

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN-MANAGUA

NUEVO HOSPITAL MONTE ESPAÑA



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**
UNAN-MANAGUA



**Nuevo
Hospital
Monte
España**

Tesis Para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

Eficacia y seguridad del uso de trimetazidina como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico, atendidos en la consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España en el período de 01 de noviembre 2020-30 de noviembre 2021.

Autor:

Dr. Nilson José Morales Córdoba

Residente de Medicina Interna.

Tutor:

Dr. Julio César Altamirano Osorio

Alta Especialidad en Cardiología Intervencionista

Asesor Metodológico

Dr. Jorge Luis Alvarado Pérez

Especialista en Medicina Interna.

Managua, Nicaragua

17 de marzo del 2022

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN-MANAGUA

NUEVO HOSPITAL MONTE ESPAÑA



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**
UNAN-MANAGUA



**Nuevo
Hospital
Monte
España**

Tesis Para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

Eficacia y seguridad del uso de trimetazidina como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico, atendidos en la consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España en el período de 01 de noviembre 2020-30 de noviembre 2021.

Autor:

Dr. Nilson José Morales Córdoba

Residente de Medicina Interna.

Tutor:

Dr. Julio César Altamirano Osorio

Alta Especialidad en Cardiología Intervencionista

Asesor Metodológico

Dr. Jorge Luis Alvarado Pérez

Especialista en Medicina Interna.

Managua, Nicaragua

17 de marzo del 2022

Dedicatoria

Dedico esta tesis primero **a Dios** por iluminar mi camino en todo momento, al que agradezco de todo corazón las veces que me he levantado antes las dificultades; el que nos brinda siempre esperanza, fe y fuerza para seguir en el camino, gracias por brindarme la sabiduría para comprender que el progreso del hombre está en alcanzar sus ideales y dentro de ello una profesión digna y al servicio de los demás.

A mi esposa, quien es mi motivación y motor para seguir adelante cada día, quien ha sido mi fiel amiga a lo largo de este camino y me ha ayudado a ser mejor persona y profesional.

A mis padres, por su incondicional apoyo, y porque simplemente sin ellos este camino hubiera sido imposible, quienes con sus sabios consejos me orientaron en el presente en buscar de un mañana mejor. Por sus valores, por la motivación constante que nos han permitido ser unas personas de bien.

A mis profesores, les dedico esta tesis como símbolo de admiración, y gratitud por el trabajo que realizan a diario, impartiendo desinteresadamente sus conocimientos académicos y sus valiosos consejos para la vida diaria, que siempre llevare conmigo, por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional, por su apoyo y motivación brindada para la culminación de nuestros estudios profesionales.

A mis compañeros residentes, todos ellos diferentes y especiales, de quienes aprendí mucho y me llevo gratos recuerdos que siempre permanecerán en mi corazón. Agradezco a Dios por haberlos puesto en mi camino.

Agradecimiento

A DIOS:

En primer lugar, por brindarme la vida, iluminarme y acompañarme siempre en mi camino para seguir adelante y poder culminar una etapa más de mi vida.

A MI ESPOSA:

Por su apoyo incondicional, su amor durante el tiempo invertido para la realización de este trabajo y animarme siempre con sus consejos a ser mejor cada día.

A MIS PADRES:

Por el amor, cariño y apoyo incondicional brindado durante mi existencia y así poder seguir cosechando los frutos sembrados durante el transcurso de la carrera universitaria. Nunca me cansaré de agradecerle todo lo mucho que han hecho por mí.

A DOCENTES:

Especialmente a mi tutor: Dr. Julio César Altamirano Osorio, por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo brindándome sus conocimientos, al Dr. Jorge Luis Alvarado Pérez, el cual me brindó ayuda fundamental para comprender los retos de estadística que conllevó la realización de este estudio.

Opinión del tutor

El síndrome coronario crónico representa una patología de alta prevalencia en la población mundial, generando disminución en la calidad de vida y resultados funcionales de los pacientes, debido a los ataques de angina, disminución de la función cardíaca, lo cual conlleva cada vez más el uso de terapias de rescate para manejo del dolor anginoso.

Trimetazidina es uno de los fármacos con mecanismo de acción metabólico, los cuales han demostrado en diversos estudios, ser capaces en disminuir la sintomatología de los pacientes, mejorar la función cardíaca, y proporcionar una mejor calidad de vida, reduciendo las visitas a los servicios de emergencia

Por lo que considero que el trabajo del Dr. Nilson José Morales Córdoba: Eficacia y seguridad de Trimetazidina como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico, atendidos en la consulta externa de Cardiología del Nuevo Hospital Monte España, durante el período 01 noviembre 2020 al 30 de noviembre del 2021, es un estudio de gran importancia para nuestra institución, que además de reunir las características metodológicas de un trabajo de investigación serio, nos demuestra que el tratamiento complementario genera mejoría considerable de la calidad de vida del paciente.

Julio César Altamirano Osorio

Especialista en Medicina Interna

Cardiólogo-Intervencionista

Resumen

Introducción

La adición de Trimetazidina (TMZ) como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico ha demostrado ser una estrategia eficaz en el control de los síntomas, capacidad funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Métodos

Este es un estudio unicéntrico, realizado en el Nuevo Hospital Monte España, de 6 meses de duración, analítico, prospectivo de corte longitudinal, abierto y no intervencionista que evaluó la eficacia de TMZ 35 mg dos veces al día en pacientes con síndrome coronario crónico que persisten con síntomas a pesar de terapia médica de primera línea.

Resultados

Se observó una disminución significativa en el número semanal de ataques de angina de $5.6 \pm 2,5$ al inicio, hasta $0,04 \pm 0.2$ ataques de angina a los 6 meses, destacando que la reducción significativa de los síntomas se observó desde el segundo mes de tratamiento. Además, se evidenció una reducción significativa en el consumo de SAN y una mejora en la clase CCS para ambos grupos. Se observó un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo así también en la prueba de ergometría. En la evaluación de la tolerabilidad general de TMZ 35mg cada 12 horas, no se describieron eventos adversos relacionados al fármaco.

Conclusiones

TMZ 35 mg dos veces al día, en asociación con otra terapia antianginosa, redujo de forma significativa el número de ataques de angina y el consumo de SAN y aumentó la capacidad funcional, equivalentes metabólicos y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Durante el período de estudio no se registraron el desarrollo de reacciones adversas.

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción | 1 |
| Antecedentes | 3 |
| Justificación | 7 |
| Planteamiento del problema..... | 8 |
| Hipótesis | 9 |
| Objetivos | 10 |
| Objetivo General..... | 10 |
| Objetivos Específicos. | 10 |
| Marco teórico..... | 11 |
| Características sociodemográficas..... | 14 |
| Síntomas clínicos | 15 |
| Efecto del tratamiento con trimetazidina sobre la presión arterial y la frecuencia del pulso | 19 |
| Función cardiaca | 19 |
| Contractilidad Miocárdica | 25 |
| Prueba de Esfuerzo. | 26 |
| Efectos adversos | 27 |
| Diseño Metodológico..... | 28 |
| Área de Estudio:..... | 28 |

| | |
|---|-----------|
| Tipo de Estudio:..... | 28 |
| Universo - Muestra: | 28 |
| Tipo de Muestreo: | 29 |
| Medicamentos utilizados durante el período de observación | 29 |
| Análisis estadístico | 29 |
| Criterios de Inclusión..... | 30 |
| Criterios de exclusión | 30 |
| Consideraciones éticas..... | 31 |
| Enumeración de Variables..... | 32 |
| Matriz de Operacionalización de las Variables | 33 |
| Resultados..... | 36 |
| Discusión y Análisis | 39 |
| Conclusiones..... | 44 |
| Recomendaciones | 45 |
| Bibliografía | 46 |
| ANEXOS | 48 |
| Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO | 49 |
| Anexo 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 50 |
| Anexo 3. Ficha de Recolección de la información | 51 |
| Anexo 4. Tablas y gráficos | 54 |

Introducción

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas, ya sean obstructivas o no obstructivas. Este proceso puede modificarse mediante ajustes en el estilo de vida, terapias farmacológicas e intervenciones invasivas diseñadas para lograr la estabilización o regresión de la enfermedad. La enfermedad puede tener períodos prolongados y estables, pero también puede volverse inestable en cualquier momento, generalmente debido a un evento aterotrombótico agudo causado por la ruptura o erosión de la placa. Sin embargo, la enfermedad es crónica, la mayoría de las veces progresiva y, por tanto, grave, incluso en períodos clínicamente aparentemente silenciosos. La naturaleza dinámica del proceso de EAC da como resultado varias presentaciones clínicas, que pueden clasificarse convenientemente como síndromes coronarios crónicos (SCC). (The Task Force, 2020)

