

Los Efectos de la Trimetazidina en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Yilmaz Gunes, Unal Guntekin, Mustafa Tuncer, Musa Sahin

Universidade Yuzuncu Yil, Faculdade de Medicina, Departamento de Cardiologia, Van - Turquia

Resumen

Fundamento: Se ha demostrado que disminuciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) están relacionadas con el pronóstico en la insuficiencia cardíaca (IC). La administración crónica de trimetazidina, además de la terapia convencional, ha mejorado la clase funcional y la función ventricular izquierda de pacientes con IC.

Objetivo: Evaluar los efectos de la trimetazidina en la VFC en pacientes con IC de origen isquémico, recibiendo tratamiento optimizado.

Métodos: Se agregó trimetazidina 20 mg 3 veces/día a la terapia de 30 pacientes con IC tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno o bloqueadores del receptor de la angiotensina, carvedilol, espironolactona, digital y furosemida. La etiología de la IC era enfermedad arterial coronaria en todos los pacientes. Los pacientes fueron evaluados mediante ecocardiografía y análisis de la VFC de 24-horas antes y 3 meses después de la adición de trimetazidina.

Resultados: La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) media aumentó significativamente después de la adición de la trimetazidina ($33,5 \pm 5,1\%$ para $42,5 \pm 5,8\%$, $p < 0,001$). De los parámetros de la VFC, la SDNN ($97,3 \pm 40,1$ a $110,5 \pm 29,2$ msecs, $p = 0,049$) y la SDANN ($80,5 \pm 29,0$ a $98,3 \pm 30,5$ msecs) aumentaron significativamente después del tratamiento con trimetazidina. La SDNN basal presentó una correlación significativa con la FEVI basal ($r = 0,445$, $p = 0,023$, $p = 0,008$) y el incremento en la SDNN se correlacionó con el aumento en la FEVI ($r = 0,518$, $p = 0,007$).

Conclusión: Cuando se agrega trimetazidina al tratamiento médico optimizado de pacientes con IC de origen isquémico, puede mejorar la VFC, además de mejorar la fracción de eyección ventricular izquierda. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 151-155)

Palabras clave: Trimetazidina / administración y dosificación, frecuencia cardíaca, insuficiencia cardíaca.

Introducción

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) presentan disfunción autonómica con activación del sistema nervioso simpático y reducción en la actividad parasimpática^{1,2}. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una técnica confiable y reproducible para evaluar la actividad autonómica en pacientes con enfermedades cardiovasculares³⁻⁶. Se ha mostrado que medidas reducidas de la VFC están relacionadas con el pronóstico en la IC^{7,8}. Varios investigadores demostraron que las medidas de VFC pueden usarse para evaluar el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptores beta-adrenérgicos sobre la actividad autonómica cardíaca de

pacientes con IC^{9,10}. Trimetazidina es un agente metabólico con propiedades antiisquémicas que opera de forma independiente de cualquier alteración hemodinámica. Estudios anteriores sugirieron que la trimetazidina modula el control autonómico de la VFC post infarto de miocardio, es decir, reduce la hiperactividad simpática y aumenta la influencia vagal^{11,12}. La trimetazidina actúa como un inhibidor parcial de la oxidación de los ácidos grasos y en consecuencia estimula la oxidación de la glucosa. En la IC, en forma similar a lo que sucede durante la isquemia miocárdica aguda, la oxidación de la glucosa y del lactato está disminuida y la oxidación de los ácidos grasos está aumentada, aumentando la necesidad de oxígeno¹³.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la trimetazidina, cuando se adiciona al tratamiento convencional de la IC, sobre la VFC en pacientes con IC.

