica da lugar a un ácido grado con dos átomos de carbono menos, y acetil~CoA, que se incorpora al ciclo del ácido cítrico. El metabolismo celular se adapta a la inhibición de la β -oxidación de

los ácidos grasos, activando la oxidación de la glucosa. Este mecanismo permite a las células musculares cardíacas (*cardiomiocitos*) disminuir el consumo de O_2 logrando así una mejor adaptación de las células a condiciones de isquemia.

Secundariamente a este efecto metabólico, se previene: la deficiencia de ATP, la acumulación de Na^+ , Ca^{2+} e hidrogeniones (H_3O^+) intracelulares, evitándose el riesgo de acidosis; y la infiltración tisular por neutrófilos.

Otro posible mecanismo de acción de la *Trimetazidina* es la inhibición de la [apoptosis](#) de los *cardiomiocitos*.

Los mecanismos anteriores facilitan la re-perfusión del tejido cardíaco tras una crisis isquémica.

TRIMETAZIDINA Y ENFERMEDAD CARDÍACA ISQUÉMICA

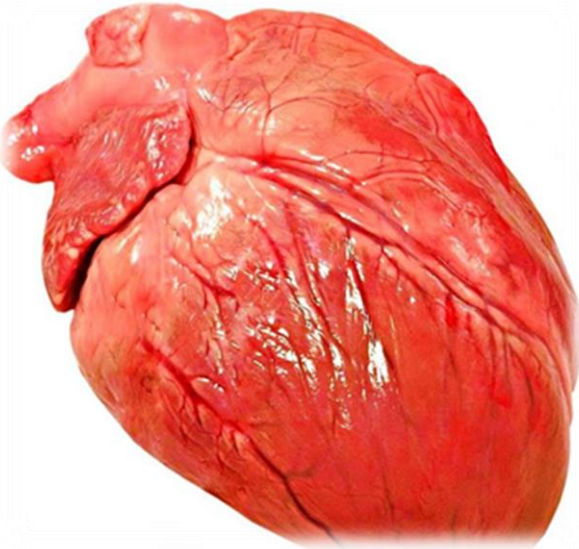


Imagen: corazón isquémico

En adelante se manejan dos conceptos:

1^a.- Enfermedad cardíaca isquémica, que encuadra a: angina de pecho, trombosis coronaria, y muerte súbita sin infarto (sin prolongación del segmento ST del electrocardiograma).

2^a.- Síndrome coronario agudo debido casi siempre a un infarto de miocardio (prolongación del segmento ST del electrocardiograma).

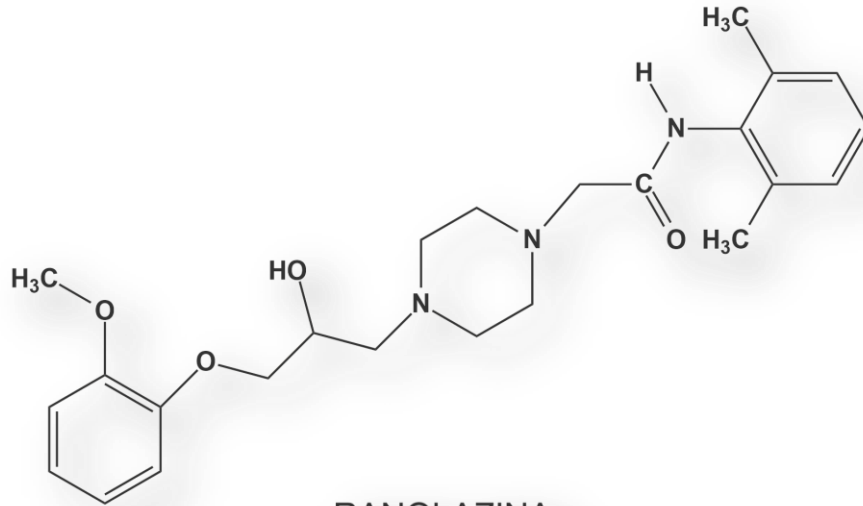
La enfermedad cardíaca isquémica es la principal causa de muerte de tipo cardiovascular.

El síndrome coronario agudo (y su complicación habitual: cardiopatía isquémica) es la principal causa de morbilidad en todo el mundo.

La [Sociedad Europea de Cardiología](#) publicó una guía clínica en el año 2006. Destacamos algunos conceptos relacionados con el tema tratado en este artículo:

- Las *estatinas* («inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril~CoA-reductasa») y los ARA-II («Antagonistas del receptor de la angiotensina-II») son la terapia de elección (mejoran el pronóstico) de los pacientes con fallo cardíaco e hipertensión.
- Los β -bloqueantes y los «antagonistas del calcio» («bloqueantes de los canales lentos de Ca^{2+} ») dejan de ser los medicamentos de elección, si se toma como criterio la prognosis del fallo cardíaco.
- La verdadera novedad de la guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica (pero no del síndrome coronario agudo) es la introducción de fármacos como *Nicorandil* – que abre los canales de K^+ –; y de medicamentos como *Trimetazidina*, *Ranelazina* y *¿Perhexilina?*, que actúan a través de una reorganización metabólica en los *cardiomiocitos*. Estos medicamentos se añaden a los tratamientos estándar.
- *Trimetazidina* es un medicamento anti-isquémico sin acción directa sobre la hemodinámica. Diferentes estudios han mostrado que la *Trimetazidina* reducen los episodios de angina (un 40%), permite reducir la dosis de Nitroglicerina (un 38%), incrementa la carga de trabajo cardíaco (un 13%), la tolerancia al ejercicio (~10%); y normaliza la onda ST del electrocardiograma un 14%.