En América Latina, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte siendo la cardiopatía isquémica la principal causa en la mayoría de los países. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular son muy prevalentes en la región, pero existen variaciones internacionales en el patrón y nivel de los factores de riesgo. (Lanas F, 2013)

El tratamiento óptimo se puede definir como aquel que controla satisfactoriamente los síntomas y previene los eventos cardíacos asociados con los SCC, con una adherencia máxima del paciente y una incidencia mínima de eventos adversos. Sin embargo, no existe una única definición de tratamiento óptimo para los pacientes con SCC, ya que se debe adaptar a las características y preferencias de cada paciente. El tratamiento inicial suele consistir en 1 o 2 fármacos antianginosos, según se requiera, además de fármacos para la prevención secundaria de ECV. Los bloqueadores beta adrenérgicos (BB) o los bloqueadores

de los canales de calcio (BCC) se recomiendan como primera línea de tratamiento, aunque, hasta ahora ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado esta estrategia frente a otra alternativa que use inicialmente otros fármacos antiisquémicos o la combinación de un BB y un BCC. En la actualización de 2019 de la ESC sobre el manejo del síndrome coronario crónico, los fármacos metabólicos cobran vital importancia en el manejo de estos pacientes. El tratamiento con trimetazidina añadido a otros fármacos antianginosos se asoció con un menor número semanal de ataques de angina, menor uso semanal de nitroglicerina, mayor tiempo hasta una depresión de 1 mm en el segmento ST, mayor carga total de trabajo y mayor duración del ejercicio pico que el tratamiento con otros fármacos antianginosos para la angina estable. (The Task Force, 2020)

Antecedentes

En el año 2005 se llevó a cabo el estudio DIETRIC (estudio prospectivo en pacientes diabéticos de la efectividad y tolerabilidad de la trimetazidina en asociación al tratamiento previo de su enfermedad coronaria), el objetivo principal del estudio fue evaluar la efectividad (disminución de los episodios de angina y mejora de la respuesta en la prueba de esfuerzo) de la trimetazidina en asociación con el tratamiento de pacientes coronarios diabéticos. Se observó una reducción de los episodios de angina (2,8 vs 0,9; $p < 0,001$), además de una reducción del número de comprimidos de nitroglicerina semanales (2,5 vs 0,7; $p < 0,001$). En la prueba de esfuerzo realizada a los 6 meses de seguimiento se observó un aumento en su duración (441 vs 391 s; $p < 0,001$); también un aumento del tiempo hasta la caída del segmento ST (214 vs 209 s; $p = 0,02$); al mismo tiempo, se produjo una disminución menor del segmento ST (1,7 vs 1,2; $p < 0,001$). (L Rodríguez Padial, 2005)

En 2008 se realizó un estudio que evaluó los efectos de la trimetazidina sobre la perfusión miocárdica y la función sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con diabetes tipo 2 con miocardiopatía isquémica; En la evaluación inicial, no hubo diferencias en la gravedad de los defectos de perfusión (Puntuación de diferencias sumadas (SDS) para TMZ: $8,9 \pm 2,2$, controles: $8,6 \pm 2$), índice de engrosamiento de la pared sistólica (Contractilidad del VI (SWTI); TMZ: $2,2 \pm 0,8$; controles: $2,3 \pm 0,9$) y FEVI (TMZ: $37 \pm 6\%$; controles: $38 \pm 6\%$) entre los 2 grupos. Sin embargo, a los 3 meses, los pacientes tratados con TMZ tuvieron una mejora significativa en SWTI ($1,7 \pm 0,9$ frente a $2,3 \pm 0,9$; $P < 0,05$) y FEVI ($43 \pm 6\%$ frente a $38 \pm 6\%$, $P = 0,007$) en comparación con pacientes control. No se observaron cambios en los defectos del miocardio (SDS: $P = 0,38$).

Las mejoras en el SWTI y la fracción de eyección fueron más marcadas en los pacientes con mayor SDS en el estudio inicial, lo que sugiere que la presencia de isquemia crónica es predictiva de mejoría después del tratamiento con trimetazidina. (Belardinelli, 2008)

En un meta-análisis publicado en 2011 que evaluó la eficacia de trimetazidina en insuficiencia cardíaca, se identificaron 17 ensayos con datos de 955 pacientes mediante la búsqueda en la literatura. El tratamiento con trimetazidina se asoció con una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con IC isquémica y con IC no isquémica. Con el tratamiento con trimetazidina, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo se redujo significativamente y se mejoró la clasificación de la New York Heart al igual que la duración del ejercicio. Más importante aún, la trimetazidina tuvo un efecto protector significativo para la mortalidad por todas las causas. (Dengfeng Gao, 2011)

En 2015, se llevó a cabo un meta-análisis que incluyó 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados, que evaluó la eficacia de añadir trimetazidina al tratamiento farmacológico sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, demostrando que trimetazidina parece eficaz en reducir la mortalidad por todas las causas y aumentar la supervivencia libre de eventos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Dada su capacidad para mejorar el remodelado ventricular, ralentizar la progresión de la insuficiencia cardíaca y mejorar el pronóstico, por tanto, trimetazidina podría ser un complemento eficaz y útil del arsenal actual para el tratamiento de pacientes con IC. (Grajek S, 2015)

En 2017 se realizó el estudio prospectivo observacional durante 6 meses que comparó la eficacia y seguridad de la trimetazidina anti-isquémica en pacientes con angina de pecho estable y diabetes tipo 2, la terapia basada en trimetazidina fue eficaz en la enfermedad arterial coronaria estable, con mejoras significativas desde el inicio en: número de ataques

de angina / semana, gravedad de la angina (clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense), capacidad de ejercicio e isquemia miocárdica inducida por el ejercicio. (Zsófia Meiszterics, 2017)

En 2018 se realizó el estudio CHOICE-2, un estudio observacional prospectivo, abierto, multicéntrico, ruso de 6 meses de duración que evaluó el efecto de agregar 35mg de trimetazidina de liberación modificada dos veces al día; La adición de TMZ condujo a una disminución significativa en la frecuencia de los ataques de angina y en el uso de nitratos de acción corta en todos los grupos. En pacientes con angina diagnosticada recientemente (duración de PA <1 año), el número medio de ataques de angina por semana disminuyó significativamente y en aquellos con enfermedad avanzada (duración de PA > 9 años). La distancia a pie sin angina también mejoró significativamente. La adición de TMZ también mejoró el bienestar del paciente. Los resultados se obtuvieron rápidamente (en 2 semanas), se mantuvieron durante 6 meses y se obtuvieron en todos los grupos de pacientes independientemente de la duración de la angina. (Gleser M e. a., 2018)

En el ONECAPS, un estudio observacional multicéntrico, prospectivo, no intervencionista de 3 meses realizado en 2018, se evaluó el efecto prolongado de la trimetazidina en pacientes con angina estable crónica. El efecto prolongado de la trimetazidina reduce significativamente el número y la gravedad de la angina semanal incluso a corto plazo. Además del efecto antiisquémico directo de la trimetazidina, estos efectos beneficiosos pueden explicarse por la dosificación una vez al día de la formulación de liberación prolongada y una mejor adherencia. (Tomcsányi J, 2018)

En 2019 se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional, multicéntrico, de 3 meses de duración que evaluó la efectividad de Trimetazidina (TMZ) 80mg al día en pacientes con angina estable, con síntomas persistentes a pesar del tratamiento. Se compararon dos

situaciones clínicas: pacientes que iniciaron el tratamiento con TMZ 80 mg una vez al día (grupo de inicio) y pacientes que fueron tratados previamente con TMZ 20 mg tres veces al día (tres veces al día) o TMZ 35 mg MR dos veces al día (dos veces al día) y cambiaron a TMZ 80 mg. (grupo de interruptores). Se evaluaron el número de ataques de angina, el consumo de nitrato de acción corta (SAN), la actividad diaria autoinformada por el paciente, la clase de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS), la adherencia a la terapia antianginosa, la eficacia general y la tolerabilidad. Se concluyó que TMZ 80 mg una vez al día, en asociación con otra terapia antianginosa, redujo eficazmente los ataques de angina y el consumo de SAN y mejoró la actividad física y la adherencia a la terapia antianginosa tanto en pacientes que iniciaron el tratamiento con TMZ como en aquellos que cambiaron de una formulación BID o TID. (Gleser M e. a., 2019)

En Nicaragua solamente se ha realizado un estudio en pacientes con síndrome coronario crónico el cual se realizó en 2019 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Victoria Mota Jinotega y Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, fue un estudio descriptivo de corte transversal, que comparó el abordaje terapéutico de los pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos ambulatoriamente, concluyendo que los grupos farmacológicos más usados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en menor proporción los antagonistas del receptor de angiotensina II y betabloqueadores. (Aguirre, 2020)

Actualmente en Nicaragua ningún estudio ha evaluado el uso de trimetazidina en pacientes con síndrome coronario crónico añadido como terapia complementaria.

