

INVESTIGACIÓN BÁSICA

Utilidad de la trimetazidina en la lesión por isquemia-reperfusión. Estudio experimental en un modelo canino de aturdimiento miocárdico

Pedro Morillas,* Amparo Hernández,* Vicente Pallarés,* Vicente Bertomeu,* Francisco Javier Roldán,** Carmen Capdevilla,* Immaculada Azorín,* Amparo Aguilar,* Manuel Portolés,* Juan Cosín*

Resumen

Objetivo: Evaluar la acción de la trimetazidina en el deterioro de la función sistólica que se produce en el miocardio tras una isquemia única y prolongada. **Métodos:** Se analizaron 13 perros mestizos, de uno u otro sexo, asignados al azar a tratamiento oral con trimetazidina (6 perros) o placebo (7 perros) durante 7 días. Se realizó un protocolo de isquemia bajo anestesia consistente en una obstrucción completa de la arteria coronaria descendente anterior de 15 minutos de duración, seguida de 60 minutos de reperfusión. Las variables analizadas durante la obstrucción y la reperfusión fueron: Frecuencia cardíaca (FC), presión ventricular izquierda (PVI), dP/dt y las curvas de función regional de la zona isquémica y de una zona testigo (longitud telediastólica, telesistólica y fracción de acortamiento). **Resultados:** Las variables hemodinámicas (FC, PVI y dP/dt), no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, con poca variabilidad de sus valores respecto a los basales durante la isquemia-reperfusión. La fracción de acortamiento de la zona isquémica experimentó una disminución estadísticamente significativa durante la obstrucción coronaria en ambas series, alcanzando valores de discinesia, con persistencia de la disfunción contráctil tras 60 minutos de reperfusión, y sin diferencias entre ambas series (50%

Summary

USEFULNESS OF TRIMETAZIDINE IN ISCHEMIA-REPERFUSION LESION. EXPERIMENTAL STUDY IN MYOCARDIAL STUNNING MODEL

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of trimetazidine (TMZ) on myocardial systolic dysfunction resulting from an isolated episode of induced coronary ischemia. **Methods:** In a double-blinded randomized design we studied 13 mongrel anesthetized dogs of either sex (6 of them treated with oral TMZ previously). The anterior descending coronary artery was totally occluded during 15 minutes followed by 60 minutes of reperfusion. Global and regional cardiac variables were recorded in control and ischemic areas. **Results:** There were no significant differences between TMZ and placebo series with respect to global cardiac function variables. Both series showed no significant variations in global variables during the ischemia-reperfusion process. The shortening fraction in the ischemic area fell significantly during the ischemic period in both TMZ and placebo series reaching dyskinetic values. Myocardial contractility dysfunction persisted after 60 minutes of reperfusion in both series with no significant differences (41% vs 50% placebo). **Conclusions:** Contrary to shorter and repeated occlusion periods, myocardial contrac-

* Unidad Cardiocirculatoria. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia, España.

** Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F.

Correspondencia: Pedro Morillas Blasco. Sección de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Ctra. Alicante-Valencia, s/n 03550. San Juan. ALICANTE. Tfno: 965938730. FAX: 965938730. E-mail: pedromorillas@teleline.es

Recibido: 25 de septiembre de 2003

Aceptado: 26 de enero de 2004

serie Placebo; 41% serie Trimetazidina). **Conclusiones:** La recuperación de la contractilidad miocárdica tras una isquemia completa en la serie tratada con TMZ no mostró diferencias significativas respecto a la serie Placebo, a diferencia de lo que ocurre con períodos de oclusión más cortos y repetidos.

Palabras clave: Trimetazidina. Isquemia-reperfusión. Aturdimiento miocárdico.

Key words: Ischemia. Reperfusion. Myocardial stunning. Metabolism.

Abreviaturas:

TMZ: Trimetazidina

PVI: Presión ventricular izquierda

dP/dt: derivada de la presión respecto al tiempo

LTD: longitud telediastólica

LTS: longitud telesistólica

FA: fracción de acortamiento

Introducción

El manejo habitual del paciente con cardiopatía isquémica se basa en la utilización de fármacos hemodinámicos, tales como betabloqueantes, antagonistas del calcio y/o nitratos, los cuales eliminan o reducen las crisis de angina al disminuir principalmente el consumo de oxígeno por parte del miocardio. En los últimos años se ha iniciado una nueva línea de investigación centrada en los aspectos metabólicos de la cardiopatía isquémica con el propósito de investigar nuevos fármacos que pudieran atenuar las alteraciones que se producen a nivel del miocito durante la isquemia-reperfusión, actuando de un modo diferente a la terapia hemodinámica clásica.¹ Entre estas sustancias encontramos la trimetazidina (TMZ), un nuevo fármaco antiisquémico con actividad metabólica y sin efectos sobre las variables hemodinámicas que, en diferentes estudios experimentales, ha demostrado poseer importantes acciones citoprotectoras sobre el miocardio isquémico.²

El presente trabajo pretende evaluar la acción de la TMZ en el deterioro de la función sistólica que se produce tras una isquemia prolongada en un modelo canino de aturdimiento miocárdico.