La *Trimetazidina* no se recomienda en la enfermedad arterial periférica. Por esta razón (véase bajo el epígrafe “Conclusiones”) no se considera adecuado para el tratamiento de *tinnitus* y vértigo, a pesar de haberse prescrito con asiduidad en esas situaciones.



RANOLAZINA

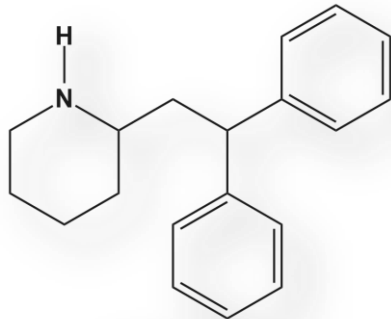
N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil)piperacin-1-il)acetamida

Otro medicamento anti-anginoso (*Ranolazina*, *Ranexa*®), comercializado en España en el año 2010, inhibe también la β -oxidación de los ácidos grasos, derivando el metabolismo hacia la oxidación de la glucosa (glucólisis anaerobia) y su continuación en el ciclo de [Hans Krebs](#) (glucólisis aerobia) al incrementar la actividad enzimática *piruvato-deshidrogenasa*.

Ranolazina se valoró en el estudio MERLIN-TIMI-36 (acrónimo de: *Metabolic efficiency with Ranolazine for less ischemia in Non-ST-elevation acute Coronary syndromes*). Este estudio mostró que *Ranolazina* disminuía la recurrencia de la isquemia, las crisis de taquicardia ventricular y supra-ventricular y la fibrilación *de novo*. Este estudio sirvió de aval para la utilización de *Ranolazina* como terapia anti-anginosa.

Desde un punto de vista electrofisiológico, *Ranolazina* bloquea la corriente *tardía* de Na^+ (I_{Na^+}) al interior de las células musculares cardíacas. De este modo se inhibe también la acumulación de Ca^{2+} en las células atenuando la isquemia.

Otro medicamento anti-anginoso usado sobre todo en Australia es *Perhexilina*. Se desarrolló durante la década de 1970. Actúa inhibiendo la enzima mitocondrial *carnitina-palmitoil-*



PERHEXILINA
2-(2,2-Difeniletíl)piperidina

transferasa. Esta enzima cataliza la introducción en la matriz mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga para su posterior β -oxidación

El resultado final es similar al observado con *Trimetazidina*: la derivación metabólica hacia la utilización de los carbohidratos con el consiguiente ahorro de O_2 .

El uso de *Perhexilina* está condicionado por su estrecho margen terapéutico y la amplia variabilidad *intraindividual*. Por estos motivos, junto a los notables efectos adversos observados en personas con metabolismo genéticamente lento, se retiró de numerosos países. Sin embargo, se ha reintroducido en algunos países como *última* alternativa terapéutica.

FARMACOCINÉTICA

La *Trimetazidina* se formula en comprimidos recubiertos de 20mg como *Idaptán*® y varias versiones genéricas.

Siguiendo la administración de una única dosis, la biodisponibilidad es del 85%, lográndose una concentración plasmática máxima ($C_{MÁX}$) de 55ng/ml al cabo de 2 horas ($T_{MÁX}$).

Las concentraciones de equilibrio (SS, de *Steady State*) se obtienen al cabo de 36 horas aproximadamente.

Apenas se une a proteínas plasmáticas (~16%).

No se metaboliza.

Su Vida plasmática media de eliminación (fase β en un modelo *bicompartimental*) es de 6 horas ($T_{1/2\beta} \approx 6$ horas).

REACCIONES ADVERSAS

Durante los ensayos clínicos, la *Trimetazidina* fue muy bien tolerada. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal: náuseas y vómitos.

Con muy baja frecuencia se han notificado: cefalea, trombocitopenia, *agranulocitosis* y alteración de los parámetros de función hepática (\uparrow de las enzimas hepáticas). Existe, no obstante, controversia entre estos efectos y la toma de *Trimetazidina*.

Durante los estudios post-comercialización (ensayos fase IV) se halló un vínculo entre la toma de *Trimetazidina* y el surgimiento de síntomas [parkinsonianos](#) (temblor, acinesia, hipertonía). Estos síntomas, siendo muy infrecuentes, suelen manifestarse en pacientes de más de 75 años que toman el fármaco durante periodos prolongados, sobre todo si tienen algún grado de insuficiencia renal. De hecho, no se debe prescribir *Trimetazidina* si el aclaramiento renal es ≤ 30 ml/minuto.

CONCLUSIÓN

Según la Sociedad Europea de Cardiología, la [única indicación recomendada para la Trimetazidina es la enfermedad arterial coronaria estable](#) (angina de pecho estabilizada) cuando no se logre controlar con anti-anginosos de primera elección (Nitroglicerina, «antagonistas del calcio» o β -bloqueantes). No es adecuado su empleo en otras enfermedades cardiovasculares, tales como el fallo cardíaco crónico, síndrome coronario agudo, ni enfermedad arterial periférica.

Su empleo en el tratamiento del vértigo, *tinnitus* o alteraciones de la visión está contraindicado, en virtud de una relación riesgo *vs* beneficio desfavorable.

Zaragoza a 3 de febrero de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes.

Florentino Ballesteros, 11-13.
50002 Zaragoza