Justificación

La actualización de 2016 Heart Disease and Stroke Statistics de la American Heart Association (AHA) informa que 15.5 millones de adultos (6.2% de la población adulta) en los Estados Unidos tienen enfermedad de las arterias coronarias (EAC), incluidos 7.6 millones (2.8%) con infarto de miocardio y 8.2 millones (3.3 %) con angina de pecho.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en América latina, y se estima que el número de las muertes en la región atribuibles a ECV aumentarán en más del 60% entre 2000 y 2020, en comparación con un aumento de solo el 5% en el mundo desarrollado. Este mayor riesgo es consecuencia de la demografía, la economía y la sociedad, cambios observados en América latina en los últimos años.

En Nicaragua actualmente no existe un estudio que evalúe el uso de trimetazidina en pacientes con síndrome coronario crónico, por lo que a través de esta investigación queremos evidenciar el beneficio de añadir trimetazidina en estos pacientes, que además tienen múltiples comorbilidades como la enfermedad renal crónica que representa una casuística importante de pacientes en nuestro país, tomando en cuenta que a nivel internacional ningún estudio ha evaluado su uso en enfermedad renal crónica.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de trimetazidina como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico, atendidos en la consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España en el período de 01 de noviembre 2020- 30 de noviembre 2021

Hipótesis

La adición de Trimetazidina como terapia complementaria a la estrategia de primera línea en pacientes con síndrome coronario crónico resulta ser eficaz y seguro.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de trimetazidina como terapia complementaria en pacientes con síndrome coronario crónico, atendidos en la consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España en el período de 01 de noviembre 2020- 30 de noviembre 2021

Objetivos Específicos.

1. Describir las características Sociodemográficas de los pacientes con síndrome coronario crónico.
2. Mencionar las comorbilidades de los pacientes con síndrome coronario crónico.
3. Describir la terapia farmacológica basal utilizada en pacientes con síndrome coronario crónico ya sea como monoterapia o terapia combinada.
4. Identificar los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y de la prueba de esfuerzo basales de los pacientes con síndrome coronario crónico.
5. Evaluar la respuesta clínica, ecocardiográfica y en la prueba de esfuerzo de los pacientes con síndrome coronario crónico a los que se añadió trimetazidina como terapia complementaria.
6. Analizar los resultados adversos que presentaron los pacientes con síndrome coronario crónico a los que se le añadió trimetazidina como terapia complementaria.

Marco teórico

La enfermedad coronaria (EC) es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica obstructiva o no obstructiva en las arterias epicárdicas. Este proceso se puede modificar mediante cambios en el estilo de vida, tratamientos farmacológicos e intervenciones invasivas, cuyo objetivo es la estabilización o regresión de la enfermedad. La enfermedad puede presentar periodos largos de estabilidad, pero también se puede desestabilizar en cualquier momento, típicamente debido a un evento aterotrombótico agudo causado por la rotura o la erosión de la placa. No obstante, esta enfermedad es crónica y generalmente progresiva, y por lo tanto grave, incluso durante periodos aparentemente silentes. Debido a su naturaleza dinámica, la EC tiene distintas presentaciones clínicas que se pueden categorizar como síndromes coronarios agudos (SCA) o síndromes coronarios crónicos (SCC). (The Task Force, 2020)

Los contextos clínicos más frecuentes en pacientes con SCC sospechada o establecida son: a) pacientes con sospecha de EC y síntomas «estables» de angina o disnea; b) pacientes con un nuevo episodio de insuficiencia cardíaca (IC) o disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y sospecha de EC; c) pacientes sintomáticos o asintomáticos con síntomas estables menos de 1 año tras un SCA o pacientes sometidos recientemente a revascularización; d) pacientes sintomáticos o asintomáticos más de 1 año después del diagnóstico inicial o la revascularización; e) pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular; y f) sujetos asintomáticos en los que se detecta una EC durante el cribado. (The Task Force, 2020)

Según las estadísticas de la OMS, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en todo el mundo, y no se espera que esto cambie en un futuro próximo. Además de su impacto en las estadísticas de mortalidad, los ataques de angina que ocurren

en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable (SCAD) también interfieren con la actividad diaria de los pacientes y eventualmente conducen a un deterioro de la calidad de vida (QoL). Los pacientes con angina de pecho estable experimentan cambios de vida y el dolor, o simplemente el miedo al dolor, puede hacer que el paciente esté físicamente inactivo. (Zsófia Meiszterics, 2017)

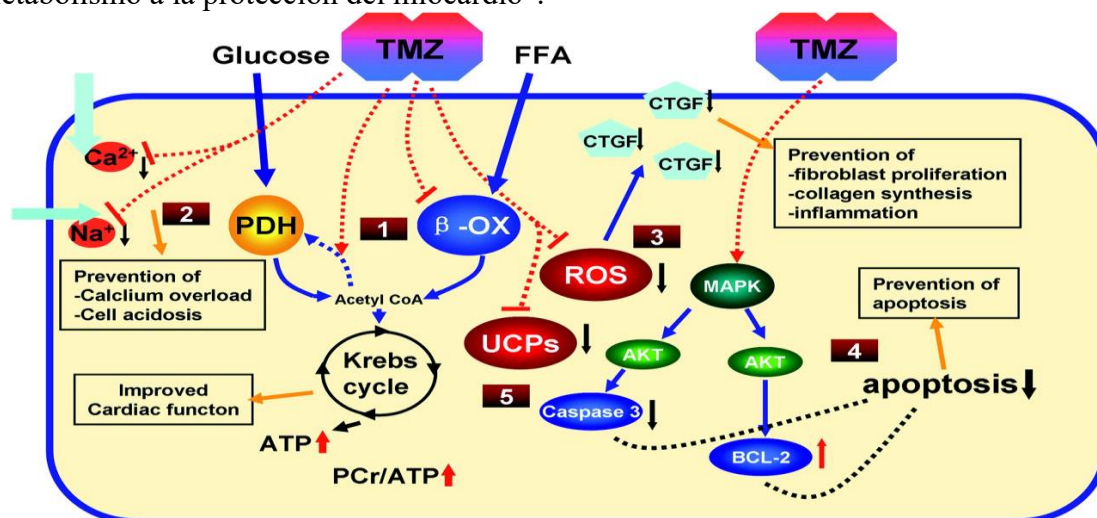
Los bloqueadores betaadrenérgicos o los bloqueadores de los canales de calcio se recomiendan como primera línea de tratamiento, aunque, hasta ahora ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado esta estrategia frente a otra alternativa que use inicialmente otros fármacos antiisquémicos o la combinación de un BB y un BCC. Se recomienda que la adición de fármacos antiisquémicos de segunda línea (nitratos de acción prolongada, ranolazina, trimetazidina y, en menor grado, ivabradina) pueden ser beneficiosos combinados con un BB o un BCC como tratamiento de primera línea, mientras que no hay datos sobre el nicorandil. No obstante, hay que señalar que los estudios incluidos usaron criterios de valoración primaria sobre el uso de nitratos, la frecuencia de la angina, el tiempo hasta la angina o hasta la depresión del segmento ST y el tiempo total de ejercicio, pero ningún estudio o metanálisis ha evaluado con suficiente potencia los efectos en la morbimortalidad de la combinación de un BB o un BCC con un fármaco antiisquémico de segunda línea. Sea cual fuere la estrategia inicial, la respuesta al tratamiento antianginoso se debe reevaluar 2-4 semanas después de la instauración del tratamiento. (The Task Force, 2020)

En la fisiología normal del corazón, más del 60% de la energía metabólica para el trabajo cardíaco proviene de la beta oxidación de ácidos grasos. El cinco por ciento es del recambio metabólico de los ácidos lácticos y aproximadamente 35% de glucólisis. Esto es muy diferente de músculos esqueléticos donde se genera la mayor parte de la energía por glucólisis. (Kantor PF, 2015)

La mejora del estado metabólico de la producción de energía del corazón será la mejor idea para mejorar función del corazón en absoluto. El apoyo metabólico es una idea que ha existido durante algunas décadas, pero en las últimas tres décadas se introdujo la terapia metabólica para mejorar el estado metabólico general del corazón. Uno de los fármacos metabólicos más utilizados es la Trimetazidina. (Suljic U, 2018)

La trimetazidina, un derivado de la piperazina utilizado como agente antianginoso, inhibe selectivamente la actividad de la 3-cetoacil coenzima A tiolasa de cadena larga (la última enzima involucrada en la β -oxidación). La trimetazidina puede afectar el uso del sustrato del miocardio al inhibir la fosforilación oxidativa y cambiar la producción de energía de los ácidos grasos libres (FFA) a la oxidación de la glucosa. También puede contribuir a la preservación de los niveles intracelulares de fosfocreatina y ATP, reducir la sobrecarga de calcio y la lesión inducida por radicales libres, inhibir la apoptosis celular y mejorar la función endotelial. (Park KH, 2015) Más recientemente, se ha sugerido que la trimetazidina inhibe la fibrosis cardíaca a través de una vía del factor de crecimiento del tejido conectivo de especies de oxígeno reactivas a NADPH oxidasa. (Liu X, 2016)(Figura 1)

Figura 1. Posibles mecanismos de los efectos beneficiosos de la trimetazidina. “Del Metabolismo a la protección del miocardio”.