Material y métodos

Se utilizaron 15 perros mestizos de uno u otro sexo, con unos pesos comprendidos entre los 18 y 39 kg. Todos los perros permanecieron estabulados durante un mínimo de 7 días antes de la realización de los experimentos.

Tras un control veterinario, los perros fueron

asignados al azar (a doble ciego) a tratamiento con trimetazidina o con placebo durante 7 días. La distribución final de las muestras se efectuó de la siguiente forma: serie PLACEBO (8 perros), con un peso medio de 25.07 ± 6.85 kg; y serie TRIMETAZIDINA (7 perros), con un peso medio de 24.14 ± 6.22 kg. La dosis de trimetazidina administrada (vía oral) fue: 50 mg a las 08.00 horas y 75 mg a las 15.00 horas durante los 7 días previos al protocolo de isquemia.

(Arch Cardiol Mex 2004; 74:262-270).

El presente protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético de Experimentación Animal del Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia, cumpliendo en todos los casos la normativa sobre protección de animales destinados a la experimentación establecida (R.D. 223/1988).

Preparación experimental

Se indujo anestesia mediante la administración en forma de bolo intravenoso de pentotato sódico (30 mg/kg de peso), cloruro mórfoico (10 mg, dosis completa) y succinil colina (2.5 mg, dosis completa), manteniendo perfusión continua intravenosa de succinil colina (0.4 mg/h) y cloruro mórfoico (2.4 mg/h) durante todo el experimento. Tras la intubación se mantuvo la ventilación con un respirador volumétrico Temel® con una mezcla de oxígeno (60%) y de protóxido de nitrógeno (40%).

Se realizó toracotomía lateral izquierda a nivel del quinto espacio intercostal y, tras pericardiotomía, se procedió a disección de la arteria coronaria descendente anterior (DA), a nivel del ter-

cio distal, colocando a su alrededor un medidor electromagnético de flujo (*Transonic Systems*) y un lazo que facilita la posterior oclusión mediante una pinza vascular.

Con la finalidad de medir las variaciones en la longitud de los segmentos miocárdicos, se implantaron en el subendocardio 2 pares de microcristales piezoeléctricos conectados a un medidor ultrasónico de movimiento (*Ultrasonic Dimension System Model* de Schressler and Associates, USA): un par se situó en la pared de la zona que sometimos a isquemia (segmento isquémico) y el otro en el área perfundida por la arteria no ocluida, con irrigación normal y que sirvió de control (segmento testigo).

Por último se introdujo un catéter en ápex del ventrículo izquierdo para monitorización de la presión intraventricular.

Tras ello se procedió a la realización del protocolo de isquemia que consistía en una obstrucción completa del tercio distal de la arteria coronaria descendente anterior (DA), de 15 minutos de duración y seguida de 60 minutos de reperfusión. La comprobación del episodio de oclusión completa/reperfusión completa se realizó mediante el control continuo del flujo coronario.

Tras la finalización del protocolo de isquemia, y todavía bajo condiciones de anestesia-analgesia, se procede al sacrificio de los animales mediante electroestimulación directa sobre la pared miocárdica, provocando la muerte por fibrilación ventricular.

Variables analizadas

Durante todo el proceso de obstrucción coronaria (minutos 5, 10 y 15) y durante toda la reperfusión (minutos 1, 15, 30, 45 y 60) se analizaron las señales de electrocardiograma periférico, flujo coronario, presión del ventrículo izquierdo (PVI), dP/dt , y curvas de función regional: longitud telediastólica (LTD), longitud telesistólica (LTS) y fracción de acortamiento (FA), definida como $(LTD-LTS/LTD \times 100)$, tanto de la zona *isquémica* (dependiente de la arteria DA) como de la zona *testigo* (dependiente de la arteria circunfleja). La calibración de las diversas señales se realizó antes de iniciar cada experimento y se repitió cada cinco minutos, para eliminar posibles variaciones en la instrumentación.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Desarrollo de fibrilación ventricular durante el período de reperfusión; 2) Complicaciones hemodinámicas graves durante el procedimiento; y 3) Ausencia

de disminución de la FA de la zona isquémica durante la obstrucción coronaria (por la existencia de circulación colateral que impide la isquemia o por situación de los cristales fuera de la zona isquémica).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado utilizando el programa SPSS versión 7.5. Se utilizan los valores promedio de cada situación y sus desviaciones estándar. Para establecer la diferencia entre los valores de las medias muestrales obtenidas en los diferentes grupos ensayados para la variable respuesta estudiada, se recurrió al análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA), tras comprobar que se verificaba la hipótesis de normalidad de las poblaciones comparadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Asimismo se ha utilizado la *t de Student* para comparar los datos cuantitativos (peso y flujo coronario) y la *Chi cuadrada* para los datos cualitativos (sexo).