Métodos

Se incluyeron en el estudio treinta pacientes con IC y clase funcional NYHA (New York Heart Association) II o III, recibiendo tratamiento optimizado para IC que incluía IECA

Correspondencia: Yilmaz Gunes •

Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Van - Turkey

E-mail: yilmazleman@yahoo.com

Artículo recibido el 21/04/2008; revisado recibido el 17/07/2008; aceptado el 15/10/2008.

y bloqueadores del receptor de la angiotensina, carvedilol, spironolactona, digital y furosemida. La etiología de la IC era enfermedad arterial coronaria documentada por angiografía coronaria en todos los pacientes. Después del examen basal ecocardiográfico, se adicionó al tratamiento trimetazidina 20 mg 3 veces/día, y los pacientes fueron reevaluados 3 meses después. Los criterios de exclusión fueron: clase funcional NYHA IV, infarto agudo de miocardio en los 3 meses anteriores al estudio, fibrilación atrial, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 40%, enfermedad cardíaca valvular grave, cardiomiopatía alcohólica, marcapasos, insuficiencia renal (creatinina sérica >2,0 mg/dL), enfermedad pulmonar crónica o cualquier enfermedad sistémica y uso de drogas adicionales como antiarrítmicos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y los pacientes dieron su consentimiento libre e informado.

El examen ecocardiográfico se realizó en reposo, con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, en un equipo ecocardiográfico comercialmente disponible (Vivid 3, General Electric) con un transductor de 3 MHz, por dos ecocardiografistas con experiencia en la realización del examen, sin conocimiento de los datos clínicos. Utilizando ecocardiografía en modo M, se obtuvieron las medidas del eje largo en el nivel distal de los velos de la válvula mitral, de acuerdo con las recomendaciones actuales¹⁴. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se calculó por el método de Simpson biplano modificado, en apical 4 y 2 cámaras. Las medidas se realizaron off-line en tres latidos separados y entonces se calculó el promedio para todos los parámetros. Durante el estudio ecocardiográfico, se registró continuamente un electrocardiograma con electrodo único.

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Se realizó monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas por Holter, utilizándose un Sistema de registro digital Aria Holter (Spacelabs healthcare). Los registros fueron analizados con software especial (Impresario Solo package). Todos los registros se examinaron visualmente y se chequearon manualmente para verificar la clasificación de latido por dos examinadores con experiencia en la realización del examen, sin conocimiento de los datos clínicos. Sólo se incluyeron en el análisis los registros con por lo menos 20 horas de duración y un 80% o más de latidos sinusales cuantificados. Latidos anormales y áreas de alteraciones fueron automáticamente y manualmente identificados y excluidos del análisis. Adicionalmente, los verdaderos intervalos normal a normal más corto y más largo fueron identificados para cada registro a fin de excluir latidos fuera de esa variación del análisis de la VFC. Se utilizaron los siguientes parámetros en la evaluación de la VFC en el dominio tiempo: (1) Desviación estándar de todos los intervalos normal a normal (SDNN) [milisegundos]; desviación estándar de todos los intervalos normal a normal en todos los segmentos consecutivos de 5 minutos de todo el registro (SDANN) (SDANN [milisegundos]); (3) El valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos adyacentes normal a normal (rMSSD [milisegundos]); (4) El porcentaje de intervalos R-R con variación mayor a 50 milisegundos (pNN50); (5) Desviación estándar de las diferencias entre sucesivos intervalos normal a normal (SDSD [milisegundos]).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como promedios \pm desviación estándar (SD). Se usó el paquete SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU) para comparar los cambios de parámetros después del tratamiento mediante tests *t* por pares. Se usó el análisis de la correlación de Pearson para evaluar la correlación entre las variables. Un valor de *p* bicaudal < 0,05 fue considerado significativo.

Resultados

La edad promedio de los pacientes era 59,6 \pm 10,2 (38-75) años y 24 de ellos (80,0%) eran del sexo masculino. Siete (23,3%) pacientes tenían diabetes y 16 (53,3%) tenían hipertensión (Tabla 1). La presión arterial sistólica promedio era 122,3 \pm 16,7 mmHg y la presión arterial diastólica promedio era 78,5 \pm 11,4 mmHg. No ocurrió ninguna alteración significativa en la presión arterial. Se observó un aumento significativo en la FEVI promedio tras la adición de trimetazidina (33,5 \pm 5,1% para 42,5 \pm 5,8%, *p*<0,001) (Tabla 2). De los parámetros de VFC, SDNN y SDANN aumentaron significativamente después del tratamiento con trimetazidina (Tabla 3, Figura 1, Figura 2). La SDNN basal presentó correlación significativa con la FEVI basal (*r*=0,445, *p*=0,023). Además de ello, el aumento en la SDNN se correlacionó con el aumento en la FEVI (*r*=0,518, *p*=0,007).