Características sociodemográficas

En el registro CLARIFY que incluyó a 33 248 participantes de 41 países, La mayoría de los participantes eran hombres (81% en España y 79% en el resto de la muestra) y la edad media era de 65 años en la muestra española y de 66 años en la muestra restante. El porcentaje de fumadores actuales fue menor en España que en el resto de países de Europa occidental, y el porcentaje de exfumadores fue mayor en España. En la muestra española, el 78% de los pacientes tenía dislipidemia, el 68% hipertensión, el 34% diabetes mellitus (DM) y el 13% enfermedad arterial periférica. Las mayores diferencias entre España y el resto de países de Europa occidental se encuentran en la prevalencia de DM (34% vs 25%, $P < 0,0001$). Los tratamientos más habituales en la muestra española fueron los hipolipemiantes (96%), la aspirina (89%) y los betabloqueantes (74%). La mayor diferencia entre España y el resto de países de Europa occidental radica en la mayor frecuencia de tratamientos específicos como ivabradina, antidiabéticos, nitratos de acción prolongada e inhibidores de la bomba de protones en la cohorte española. (Zamorano JL, 2014)

En el estudio ODA, La proporción de pacientes con angina de clase II fue mayor en el grupo de inicio (57,6 frente a 52,3% en el grupo de cambio), mientras que la proporción de aquellos con angina de clase III fue mayor en el grupo de cambio (30,0 frente a 26,0% en el grupo de cambio de grupo). Con respecto a la historia clínica, una mayor proporción de pacientes en el grupo de cambio tenía IM previo (32,8 frente a 27,1% en el grupo de inicio), intervención coronaria percutánea / injerto de derivación de arteria coronaria (39,1 frente a 17,1% en el grupo de inicio), y diabetes mellitus (22,0 frente a 19,7% en el grupo de inicio). Los pacientes del grupo de inicio tenían una PAS basal promedio más alta ($142,0 \pm 16,2$ mmHg frente a $139,9 \pm 15,7$ mmHg en el grupo de cambio). Los medicamentos de

referencia fueron similares en ambos grupos, con la excepción de las estatinas (65,8% de los pacientes en el grupo de inicio frente a 74,0% en el grupo de cambio). (Gleser M e. a., 2019)

Síntomas clínicos

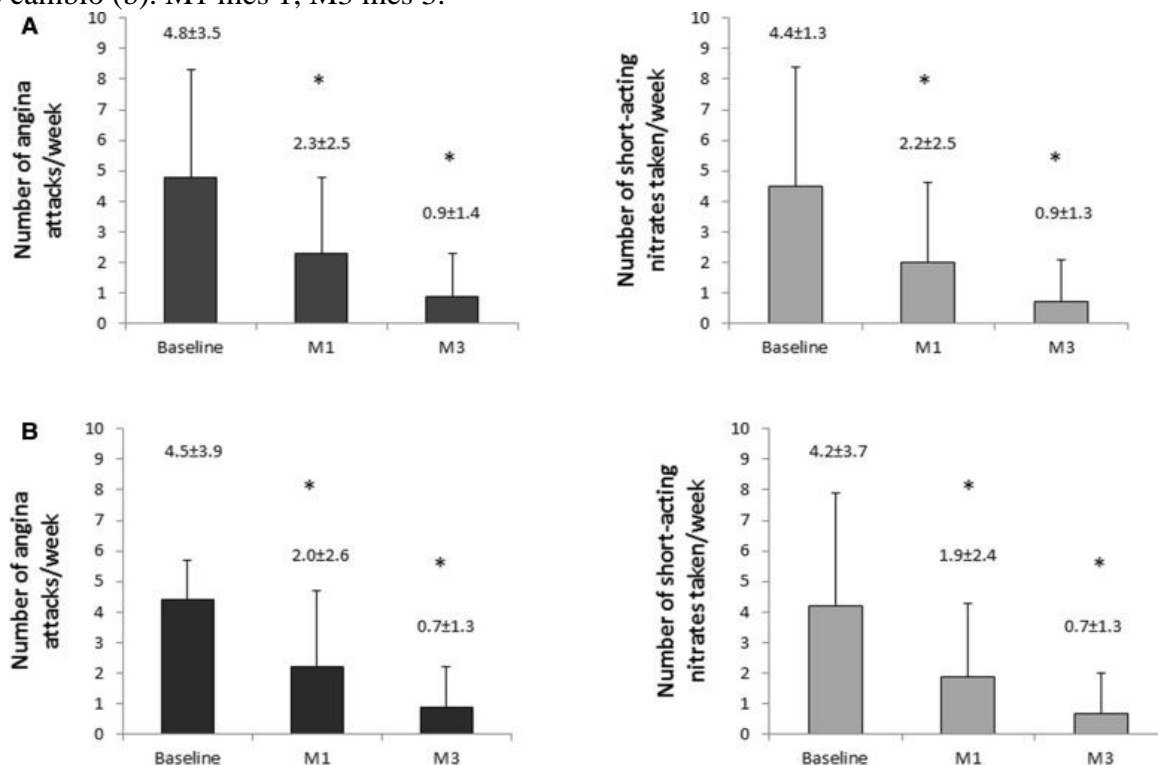
Se demostró que la trimetazidina reduce en aproximadamente un 40% el número medio de ataques de angina semanales en comparación con el placebo [-1,44 (IC del 95%: -2,10 a -0,79)]. Este hallazgo fue apoyado por los hallazgos complementarios de que la trimetazidina redujo el consumo semanal de tabletas de nitroglicerina [-1.47 (IC del 95%: -2.20 a -0.73)] y aumentó el tiempo de ejercicio hasta la depresión del segmento ST de 1 mm [0.32 (95% CI: 0,15-0,48)]. Estos modestos beneficios fueron evidentes independientemente de si la trimetazidina se administró como monoterapia o combinada con otro agente antianginoso. (Csaba A. Dézsi, 2016)

Durante el tratamiento con trimetazidina, la frecuencia semanal de los síntomas de angina mostró reducciones significativas en la visita dos (mes 3) en comparación con el valor inicial, y hubo una tendencia hacia reducciones adicionales durante los 6 meses de tratamiento ($p < 0,05$). La gravedad de las quejas de angina, la puntuación media de CCSC y el consumo de nitrato de acción corta mostraron una mejoría significativa y clínicamente significativa durante el curso de tratamiento de 6 meses con trimetazidina ($p < 0,05$). (Csaba A. Dézsi, 2016)

En el estudio ODA el tratamiento con TMZ, ya sea en el grupo de inicio o de cambio, condujo a una disminución significativa en la frecuencia de ataque de angina semanal de 4.8 ± 3.5 al inicio del estudio a 2.3 ± 2.5 en M1 ($P < 0.001$) y a 0.9 ± 1.4 en M3 ($P < 0,001$) en el grupo de iniciación (Fig. 2a), y de $4,4 \pm 1,3$ al inicio a $2,2 \pm 2,5$ en M1 ($P < 0,001$) y a $0,9 \pm$

1,3 en M3 ($P < 0,001$) en el grupo de cambio (Fig. 2b), sin diferencia intergrupar. (Gleser M e. a., 2019)

Figura 2. Cambios en el número medio semanal de ataques de angina y en el número medio de nitratos de acción corta tomados por semana en el grupo de inicio (a) y en el grupo de cambio (b). M1 mes 1, M3 mes 3.