Así hemos utilizado el análisis de la varianza para medidas repetidas cuando se comparaba, dentro de la misma población (intrasujeto), el valor medio de un parámetro a lo largo del protocolo respecto al valor basal, y el análisis de la varianza para medidas repetidas, tomando como factor intersujeto el tratamiento cuando se comparaban entre sí los dos grupos experimentales (placebo y trimetazidina). Una probabilidad menor del 5% a favor de la hipótesis de nulidad fue considerada de valor estadístico.

Resultados

En el grupo *placebo* se utilizaron 8 perros, uno de los cuales falleció por fibrilación ventricular durante la experimentación. La serie final incluyó 7 perros, distribuidos en 4 machos y 3 hembras, con un peso medio de 25.07 ± 6.85 kg y un flujo coronario basal de 24.7 ± 14.4 mL/min.

En el grupo TMZ se analizaron 7 perros mestizos, de los cuales fue descartado uno al no demostrarse disminución de la FA de la zona isquémica durante la obstrucción coronaria. La muestra final incluyó 6 perros, distribuidos en 4 machos y 2 hembras, con un peso medio de 24 ± 6.22 kg y un flujo coronario basal de 33.3 ± 11.5 mL/min.

Ambas series presentaron características similares en el peso de los animales, la distribución por sexos y el flujo coronario basal, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla I. Mediciones hemodinámicas en la serie PLACEBO y en la serie TMZ.

	FC (lpm)		PVI (mm Hg)		dP/dt (mm Hg/s)	
	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ
BASAL	128.1±30	143.3±20.4	139.2±14.4	133±16.2	3285.7±834.5	2875±344.6
5 min. Isq	136±30.9	142.5±20.1	142.1±15.6	131.3±15.5	3642.8±733.9	2833.3±341.5
10 min. Isq	135.5±26.9	146.6±17.2	143±17.4	138.5±14.6	3500±803.6	3208.3±292.2
15 min. Isq	136±35.9	148.3±18.8	141.2±15.3	142.8±16.3*	3714.2±834.5	3291.6±458.7
1 min. Rep	138.5±33.6	139±14.3	137.8±14.3	143.4±17.4	3535.7±619.6	3050±325.9
15 min. Rep	131±36.2	145.8±14.6	138.7±10.1	145±18.1*	3500±924.2	3291.6±332.2
30 min. Rep	135.2±24.9	147.5±22	137.1±10	144.3±23.4	3464.2±834.5	3375±541.9
45 min. Rep	137.8±32	144.1±14.2	142±13.1	150.6±29.8	3571.4±850.4	3541.6±485.2*
60 min. Rep	134.2±28.6	151.6±21.6	135.1±16.9	146.5±23.1	3678.5±702.8	3500±524.4*

FC: frecuencia cardíaca; PVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la presión del ventrículo izquierdo respecto al tiempo; Isq.: Isquemia; Rep.: Reperusión; significación estadística respecto a situación basal = * p<0.05.

Tabla II. Mediciones de la función regional de la zona isquémica en las series PLACEBO y TMZ.

	LTD (mm)		LTS (mm)		FA (%)	
	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ
BASAL	12.5±1.7	11.8±1.4	11.6±1.5	10.7±0.9	6.8±2.9	9.5±4.4
5 min. Isq	13.4±2.2	12.5±2.2	13.5±2.2*	12.6±2.1*	-0.5±1.6***	-1.4±3.4*
10 min. Isq	13.4±2*	12.6±2.1	13.4±2*	12.8±2*	0.2±2.4**	-1.9±3.8*
15 min. Isq	13.5±2*	13±2.2*	13.5±2*	13.3±1.9*	-0.1±3***	-2.1±2.6*
1 min. Rep	13.±2.3	12.7±2.2*	12.4±2.5	11.7±1.7	5±3.3	7.5±8.2
15 min. Rep	13.4±2.1*	12.5±2	13±2.1*	12±2*	3.4±3.4*	4.3±5.2
30 min. Rep	13.3±2*	12.5±2.1	12.8±2.1**	12±2*	3.3±3.8*	4.3±6.1
45 min. Rep	13.2±2.3	12.5±2.3	12.8±2.3*	11.9±2.2	3±3.4*	4.3±5.4
60 min. Rep	12.9±2.1	12.3±2	12.5±2.2*	11.8±1.9	3.4±4.1*	3.9±5.8

LTD: longitud telediastólica; LTS: longitud telesistólica; FA: fracción de acortamiento; Isq: Isquemia; Rep.: Reperusión; significación estadística respecto a situación basal = * p<0.05, ** p<0.01.