Discusión

En el presente estudio, observamos que la trimetazidina mejoró la FEVI y la VFC en pacientes con tratamiento optimizado

Tabla 1 - Características basales de los pacientes del estudio (n=30)

Edad (años)	59,6 \pm 10,2
Sexo Masculino	24 (80,0%)
Enfermedad Arterial Coronaria	30 (100,0%)
Diabetes mellitus	7 (23,3%)
Hipertensión	16 (53,3%)
Historia de fumador	20 (66,7%)

Tabla 2 - Presión arterial, clase funcional y FEVI de los pacientes

	Pretratamiento	Posttratamiento	P valor
PA Sistólica (mmHg)	122,3 \pm 16,7	120,4 \pm 15,3	0,686
PA Diastólica (mmHg)	78,5 \pm 11,4	77,7 \pm 12,1	0,785
NYHA clase I	19 (63,3%)	24 (80%)	0,252
clase II	9 (30,0%)	6 (20,0%)	
clase III	2 (6,7%)	0	
FEVI (%)	33,5 \pm 5,1	42,5 \pm 5,8	<0,001

PA - presión arterial; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Tabla 3 - Parámetros de variación de FC de 24 horas

	Pretratamiento	Postratamiento	P valor
FC promedio (lpm)	74,3±10,3	73,9±10,3	0,819
SDNN (msec)	97,3±40,1	110,5±29,2	0,049
rMSSD (msec)	42,2±20,1	46,5±22,0	0,323
PNN50 (%)	9,1±8,1	7,7±5,9	0,256
SDANN (msec)	80,5±29,0	98,3±30,5	0,008
SDSD (msec)	40,2±31,9	38,9±19,2	0,776

FC - frecuencia cardíaca; SDNN - desviación estándar de todos los intervalos normal a normal; rMSSD - Valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos adyacentes normal a normal; PNN50 - porcentaje de intervalos R-R con más de 50 milisegundos de variación, SDANN - Desviación estándar del promedio de todos los intervalos normal a normal; SDDSD - Desviación estándar de las diferencias entre sucesivos intervalos normal a normal.

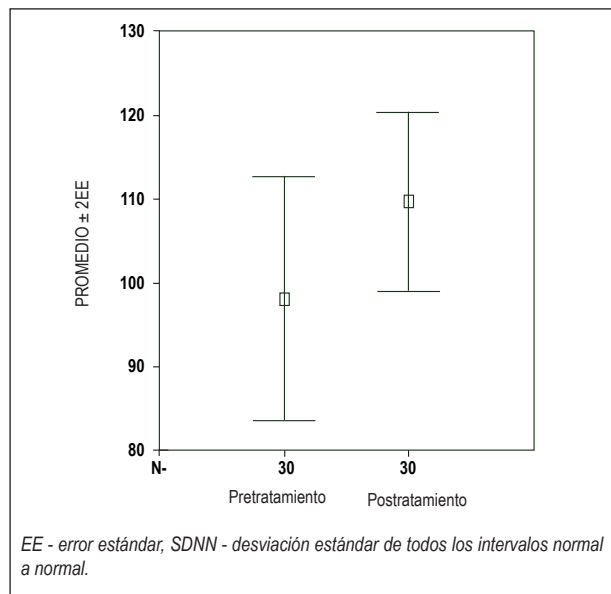


Figura 1 - Barras de error para SDNN, antes y después del tratamiento con trimetazidina.