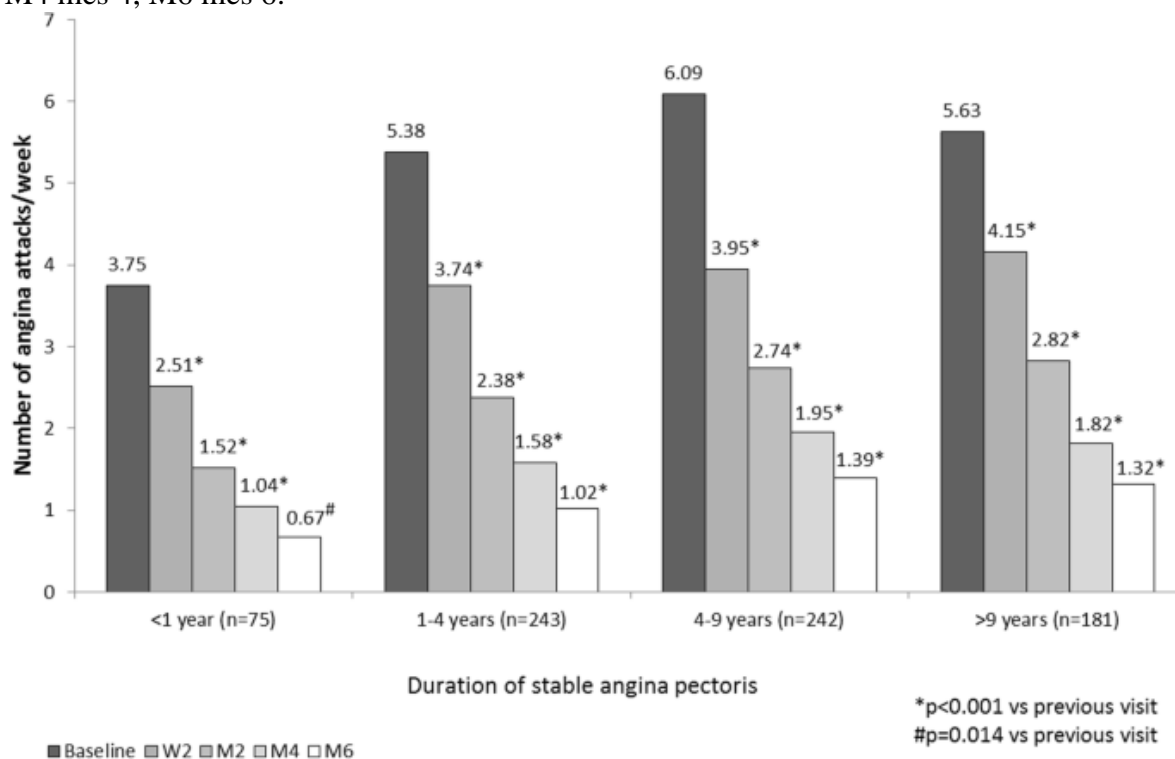


El consumo promedio de SAN por semana disminuyó de 4.5 ± 3.9 al inicio del estudio a 2.0 ± 2.6 en M1 ($P < 0.001$) y a 0.7 ± 1.3 en M3 ($P < 0.001$) en el grupo de iniciación (Fig. 1a), y de 4.2 ± 3.7 al inicio del estudio a 1.9 ± 2.4 en M1 ($P < 0.001$) y a 0.7 ± 1.3 en M3 ($P < 0.001$) en el grupo de cambio (Fig. 2b), sin diferencia intergrupar. (Gleser M e. a., 2019)

En el estudio CHOICE-2, en los cuatro grupos de pacientes, el tratamiento adicional con TMZ MR 35 mg dos veces al día dio lugar a una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la media de los ataques de angina semanales en todos los grupos y en todas las

visitas durante la duración del estudio, con una reducción significativa observada ya después 2 semanas de tratamiento (fig 3). El número medio de ataques de angina por semana disminuyó entre el inicio y la visita M6 de $3,75 \pm 4,63$ a $0,67 \pm 1,51$ en pacientes con angina de pecho de <1 año y de $5,63 \pm 5,24$ a $1,32 \pm 2,07$ en pacientes con enfermedad más avanzada en el grupo 4. (Gleser M e. a., 2018)

Figura 3. Cambios en la media de ataques de angina semanales. W2 semana 2, M2 mes 2, M4 mes 4, M6 mes 6.



Clasificación NYHA

Para los siete informes que contienen datos sobre la clasificación de la NYHA, la terapia con trimetazidina resultó en una mejora significativa en la clasificación de la NYHA en comparación con placebo (DMP $-0,41$; IC del 95%: $-0,51$ a $-0,31$; $p < 0,01$). (Dengfeng Gao, 2011)

Trimetazidina versus placebo

En los estudios de monoterapia, una de las variables objetivo fue el número de angina por semana después del tratamiento. La monoterapia con trimetazidina resultó en un promedio de 1,93 menos episodios de angina por semana (IC del 95%: 2,75 a 1,12) con la monoterapia con trimetazidina ($p < 0,0001$). (Viktor NL, 2020)

Trimetazidina añadida a la terapia estándar en estudios de combinación (angina de pecho estable) versus placebo) el cambio en el recuento semanal de angina, complementado por estudios más recientes, es equivalente al estudio Cochrane. Después de la terapia combinada con trimetazidina, en comparación con placebo, los pacientes experimentaron un promedio de 2,05 (IC del 95%: 2,69 a 1,44; $p < 0,0001$) menos angina por semana. En comparación con el valor inicial, los pacientes tratados con trimetazidina tenían un promedio de 2.08 menos angina por semana (IC del 95%: 2.85-1.30; $p < 0,0001$). (Viktor NL, 2020)

Examinamos el efecto de diferentes dosis.

Debido a que la trimetazidina ha sido aprobada para el tratamiento adyuvante de la angina de pecho estable, solo se ha realizado el análisis de estudios combinados y de automonitorización, ya que la monoterapia no es aplicable en la práctica clínica actual. No se observaron diferencias en la angina de pecho entre las tres dosis de tratamiento (3×20 mg, 2×35 mg, 1×80 mg) (IC del 95%: $-4,53$; $- 2,91$, $p = 0,5700$). (Viktor NL, 2020)

Trimetazidina versus placebo

En estudios de monoterapia y combinación - además de los estudios más recientes, el otro criterio de valoración fue el uso de una dosis semanal de nitroglicerina sublingual que se ajustó después del tratamiento. Nuestro resultado en este caso también es equivalente a la investigación Cochrane. Después de la monoterapia con trimetazidina versus placebo, los pacientes tuvieron un aumento medio de 1,44 (IC del 95%: 2,61-0,27; $p = 0,0156$) y una dosis

de 1,70 (IC 95%: 2,27-1,13; $p < 0.001$) de nitroglicerina en comparación con placebo después de la terapia combinada consumida semanalmente. (Viktor NL, 2020)

Efecto del tratamiento con trimetazidina sobre la presión arterial y la frecuencia del pulso

Durante 6 meses de tratamiento con trimetazidina, se demostraron reducciones clínicamente menores, pero estadísticamente significativas, de la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia del pulso en comparación con los valores basales ($p < 0,05$). (Zsófia Meiszterics, 2017)

Función cardíaca

En la insuficiencia cardíaca, la función contráctil cardíaca disminuye en gran medida y el corazón no puede bombear suficiente sangre hacia la arteria, lo que provoca isquemia e hipoxia, obstrucción por reflujo venoso, disnea, edema y cianosis de las extremidades. La carga de la insuficiencia cardíaca ha aumentado a aproximadamente 23 millones de personas. La incidencia de insuficiencia cardíaca para todas las edades es del 2% al 3% (del 3% al 4% para las personas mayores de 45 años y del 10% para las personas mayores de 70 años) (Vasan, 2018)

Una variedad de estímulos externos puede promover el desarrollo de insuficiencia cardíaca, incluida la isquemia / hipoxia, la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. Se producen una serie de cambios compensatorios en cardiomiocitos y no cardiomiocitos cuando el tejido miocárdico está expuesto a estrés. La mayoría de los cardiomiocitos adultos son células diferenciadas terminalmente y poseen una capacidad de proliferación muy limitada, mientras que los no cardiomiocitos (fibroblastos, células endoteliales, células

inflamatorias y células del músculo liso vascular) conservan la capacidad de proliferar. Por lo tanto, los cardiomiocitos solo pueden adaptarse a los cambios externos a través de la hipertrofia miocárdica y el remodelado metabólico, mientras que otros no cardiomiocitos, incluidos los fibroblastos, proliferan en respuesta al estrés externo, lo que lleva a cambios estructurales en el corazón. (Zhu, 2020)

La apoptosis de los cardiomiocitos es un factor clave que determina la transformación de la compensación a la descompensación. En un modelo de insuficiencia cardíaca inducida por microembolización de arterias coronarias, la trimetazidina previno significativamente la apoptosis de cardiomiocitos. Además, de forma similar a la N-acetilcisteína (NAC), la trimetazidina sola redujo significativamente los niveles séricos de malondialdehído (MDA), el área de infarto y la actividad apoptótica inducida por isquemia-reperfusión, en comparación con las observadas en el grupo de solución salina. Otros estudios han confirmado que la trimetazidina antagoniza la apoptosis miocárdica al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la expresión de la forma reducida de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa 2. El microARN también participa en el efecto antiapoptótico de la trimetazidina, y se sabe que miR-21 está regulado positivamente por la trimetazidina. Después de apuntar a PTEN, miR-21 activa la vía de señalización PI3K-Akt e inhibe la expresión de Bax / Bcl-2 y caspasa-3, bloqueando así la apoptosis de cardiomiocitos. (Hongyang Shu, 2021).