Variables hemodinámicas (Tabla I)

Debemos de señalar que, si bien los animales de ambos grupos no parten en situación basal en las mismas condiciones en cuanto a las variables hemodinámicas, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Así, el grupo tratado con TMZ presentó unos valores de FC basal ligeramente superiores en 11% (ns), mientras que el grupo Placebo partió de unos valores de dP/dt y PVI ligeramente superiores a la serie TMZ en 16% y 4% respectivamente (ns). Cuando analizamos la evolución de la FC, observamos que, si bien ésta no presentó variaciones significativas en ambas series a lo largo de toda la experimentación, los incrementos respecto al valor basal tienden a ser discretamente superiores en la serie Placebo, y únicamente encontramos diferencias entre ambos grupos a los 5 minutos de iniciada la obstrucción coronaria (p<0.05). En cuanto a la dP/dt, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, con poca variabilidad de sus valores respecto a los basales durante las fases de isquemia y reperusión.

Y lo mismo observamos con la evolución de la PVI a lo largo de la experimentación, con un comportamiento muy similar en ambas series y unos incrementos respecto al valor basal ligeramente superiores en el grupo TMZ durante la reperusión, con diferencias entre ambas series únicamente significativas a los 60 minutos de reperusión (p<0.05).

Variables de función regional

A) Zona isquémica (Tabla II)

Cuando analizamos las curvas evolutivas de las longitudes telesistólicas segmentarias de la zona isquémica, ambas series presentaron un patrón muy similar, con incremento significativo de sus valores respecto al basal durante la obstrucción y recuperación parcial durante la reperusión, con valores prácticamente superponibles y sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Con respecto a la LTD nos encontramos con una situación parecida, en la que ambas curvas evolutivas fueron superponibles durante

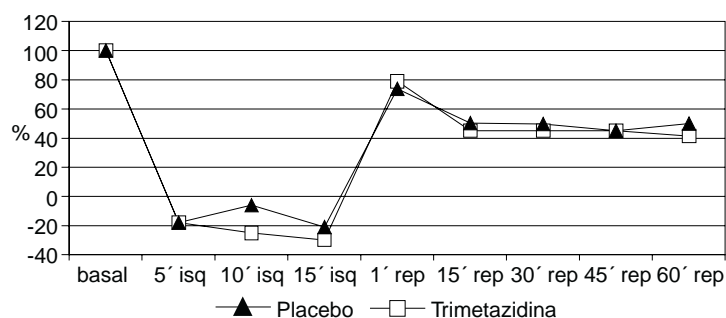


Fig. 1. Evolución de la fracción de acortamiento de la zona isquémica en ambas series (% respecto al valor basal).

todo el protocolo de isquemia y sin diferencias significativas entre ambas series.

Cuando analizamos la FA en el grupo Placebo, podemos observar un descenso significativo durante la obstrucción coronaria, alcanzando cifras de discinesia, con importante recuperación de sus valores durante la reperfusion, más acusada en los primeros instantes, para luego ir empeorando progresivamente y situarse en el 50% del valor basal a los 60 minutos de reperfusion (aturdimiento miocárdico). En el análisis comparativo, vemos que la serie TMZ presentó un comportamiento muy similar respecto a la serie Placebo, tanto durante la obstrucción como durante la reperfusion, con persistencia de la disfunción sistólica a los 60 minutos de reperfusion que alcanza el 41% del valor basal ($p=0.07$) y sin encontrar diferencias significativas entre ambas series (50% serie Placebo vs 41% serie TMZ) (Fig. 1).

B) Zona testigo (Tabla III)

Cuando analizamos la LTS de la zona testigo en ambas series, observamos que prácticamen-

te no sufrió variaciones significativas a lo largo del protocolo de isquemia, manteniendo valores muy similares a los basales en ambos grupos.

La LTD mostró un comportamiento también muy similar, con unas curvas evolutivas prácticamente superponibles y sin diferencias significativas entre ambas series.