para insuficiencia cardíaca de origen isquémico. La VFC es un método no invasivo simple para identificar el control vagal o simpático de la frecuencia cardíaca (FC)^{15,16}. Alteraciones en el tono vagal o simpático de la FC evaluado mediante análisis de la VFC fueron asociadas con mortalidad, arritmias y muerte súbita cardíaca, particularmente después de infarto agudo de miocardio e IC^{7,8,17-19}. Se demostró que la administración crónica de trimetazidina en adición al tratamiento convencional, en términos generales, mejora la clase funcional y función ventricular izquierda en pacientes con IC²⁰⁻²². Estudios anteriores también sugirieron que la trimetazidina modula el control autonómico de la VFC, es decir, ésta reduce la hiperactividad simpática y aumenta las influencias vagales^{11,12,23}. La IC está asociada con disfunción autonómica, que puede ser cuantificada mediante la medida de la VFC. Una reducción de la SDNN identificó pacientes con alto

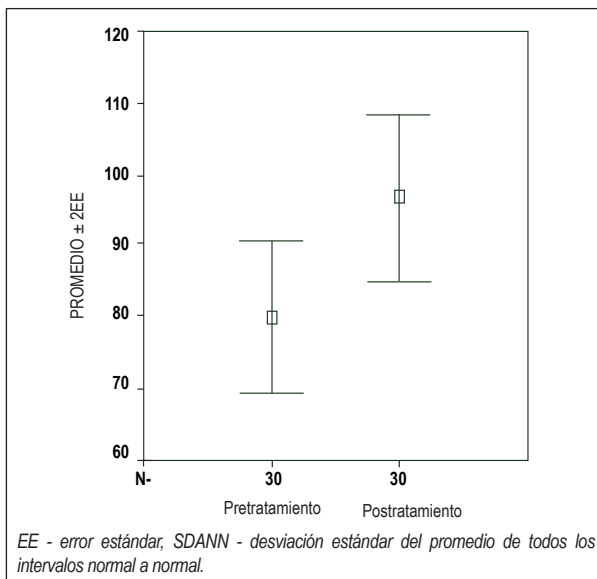


Figura 2 - Barras de error para SDANN, antes y después del tratamiento con trimetazidina.

riesgo de muerte^{7,8}. En el análisis prospectivo del UK-Heart study, la evaluación de 433 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional de la NYHA I a III; FEVI promedio: 0.41±0.17), mostró que la reducción en la SDNN era un predictor más importante de riesgo de muerte, debido a la IC progresiva, que las otras medidas clínicas convencionales⁷. Aronson et al.²⁴ observaron que la SDNN y la SDANN eran predictores útiles de supervivencia después del alta hospitalaria en pacientes con IC descompensada. Así, nuestros hallazgos de aumentos en la SDNN y SDANN después de la adición de trimetazidina al tratamiento médico optimizado pueden tener importantes implicaciones clínicas. Se relató que la trimetazidina tiene un efecto favorable sobre los parámetros de la VFC, explicado a través de disminuciones en la actividad simpática y aumentos en la actividad parasimpática en condiciones isquémicas agudas^{11,23}. La trimetazidina ejerce sus propiedades antiisquémicas sin afectar el consumo de oxígeno y suministro de sangre del miocardio²⁵⁻²⁷. La trimetazidina afecta la utilización del sustrato miocárdico por la inhibición de la fosforilación oxidativa y por el cambio en la producción de energía de ácidos grasos libres (FFA) para oxidación de la glucosa²⁷. El efecto benéfico de este agente se atribuyó a la preservación de los niveles intracelulares de fosfocreatina y adenosín trifosfato (ATP) y reducción de la acidosis celular, sobrecarga de calcio y lesión inducida por radicales libres causada por la isquemia²⁶⁻³². En la IC, en forma similar a lo que sucede durante la isquemia miocárdica aguda, la oxidación de la glucosa y del lactato está disminuida y la oxidación de los ácidos grasos está aumentada, aumentando la necesidad de oxígeno por molécula de ATP producida. Un importante factor en el desarrollo y progresión de la IC es la ya reducida disponibilidad del ATP, determinando un estado metabólico que fue definido como privación de energía¹³.