Cambios en el metabolismo del miocardio

La energía requerida por el tejido miocárdico proviene principalmente de la oxidación aeróbica de ácidos grasos, complementada con glucosa, cuerpos cetónicos, aminoácidos y ácido láctico (Jansen, 2017). Aunque los ácidos grasos sirven como el principal sustrato metabólico, la eficiencia de oxidación aeróbica de la glucosa es mucho mayor y la glucosa

puede maximizar la producción de ATP a través del proceso de oxidación aeróbica. Por ejemplo, 1 mol de oxidación de ácidos grasos de 16 carbonos requiere 46 moles de átomos de oxígeno y produce 105 moles de ATP, mientras que la oxidación de 1 mol de moléculas de glucosa requiere solo 12 moles de átomos de oxígeno, lo que produce 31 moles de ATP. Estudios previos han demostrado que el contenido de ATP miocárdico disminuye entre un 30% y un 40% durante la insuficiencia cardíaca (Fukushima, 2015).

Para mantener un suministro de energía adecuado, el sustrato para el metabolismo energético cambia gradualmente de ácidos grasos a glucosa. Además, se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia cardíaca grave, como la miocardiopatía dilatada avanzada, muestran una menor expresión de enzimas metabólicas relacionadas con la oxidación aeróbica de ácidos grasos (acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga y acil-CoA deshidrogenasa de cadena media). También se ha demostrado que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) disminuyen significativamente durante la insuficiencia cardíaca, lo que resulta en una disminución en la utilización de ácidos grasos del miocardio; en paralelo, se incrementó la expresión del transportador de glucosa tipo I y se incrementó la tasa de utilización de la glucosa. La conversión del sustrato metabólico energético es beneficiosa para mejorar la eficiencia del metabolismo energético del miocardio y aliviar los síntomas de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la glucólisis de la glucosa es más evidente durante la insuficiencia cardíaca que durante la oxidación aeróbica, lo que da como resultado una acumulación excesiva de protones y ácido láctico en los cardiomiocitos. (Hongyang Shu, 2021)

Los iones de hidrógeno se intercambian aún más con iones de calcio extracelulares a través de los canales de sodio-calcio, lo que conduce a una sobrecarga de sodio y calcio intracelulares. Por tanto, la mayor parte de la glucosa adquirida por los cardiomiocitos no se

utiliza de forma eficaz; esto no solo reduce la eficiencia del metabolismo energético, sino que también conduce a una sobrecarga de calcio. La sobrecarga de calcio puede provocar estrés en el retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial, lo que puede agravar aún más la lesión miocárdica. (Hongyang Shu, 2021)

La cardiopatía isquémica es una causa importante de insuficiencia cardíaca, y los estudios clínicos también han demostrado que la trimetazidina tiene un efecto protector significativo contra la insuficiencia cardíaca isquémica crónica. Un metanálisis (que incluyó 17 ensayos clínicos, 955 pacientes) mostró que la trimetazidina aumentó drásticamente la fracción de eyección de los pacientes con insuficiencia cardíaca (diferencia de medias ponderada [DMP], 7,49%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,26 a 8,71; $p < 0,01$). Además, el análisis de subgrupos mostró que la trimetazidina también tuvo un efecto positivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica (DMP, 7,37%; IC del 95%, 6,05 a 8,70; $p < 0,01$). (Hongyang Shu, 2021)

Estudios clínicos anteriores han demostrado que el tiempo de tratamiento con trimetazidina varía de 1 a 48 meses. La mejora del valor de la fracción de eyección (FE) del corazón no es obvia en el tratamiento a corto plazo (≤ 6 meses). Un estudio anterior de 19 pacientes con insuficiencia cardíaca con valores de FE inferiores al 40% que recibieron trimetazidina durante 1 mes no mostró diferencias significativas en la función cardíaca en comparación con el grupo de placebo. (Hongyang Shu, 2021)

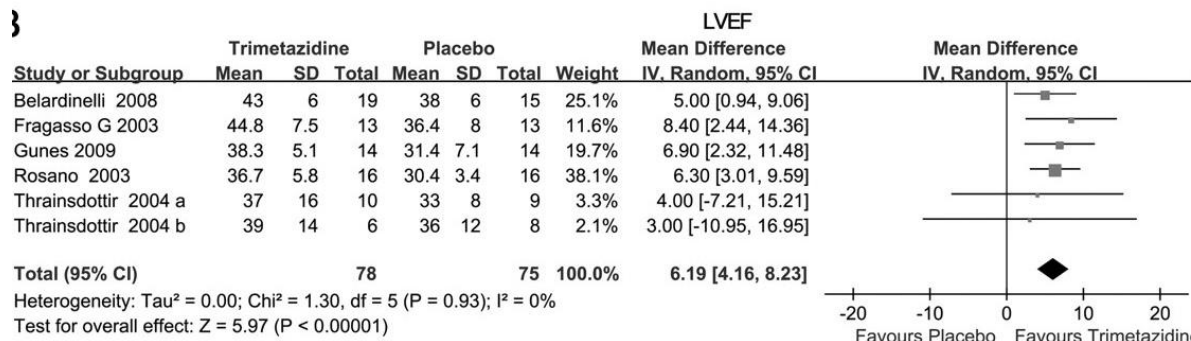
A diferencia del tratamiento a corto plazo, se ha demostrado que la trimetazidina mejora la función cardíaca en el tratamiento crónico durante más de 1 año. En un ensayo de 55 personas con insuficiencia cardíaca con un valor de FE inferior al 45%, el grupo de trimetazidina mostró una mejora significativa en el valor de FE en comparación con el grupo de placebo (trimetazidina frente a placebo, $43\% \pm 10\%$ frente a $34\% \pm 7\%$) después de recibir

trimetazidina 60 mg al día durante 13 meses. Además, el grupo de trimetazidina mostró una mayor mejora en el valor de FE (trimetazidina frente a placebo, $42\% \pm -11\%$ frente a $36\% \pm -6\%$) cuando el tiempo de seguimiento se extendió a 36 meses. Además, en un estudio de Di Napoli et al., El efecto de la trimetazidina fue más significativo (trimetazidina frente a placebo, $\sim 40\%$ frente a $\sim 30\%$) que, en el grupo de placebo, que tenía valores de FE más bajos ($<35\%$). y mayor tiempo de tratamiento (48 meses); Estos hallazgos indican que cuanto mayor es el tiempo de tratamiento con trimetazidina, más significativa es la mejora de la función cardíaca. (Hongyang Shu, 2021)

En un meta-análisis, entre los 16 informes que proporcionaron datos sobre la FEVI, la FEVI fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con trimetazidina (DMP 7,49%; IC del 95%: 6,26 a 8,71; $p < 0,01$). El análisis de subgrupos reveló trimetazidina asociada con una mejora significativa en la FEVI para pacientes con IC tanto isquémica (DMP 7,37%; IC del 95% 6,05 a 8,70; $p < 0,01$) como no isquémica (DMP 8,72%; IC del 95% 5,51 a 11,92; $p < 0,01$). Para el subgrupo de pacientes con diabetes con IC isquémica, la FEVI se elevó de forma similar en respuesta al tratamiento con trimetazidina (DMP 6,19%; IC del 95%: 4,16 a 8,23; $p < 0,01$). La respuesta de la FEVI a la trimetazidina todavía fue pronunciada en estudios en los que se utilizaron tratamientos estándar para la IC (uso concomitante de inhibidores de la ECA / bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y bloqueadores β) (DMP 7,14%; IC del 95%: 5,99 a 8,30; $p < 0,01$). En los ensayos que incluyeron pacientes de la clasificación IV de la NYHA, se encontró una mejoría más profunda en la FEVI (DMP 10,87%; IC del 95%: 9,39 a 12,35; $p < 0,01$). También se analizó el efecto del intervalo de seguimiento sobre el resultado. Después de excluir los ensayos que duraron menos de 3 meses, se observó una mejora profunda en la FEVI (DMP 8,12%; IC del