La FA sufrió un incremento de sus valores durante la realización de la obstrucción, más acusado en la serie TMZ (24% respecto al valor basal), pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. Durante la reperfusion, la FA aumentó en el grupo Placebo hasta valores del 40%, mientras que en la serie TMZ tendió a normalizarse, situándose en valores ligeramente por encima de los basales (12% a los 60 minutos), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Discusión

El miocardio aturrido es, básicamente, un acontecimiento postisquémico que se caracteriza por una depresión transitoria de la función del miocardio amenazado y que ha sido salvado gracias a la reperfusion antes de que el episodio de isquemia haya tenido tiempo suficiente de provocar un daño irreversible.³

El cambio exacto o cambios que conducen a la disfunción contráctil en el aturdimiento miocárdico es desconocido.⁴ Actualmente se han implicado dos mecanismos: el daño derivado de los radicales libres de oxígeno en los primeros momentos de la reperfusion y las alteraciones en la homeostasis del calcio. Estos dos mecanismos no parecen ser excluyentes sino que pueden representar distintas etapas dentro de la misma cascada de eventos fisiopatológicos. Se ha sugerido

Tabla III. Mediciones de función regional de la zona testigo en las series PLACEBO y TMZ.

	LTD (mm)		LTS (mm)		FA (%)	
	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ
BASAL	10.3±2.9	11.2±1.7	9.7±2.5	10.5±1.6	5.7±2.9	5.9±3
5 min. Isq	10.5±3.1*	11.3±1.7	9.9±2.6*	10.5±1.6	5.5±3.1	6.5±2.5
10 min. Isq	10.5±3.2	11.5±1.5	9.9±2.7	10.7±1.5	5.9±2.5	7±3.4
15 min. Isq	10.5±3.1*	11.4±1.6	9.9±2.7	10.6±1.4	5.6±2.4	6.5±2.9
1 min. Rep	10.4±3.1	11±1.7	9.6±2.6	10.3±1.6	7.4±3.5**	7.1±1.3
15 min. Rep	10.5±3**	11.4±1.6	9.8±2.6	10.6±1.4	6.2±3	6.9±2.9
30 min. Rep	10.5±3	11.3±1.6	9.7±2.5	10.6±1.4	6.9±2.8	5.8±2.1
45 min. Rep	10.5±3.2	11.3±1.6	9.8±2.7	10.6±1.4	6.9±2.6	5.9±2.3
60 min. Rep	10.4±3	11.2±1.6	9.6±2.5	10.5±1.4	6.5±3.1	6.1±2.4

LTD: longitud telediastólica; LTS: longitud telesistólica; FA: fracción de acortamiento; Isq: Isquemia; Rep.: Reperfusion; significación estadística respecto a situación basal = * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

que la sobrecarga de calcio conduciría a la activación de determinadas proteasas (calpaínas) que llevarían a la degradación parcial y selectiva de la troponina I del aparato contráctil, lo cual conduciría a una disminución de la respuesta de los miofilamentos al calcio y consecuentemente a la disfunción contráctil.⁵

En el presente trabajo, así como en estudios experimentales previos realizados en nuestro laboratorio,⁶ hemos observado alteraciones significativas en la contractilidad regional tras la oclusión completa de una arteria coronaria, independientemente de que ésta fuera la arteria circunfleja o la arteria descendente anterior, ya evidentes a partir del cuarto o quinto latido, incluso en ausencia de modificaciones del segmento ST en el trazado electrocardiográfico. Asimismo podemos observar la persistencia de esa disfunción contráctil después de restablecido el flujo coronario, como ha sido puesto de manifiesto por otros autores (aturdimiento miocárdico).⁷ En nuestro modelo vemos como, tras una oclusión prolongada de 15 minutos en el que la fracción de acortamiento disminuye a valores de acinesia/discinesia, se produce un deterioro progresivo de sus valores durante la reperfusión, que persiste a los 60 minutos de cesada la obstrucción coronaria (41% del valor basal).

Un dato importante que se observa cuando analizamos el patrón evolutivo de la FA durante la reperfusión, es la significativa mejoría de sus valores en el primer minuto de reperfusión para, posteriormente, ir empeorando progresivamente. Estos hallazgos vienen a señalar que los primeros instantes constituyen un "punto-clave" en la lesión por reperfusión, probablemente relacionado con el incremento de calcio citosólico y el pico en la producción de radicales libres que se produce entre los 2-4 minutos de iniciada la fase de reperfusión.

Cuando estudiamos las zonas de miocardio alejadas de la zona isquémica observamos que la fracción de acortamiento aumenta durante la isquemia. Así, en el presente estudio observamos un incremento de sus valores de hasta 16% durante la fase de obstrucción coronaria, que no resulta estadísticamente significativo probablemente debido a que el área isquémica es poco importante (la obstrucción se produce en el tercio distal de la arteria descendente).