Limitaciones

El pequeño número de pacientes en la muestra y la falta

de un grupo de control son las mayores limitaciones del presente estudio. Como la IC es un proceso continuamente progresivo de desequilibrio autonómico, es difícil encontrar el punto de referencia para definir el momento de la medida de la VFC en pacientes con IC. Las comparaciones de la VFC determinadas en pacientes con IC con condiciones clínicas similares en todas las poblaciones también son difíciles. Es posible que estas limitaciones puedan ser la causa de variación y disparidad en los valores predictivos de la VFC. Siendo así, en vez de un estudio controlado por placebo, serían más importantes cambios progresivos en las medidas de la VFC.

Conclusiones

La trimetazidina agregada al tratamiento médico optimizado de pacientes con IC de origen isquémico puede mejorar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, asociado con

la mejora de la fracción de eyección ventricular izquierda. Son necesarios estudios mayores y de largo plazo para evaluar si estos hallazgos pueden tener implicaciones clínicas sobre la mortalidad y la morbilidad.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 311 (13): 819-23.
2. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald T, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J*. 1992; 67: 482-6.
3. Nolan J, Flapan AD, Goodefield NE, Prescott RJ, Bloomfield P, Neilson JMM, et al. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 154-8.
4. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure: review. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 289-96.
5. Paschoal MA, Polesi EA, Simioni FC. Evaluation of heart rate variability in trained and sedentary climacteric women. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90: 74-9.
6. Pinheiro CH, Medeiros RA, Pinheiro DG, Marinho Mde J. Spontaneous respiratory modulation improves cardiovascular control in essential hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 651-9.
7. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*. 1998; 98: 1510-6.
8. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart*. 1997; 77: 108-14.
9. Binkley PF, Haas CJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 655-61.
10. Bulling JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert E. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic carvedilol therapy in heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11: 693-9.
11. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001; 77: 255-62.
12. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, Guntekin U, Tuncer M, Ozbek H. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 371-4.
13. Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin*. 1998; 16: 633-44.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
15. Bittencourt MI, Benchimol Barbosa PR, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85: 388-96.
16. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83: 169-72.
17. Kleiger RE, Miller JF, Bigger JT Jr, Moss AJ. The multicenter post infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-62.
18. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *J Electrocardiol*. 2006; 39: 211-8.
19. Szabo B, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997; 79 (7): 978-80.
20. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, et al. 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.
21. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2007; 62: 493-9.
22. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, et al. Short and long term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischaemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003; 146: E1-E8.
23. Birand A, Kudabierdieva GZ, Batyraliev TA, Akgul F, Usal A. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal

- angioplasty. *Angiology*. 1997; 48: 413-22.
24. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. **Measures of heart period variability** as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 59-63.
 25. Shlyakhto EV, Almazov VV, Nifontov EM, Vakhrameyeva IV, Rudomanov OG, Zakharov DV, et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002; 2: 119-24.
 26. Bricaud H, Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J. Cardioprotective effects of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990; 4: 861-5.
 27. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19: 661-72.
 28. Lopaschuk GD, Stanley WA, Lopaschuk CC. Metabolic approach in heart failure: the rationale for metabolic interventions. *Heart Metab*. 2005; 27: 5-10.
 29. Fragasso G, Spoladore R, Bassanelli G, Cuko A, Montano C, Salerno A, et al. New directions in the treatment of heart failure: targeting free fatty acid oxidation. *Curr Heart Fail Rep*. 2007; 4: 236-42.
 30. Lagadic-Gossmann D, Le Prigent K, Feuvray D. Effects of trimetazidine on pHi in the rat isolated ventricular myocyte. *Br J Pharmacol*. 1996; 117: 831-8.
 31. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988; 1: 677-86.
 32. Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail Rev*. 2002; 7: 187-203.