95%: 6,68 a 9,55; $p < 0,01$). Además, renovamos el análisis según la calidad metodológica (excluyendo puntuaciones inferiores a tres). Todavía hubo una mejoría significativa en la FEVI con trimetazidina en comparación con el control con placebo (DMP 7,52%; IC del 95%: 6,22 a 8,82; $p < 0,01$). (Dengfeng Gao, 2011)(Figura 4)

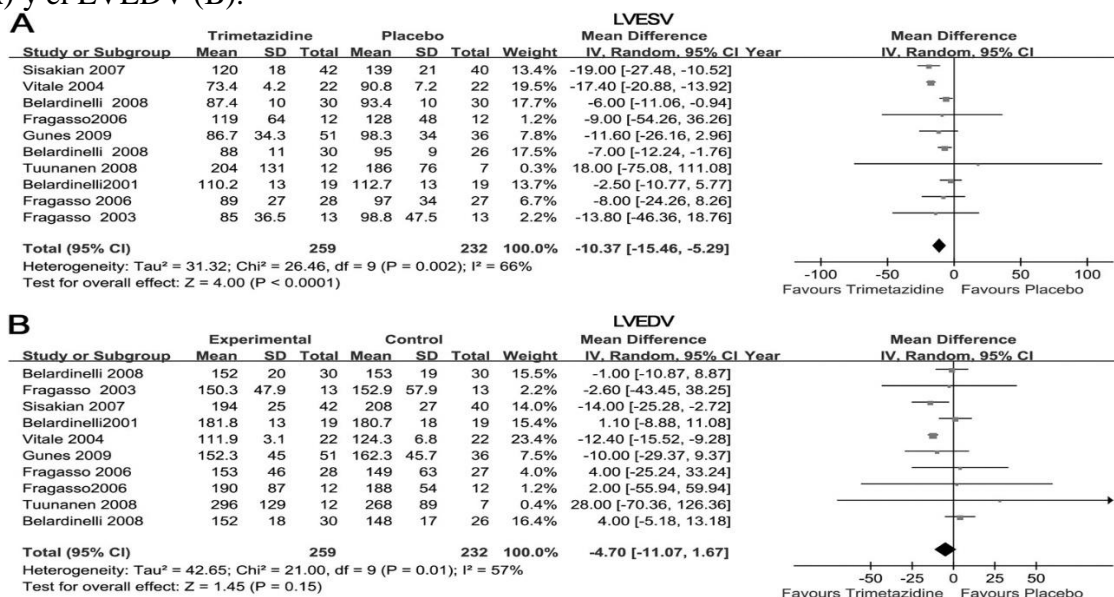
Figura 4. Diagrama de bosques del meta-análisis de medias ponderadas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de pacientes que recibieron trimetazidina.



Volumen telesistólico ventricular izquierdo (LVESV) y volumen telediastólico ventricular izquierdo (LVEDV).

El LVESV fue significativamente menor en los pacientes que recibieron terapia con trimetazidina que el tratamiento con placebo (DMP $-10,37$ ml; IC del 95%: $-15,46$ a $-5,29$; $p < 0,01$). LVEDV no se redujo significativamente en respuesta al tratamiento con trimetazidina (DMP $-4,70$ ml; IC del 95%: $-11,07$ a $1,67$; $p = 0,15$). (Dengfeng Gao, 2011)(Figura 5)

Figura 5. Diagrama de bosques de las diferencias de medias ponderadas para el LVESV (A) y el LVEDV (B).



Contractilidad Miocárdica

Los resultados de una investigación que evaluó el efecto de trimetazidina sobre la perfusión miocárdica demostraron que trimetazidina mejora la función sistólica del VI y la capacidad funcional en pacientes diabéticos con miocardiopatía isquémica. Ambas mejoras no fueron acompañadas de importantes cambios en la perfusión miocárdica evaluados con gated SPECT imagenología, mientras que la contractilidad mejoró en pacientes recibir trimetazidina. Estos beneficios fueron más evidentes en pacientes con defectos de perfusión reversibles más graves en evaluación inicial, lo que sugiere que la isquemia miocárdica crónica es un requisito para los efectos de TMZ en la sistólica del VI actuación. (Dengfeng Gao, 2011)

Prueba de Esfuerzo.

El análisis primario de pacientes aleatorizados a recibir terapia anti-isquémica estándar vs terapia anti-isquémica + trimetazidina, indicó que la terapia adicional con TMZ fue más eficaz que la terapia estándar sola al mejorar significativamente la duración total del ejercicio (DTE) en pacientes con CI (DMP: 37,35, IC del 95%: 25.58–49.13, $p < 0,00001$). Entre estos pacientes, los participantes con CI sola mostraron una mejora en el DTE con una DMP de 34,43 (IC del 95%: 16,87–51,98, $p < 0,001$), y los pacientes con ICC mostraron una mejoría en DTE con una DMP de 50,01 (IC del 95%: 44,77–55,25, $p < 0,001$). (Liu X, 2016)

El análisis de subgrupos de diabetes mostró que TMZ aumentó significativamente el DTE en participantes no diabéticos (DMP: 35,05, IC del 95%: 23,16–46,95, $p < 0,001$), pero no en los participantes diabéticos (DMP: 40,36, IC del 95%: –18,76– 99,48, $p = 0,18$). (Liu, 2016)

Sin embargo, la prueba de diferencias de subgrupos en DTE mostró que no se observó diferencia en DTE entre pacientes diabéticos y no diabéticos ($p = 0,86$). Análisis de subgrupos de DTE por duración del tratamiento sugirió mayores mejoras (DMP: 49,94, IC del 95%: 44,69 55,19, $p < 0,00001$) con períodos de intervención superiores a 6 meses. Sin embargo, el análisis de subgrupos basado en la duración del tratamiento mostró que pacientes tratados dentro de los 3 meses y después 6 meses no experimentaron estadísticamente diferencia significativa en DTE. (Liu X, 2016)

Efectos adversos

Los estudios farmacológicos clínicos sugieren que, aunque ocasionalmente se pueden encontrar reacciones adversas comunes de la trimetazidina, como malestar gastrointestinal, náuseas y vómitos, y raras veces se notifica trombocitopenia, agranulocitosis y disfunción hepática, estas reacciones adversas tienden a desaparecer después de la abstinencia. En el pasado, existía la preocupación de que la trimetazidina pudiera estar relacionada con el síndrome similar al Parkinson. En 2004 se publicó por primera vez un informe de que ocho pacientes desarrollaron la enfermedad de Parkinson mientras tomaban trimetazidina. Luego, en los años siguientes se reportaron varios casos de enfermedad de Parkinson inducida por trimetazidina. Sin embargo, todos estos casos de enfermedad de Parkinson informados fueron estudios basados en una pequeña serie de pacientes e informes de casos. Un ensayo publicado recientemente que se centró en la eficacia y seguridad de la trimetazidina después de una intervención coronaria percutánea (ATPCI), que reclutó a 6.007 pacientes con una mediana de seguimiento de 47,5 meses, mostró que la aparición de síntomas neurológicos como la enfermedad de Parkinson o el parkinsonismo inducido por fármacos era similar en los brazos de placebo y trimetazidina, lo que proporcionó fuertes evidencias de que la trimetazidina no tenía asociación con esos síntomas neurológicos. Además, este rastro también mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en trombocitopenia, agranulocitosis, trastornos hepáticos, etc. entre los grupos de tratamiento. Por lo tanto, la trimetazidina es relativamente segura incluso con prescripción a largo plazo. (Ferrari, 2020)

Diseño Metodológico

Área de Estudio:

Nuevo Hospital Monte España, ubicado en el Distrito I de la capital de Nicaragua, Managua

Tipo de Estudio:

Este es un estudio Cuasi-experimental, subtipo antes/después. Longitudinal y abierto.

El diagnóstico, el tratamiento y la inclusión fueron decididos únicamente por los médicos de acuerdo con el mérito médico y la necesidad del tratamiento con TMZ 35 mg dos veces al día.

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron seguidos durante 6 meses (cuatro visitas en total: estado basal, mes 2, mes 4 y mes 6). En cada visita se registraron las características clínicas y el examen físico, mediante la aplicación de un cuestionario de recolección de datos.

A los pacientes se les asignó una clase de la sociedad cardiovascular canadiense (CCS) y clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

Se realizó prueba de Ecocardiografía Transtorácica y prueba de esfuerzo al inicio y al finalizar el estudio.

Universo - Muestra:

Nuestro Universo está conformado por todos los pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en nuestra unidad.

Nuestra muestra es el 100% de los pacientes con cardiopatía isquémica que cumple con los criterios de inclusión y no cumple criterios de exclusión.

Tipo de Muestreo:

No Probabilístico por conveniencia.