A pesar del descenso de la contractilidad segmentaria en el área isquémica, no se encuentran modificaciones significativas de la dp/dt (dato

indirecto de función ventricular), probablemente debido al escaso territorio afectado (tercio distal de la arteria descendente anterior) y al efecto *compensador* del área no-isquémica.⁸ Estos hallazgos son similares a los descritos por Sharma y colaboradores, quienes no demostraban modificaciones de la dp/dt en el perro cuando ocluían la arteria descendente anterior durante 30 minutos, pero sí observaban una depresión significativa de sus valores cuando la oclusión coronaria era de 60 ó 90 minutos.⁹

Desde la identificación del aturdimiento miocárdico, múltiples han sido los fármacos analizados con el fin de mitigar o disminuir esta disfunción contráctil: antagonistas del calcio,¹⁰ betabloqueantes,^{11,12} adenosina,¹³ ketorolaco,¹⁴ etc., con resultados dispares. En los últimos años se ha iniciado una nueva línea de investigación centrada en los fenómenos metabólicos que conducen de la isquemia a la lesión de la célula del miocardio, en lo que se conoce como *citoprotección miocárdica*, con el enorme interés que supone proteger al miocardio en todos los pacientes coronarios, limitando las secuelas y la gravedad de la isquemia cuando ésta, pese a todo, se produce.¹⁵ Muchos han sido los agentes que han sido probados en preparaciones de corazón perfundido o aislado y que han sido clasificados como cardioprotectores: carvedilol,¹⁶ derivados de carnitina,¹⁷ antioxidantes,¹⁸ etc. Dentro de este grupo, uno de los fármacos que ha suscitado más interés en la literatura médica ha sido la TMZ, un fármaco con un mecanismo de acción aún no aclarado de forma definitiva, pero que parece optimizar el metabolismo cardíaco del miocito sometido a la isquemia mediante el bloqueo de la betaoxidación de los ácidos grasos (probablemente por inhibición de la enzima mitocondrial Cetoacil-CoA-tiolasa) y estimulando secundariamente el metabolismo de la glucosa.¹⁹

Al igual que en estudios previos,²⁰ en nuestro modelo experimental de aturdimiento miocárdico observamos que la TMZ no ejerce ninguna modificación en las variables hemodinámicas, con unos valores similares entre el grupo tratado y el grupo Placebo, tanto en situación basal como durante la realización del protocolo de isquemia-reperfusión. Cuando analizamos los datos de función segmentaria de la zona sometida a isquemia tampoco hemos encontrado diferencias significativas de la TMZ con respecto al grupo Placebo, con una evolución de la fracción de acortamiento de la zona isquémica similar a lo

largo de todo el experimento: disminución de los valores de la FA a cifras de acinesia-discinesia durante la obstrucción coronaria, con importante recuperación de sus cifras durante los primeros momentos de reperfusión y posterior empeoramiento progresivo a lo largo de la reperfusión, alcanzando valores del 41% a los 60 minutos (aturdimiento miocárdico). Estos resultados vienen a confirmar los hallazgos de Vedrinne y colaboradores sobre un modelo isquémico muy similar al nuestro, pero con una pauta de dosificación de la TMZ diferente (tratamiento previo oral durante sólo 3 días, seguido de infusión intravenosa durante la experimentación) y en el que no encuentran diferencias en el aturdimiento miocárdico ni en la reserva contráctil del miocárdico isquémico en la serie canina tratada con TMZ.²¹

Nuestros resultados difieren de los encontrados por otros autores en los que, sobre modelos diferentes, evidencian una reducción de las consecuencias funcionales de la isquemia. Así, en un modelo de corazón aislado de rata, la TMZ consigue una mayor recuperación del gasto cardíaco tras una isquemia completa de 25 minutos seguida de 30 minutos de reperfusión, en relación con el grupo control (80% vs 55%; $p < 0.01$), sin modificar la frecuencia cardíaca ni las presiones aórticas.²²

Por el contrario, nuestro grupo ha demostrado recientemente una mejoría en la recuperación de la contractilidad miocárdica en un modelo canino sometido a un protocolo de isquemias breves y repetidas (20 obstrucciones de 2 minutos de duración y 3 minutos de reperfusión entre ellas) y que había sido tratado previamente con TMZ, poniendo de manifiesto una limitación en la aparición del aturdimiento miocárdico.²³ Paralelamente hemos observado significativas diferencias en la morfología y tamaño mitocondriales. Así, las mitocondrias de la serie tratada con TMZ adoptan una morfología alargada y estrecha muy característica ("en bastón"), tanto en la zona testigo como en la zona sometida a isquemia, que probablemente traduzca un incremento de la superficie de membrana con el fin de aumentar la actividad metabólica mitocondrial.^{24,25} Estos datos ponen de manifiesto que la mitocondria representa un punto clave en la acción de este fármaco.

Estos resultados tan dispares obtenidos en dos modelos diferentes de isquemia-reperfusión pueden ser perfectamente explicados si nos basamos

en el mecanismo de acción de la TMZ. Su principal efecto es el cambio en la preferencia de sustratos energéticos, de tal manera que se potencia la utilización de la glucosa en detrimento de la utilización de los ácidos grasos (una vía menos eficiente desde el punto de vista de consumo de oxígeno). Pero para llevar a cabo esta acción es necesaria la presencia de suficiente cantidad de oxígeno, de tal manera que se favorezca la oxidación del piruvato en el interior de la mitocondria y se reduzca, entre otros, la producción de lactato durante la isquemia miocárdica. En situaciones de isquemia completa y prolongada, donde la presencia de oxígeno es nula, es hasta cierto punto esperable la ausencia de efectos beneficiosos del fármaco en la isquemia-reperfusión, como pone de manifiesto nuestro estudio. Ciertamente es que la circulación colateral del perro es bastante eficiente y podría interferir en los resultados finales, pero el hecho de que en todas las oclusiones se haya producido una discinesia de la región isquémica confirma la correcta implantación de los cristales y la escasa repercusión que tiene la circulación colateral en la región analizada. A nivel clínico, también se ha puesto de manifiesto la ausencia de efectos beneficiosos en situaciones de isquemia completa y prolongada como es el infarto agudo de miocardio. En el estudio EMIP-FR (European Infarction Project Free Radicals), el tratamiento con TMZ mediante inyección intravenosa de 40 mg y posterior infusión continua de 60 mg/día durante 48 horas, no demostró ningún efecto en los pacientes con IAM que habían sido reperfundidos.²⁶ A nivel experimental ha sido descrito, en un modelo animal diferente, una reducción del tamaño del infarto de miocardio en ratas tratadas con TMZ y sometidas a ligadura coronaria irreversible seguida de reperfusión, pero esta mejoría se producía a expensas de la zona limítrofe, donde sí llega el oxígeno necesario para que la TMZ pueda ejercer su acción.²⁷

Por el contrario, en situaciones de isquemia/reperfusión breves (como en nuestro estudio previo²³ o en la angioplastia coronaria percutánea) y en situaciones de isquemia moderada (30-60%), como ocurre en la angina de esfuerzo, el tratamiento con TMZ puede ser útil. Son diversos los estudios que avalan el efecto beneficioso de la TMZ en la reducción de las crisis de angina y el aumento en la capacidad de esfuerzo en el paciente con cardiopatía crónica estable,^{22,28,29} así como en la reducción de la severidad de la dis-

función contráctil producida por la infusión de dobutamina en pacientes con enfermedad coronaria.³⁰

En conclusión, el tratamiento previo con trimetazidina no mejora el deterioro de la función sistólica regional durante la isquemia ni en la etapa

posterior de aturdimiento miocárdico cuando se trata de períodos de isquemia prolongados (15 minutos). Por el contrario, ante episodios de isquemia breves y repetidos, este fármaco parece limitar la aparición de disfunción contráctil tras el restablecimiento del flujo coronario.

Referencias

- JACKSON G: *Haemodynamic and metabolic agents in the treatment of stable angina: publication review*. Coron Artery Dis 2001; 12: S22-S24.
- LOPASCHUK GD: *Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease*. Eur Heart J 1999; 1: 032-039.
- BOLLI R: *Myocardial "Stunning" in man*. Circulation 1992; 86: 1671-1691.
- KLONER RA, JENNINGS RB: *Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implication: part I*. Circulation 2001; 104(24): 2981-2989.
- GAO WD, ATAR D, LIY Y, PÉREZ NG, MURPHY AM, MARBAN E: *Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium*. Circ Res 1997; 80: 393-399.
- PALLARÉS V, COSÍN J, HERNÁNDEZ A, POMAR F, PORTOLÉS M: *El aturdimiento miocárdico en la isquemia*. Clínica Cardiovascular 1995; 13: 37-48.
- BRAUNWALD E, KLONER RA: *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction*. Circulation 1982; 66: 1146-1149.
- MARSCH SC, DALMAS S, PHILBIN DM, RYDER WA, FOEX P: *Myocardial ischemia and reperfusion are associated with an increased stiffness of remote non ischemic myocardium*. Anesth Analg 1996; 82: 695-701.
- SHARMA G, VARLEY K, KIM S, BARWINSKY J, COHEN M, DHALIA N: *Alterations in energy metabolism and ultrastructure upon reperfusion of the ischemic myocardium after coronary occlusion*. Am J Cardiol 1975; 36: 234-243.
- NAYLER WG: El miocardio isquémico y los antagonistas del calcio. En: Opie L, ed. *Protección miocárdica mediante antagonistas del calcio*. Barcelona: Ediciones médicas, 1998; 46-61.
- RIVERA JM, COSÍN J, HERNÁNDEZ A, ANDRÉS F, SOLAZ J: *Estudio de la acción cardioprotectora del propranolol durante las isquemias transitorias de duración breve*. Rev Lat Cardiol 1992; 13: 8-13.
- KALAYCIOGLU S, SINCI V, IMREN Y, OZ E: *Metoprolol prevents ischemia-reperfusion injury by reducing lipid peroxidation*. Jpn Circ J 1999; 63: 718-721.
- BOLLING SF, BIES LE, BOVE HL, GALLAGHER KP: *Augmenting intracellular adenosine improves myocardial recovery*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 469-474.
- PICHARDO J, CHÁVEZ R, BRAVO C, ZAZUETA C, CHÁVEZ E: *Protección por Ketorolaco en el daño producido por isquemia y reperfusión miocárdica*. Arch Inst Cardiol Mex 1994; 64: 325-330.
- FERRARI R, PEPI P, FERRARI F, NESTA F, BENIGNO M, VISIOLI O: *Metabolic derangement in ischemic heart disease and its therapeutic control*. Am J Cardiol 1998; 82: 2K-13K.
- RUFFOLO RR, FEUERSTEIN GZ: *Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension coronary artery disease and congestive heart failure*. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11: 247-256.
- HERNÁNDEZ A, PALLARÉS V, COSÍN A, ANDRÉS F, CAPDEVILLA C, SANZ M: *Efectos de L-carnitina sobre la función regional del miocardio aturdido por isquemias de muy breve duración*. Rev Esp Cardiol 1997; 50(9): 650-657.
- ARTIGOU JY, CHAMOT JC, BONNEFONT-ROUSSELOT D, SALLLOUM J, GROSGOGGAT Y: *Le traitement anti-oxdant dans l'ischémie reperfusion myocardique*. Arch Mal Coeur 1993; 86 (IV): 105-109.
- KANTOR P, LUCIEN A, KOZACK R, LOPASCHUK G: *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: 580-588.
- CROSS H: *Trimetazidine for stable angina pectoris*. Exp Op Pharmacother 2001; 2(5): 857-875.
- VEDRINNE C, SEBBAG L, ARVIEUX C, CANNET E, FORRAT R, HADOUR C, ET AL: *Effect of trimetazidine on postischemic regional myocardial stunning in the halothane-anesthetized dog*. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 500-506.
- RAHMAN F, TOSHIMA Y, KOHNO H, KINOSHITA K, TOKUNAGA K: *The protective effects of trimetazidine on normothermic ischemic myocardium in rats*. Jpn J Surg 1989; 19 (3): 346-350.
- MORILLAS P, HERNÁNDEZ A, PALLARÉS V, CAPDEVILLA C, ANDRÉS L, BERTOMEU V, ET AL: *¿Es eficaz la trimetazidina en el aturdimiento miocárdico? Estudio experimental en un modelo canino*. Rev Lat Cardiol 2001; 22: 234-241.
- MORILLAS P: *Citoprotección miocárdica: Efecto de la trimetazidina en la isquemia miocárdica*. Facultad de Medicina de Valencia. 2002 (Tesis).
- MORILLAS P, HERNÁNDEZ A, PALLARÉS V, BERTOMEU V, AZORÍN A, AGUILAR A, ET AL: *Mitochondrial*

- changes induced by trimetazidine* (abstract 42). En: 12th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Barcelona 2003.
26. EMIP-FR Study Group. *Effect of 48 h intravenous trimetazidine on short-and-long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals.* Eur Heart J 2000; 18: 1537-46.
27. CAMILLERI JP: *Effects of trimetazidine on experimental reperfused infarction in the rat.* Eur Heart J 1988; 9 (Suppl 1): 217.
28. DETRY JM, SELLIER P, PENNAFORTE S, COKKINOS D, DARGIE H, MATHES P, ET AL: *Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina.* Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279-288.
29. MICHAELIDES AP, VYSSOULIS K, DIMOPOULOS K: *Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina.* Clin Drug Invest 1997; 13: 8-14.
30. LU C, DABROWSKI P, FRAGASSO G, CHIERCHIA SL: *Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease.* Am J Cardiol 1998; 82: 898-901.