Medicamentos utilizados durante el período de observación

Después de la inclusión en el estudio, los pacientes recibieron 35 mg de trimetazidina dos veces al día, además de la medicación antianginosa de primera línea establecida según las pautas mundiales de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el año 2020. Después de la visita final, los pacientes continuaron recibiendo medicación de acuerdo con las pautas profesionales.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva: media y desviación estándar (DE) para las variables contínuas de distribución normal, mediante el programa analítico SPSS, versión 25.

Para las variables cualitativas y cuantitativas que tienen pocos valores posibles, calculamos las incidencias absolutas y relativas de cada valor posible. Comparamos las variables cuantitativas antes y después del tratamiento dentro de la misma población o grupo utilizando la prueba t de Student para muestras pareadas con distribución normal y la prueba de Wilcoxon para variables con distribución no normal; utilizaremos la prueba de la χ^2 para los parámetros cualitativos. Todas las pruebas serán de dos caras con un nivel de significancia de 0.05.

Criterios de Inclusión

Hombres y mujeres > 18 años de edad que otorgaron su consentimiento informado,

Antecedentes de angina estable \geq 3 meses documentada por isquemia de miocardio confirmada por electrocardiograma y / o infarto de miocardio previo,

Revascularización o estenosis coronaria > 50%, evaluada mediante angiografía coronaria o Angiotomografía coronaria.

Tratado por síndrome coronario crónico en el último mes.

Comorbilidades crónicas compensadas.

Criterios de exclusión

Hospitalización en los últimos 3 meses por síndrome coronario agudo (infarto o angina inestable);

Comorbilidades crónicas descompensadas.

Embarazo o lactancia;

Cirugía de revascularización coronaria programada para los próximos 6 meses;

Cumplimiento deficiente del tratamiento conocido;

Intolerancia o contraindicaciones a Trimetazidina.

Pacientes que presentan una condición física que no permita realizar la prueba de esfuerzo.

Uso de otro fármaco metabólico para el manejo de la angina

Consideraciones éticas

En cuanto a los aspectos éticos, se siguieron los principios de la declaración de Helsinki y las guías de la organización mundial de la salud (OMS) para la realización de estudios biomédicos. El estudio se realizó con previa autorización del paciente, autoridades hospitalarias y del servicio de Cardiología del hospital. Se garantizó la privacidad y confidencialidad de los pacientes, se suprimió el nombre de los pacientes en la base de datos utilizada, asignándoles un código para su identificación. La información obtenida será única y exclusivamente con fines de investigación

Enumeración de Variables

Edad

Género

Procedencia

Índice de masa corporal

Factores de riesgo y Comorbilidades

Parámetros Clínicos.

Ataques de angina/semana

Frecuencia cardíaca, (LPM)

Clasificación de angina de la sociedad Cardiovascular Canadiense.

Clasificación de la disnea de la New York Heart Association.

Medicamentos antiisquémicos basales.

Tiempo de descenso del segmento ST >1mm

Duración de la prueba de esfuerzo (Minutos)

Trabajo total, (equivalentes metabólicos)

Doble producto FC X PAS en reposo

Doble producto en máximo ejercicio

Descenso máximo del ST.

Hallazgos ecocardiográficos

Matriz de Operacionalización de las Variables

Objetivo general: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de trimetazidina como terapia complementaria temprana en síndrome coronario crónico, de pacientes atendidos en la consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España en el período de 01 de noviembre 2020- 30 de noviembre 2021

Objetivo específico #1. Describir las características Sociodemográficas de los pacientes con síndrome coronario crónico.

| Variable conceptual | Subvariable o dimensiones | Variable operativa o indicador | Técnicas de recolección de datos o información | Tipo de variables estadísticas | Categoría estadística |
|-----------------------------------|---------------------------|--|--|--------------------------------|--|
| Características sociodemográficas | Edad | Tiempo cronológico de vida medido en años de una persona desde el nacimiento hasta el momento del evento | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cuantitativa (Escala continua) | Expresada en media, desviación estándar y edad agrupada < 40 años 40-49 años 50-59 años 60-69 años >70 años |
| | Sexo | Combinación de rasgos genéticos típicos que determinan el fenotipo de un individuo en masculino y femenino | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa nominal | Expresado en número y porcentaje Masculino Femenino |
| | Procedencia | Lugar habitual de habitación. | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa nominal politómica | Ciudad o municipio de procedencia actual expresado en número y porcentaje |
| | Índice de masa corporal | Índice utilizado para clasificar el estado nutricional realizado mediante la fórmula (kg/m ²) | | Cuantitativa, escala nominal | Expresada en media (desviación estándar) |

| | | | | | |
|--|------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Objetivo 2. Mencionar las comorbilidades de los pacientes con síndrome coronario crónico. | | | | | |
| Historial médico y comorbilidades | Comorbilidades | Dos o más trastornos que ocurren en una persona | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa, nominal, politómica | Expresada en número y porcentaje |
| | Hábitos tóxicos | Consumo frecuente de una sustancia dañina para la salud | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa, nominal, politómica | Expresada en número y porcentaje |
| Objetivo 3. Describir la terapia farmacológica basal utilizada en pacientes con síndrome coronario crónico ya sea como monoterapia o terapia combinada. | | | | | |
| Terapia farmacológica basal | Monoterapia | Tratamiento a base de un solo medicamento | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa, nominal | Expresada en número y porcentaje |
| | Terapia combinada | Combinación de dos o más fármacos para tratar una enfermedad | Fuente directa (Ficha de recolección de datos) | Cualitativa, nominal | Expresada en número y porcentaje |
| Objetivo 4. Identificar los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y de la prueba de esfuerzo basales de los pacientes con síndrome coronario crónico. | | | | | |
| Hallazgos clínicos, ecocardiográficos y prueba de esfuerzo | Características clínicas | Número de episodios de angina por semana Clase funcional de la angina según la CCS Número de dosis de nitroglicerina por semana Clase funcional de la disnea según NYHA Frecuencia cardíaca Presión arterial | Fuente directa (ficha de recolección de datos) | Cuantitativa, nominal | Expresado en media, desviación estándar y proporción |
| | Ecocardiograma transtorácico | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo Volumen telesistólico | Ecocardiógrafo Philips HD11 | Cuantitativa, escala nominal | Expresado en media, desviación estándar, |

| | | | | | |
|---|--|--|---|---------------------------------|---|
| | Prueba de esfuerzo | Volumen telediastólico Duración de la prueba de esfuerzo (min) Tiempo hasta el descenso del ST > 1mm (min) Trabajo total (METS) Doble producto en reposo Doble producto en máximo ejercicio | Equipo CardioStress™ Mediante el software especial StressWin | Cuantitativa, escala nominal | Expresado en media, desviación estándar |
| Objetivo # 6. Analizar los resultados adversos que presentaron los pacientes con síndrome coronario crónico a los que se le añadió trimetazidina como terapia complementaria temprana. | | | | | |
| Reacciones adversas | Reacción medicamentosa al uso de trimetazidina | Respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco | Fuente directa (ficha de recolección de datos) | Cualitativa nominal, politómica | Expresado en número, porcentajes |

Resultados

Características generales

Entre el 01 de noviembre de 2020 y 20 de noviembre de 2021, 110 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario crónico acuden a seguimiento a consulta externa de cardiología del Nuevo Hospital Monte España, de los cuales 54 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión y se consideraron para el seguimiento del estudio, 56 pacientes fueron excluidos debido a que ya estaban tomando por más de un año el fármaco del estudio. Respecto a las características basales de los sujetos incluidos en el estudio, la media de edad fue de 55.8 años (DE ± 7.2), en cuanto a la distribución por sexo, el 53.7% eran hombres y 46.3% mujeres, en general una población en obesidad con media de IMC de 34.4 kg/m² (DE ± 7.26), los sujetos fueron originarios de Managua en el 59.2%, seguidos de Masaya en el 20.3%, Tipitapa (9.2%).

En cuanto a la historia médica y factores de riesgo el 33.3% de los pacientes tenía historia de infarto de miocardio que requirió intervención coronaria percutánea más implante de stents. De las comorbilidades la de mayor prevalencia fue la obesidad (96%), seguido de hipertensión arterial (64.8%), diabetes tipo 2 (57.4%), dislipidemia (41%), angina inestable (33%), prediabetes (31%), enfermedad renal crónica (24%).

En relación a la terapia antianginosa de base de los pacientes el 24.1% de los pacientes están manejados con monoterapia y el 75.9% con terapia combinada. De los sujetos del grupo de monoterapia el 84.6% recibió betabloqueadores y el 15.4% bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos.

En cuanto a la clasificación clínica de la angina según la clasificación de la sociedad canadiense de cardiología el 53.6% se presentó en clase III, y el 46.4% como clase II, el número de ataques de angina por semana se presentó con una media de 5.6 ($DE\pm 2.5$) episodios, recibiendo nitratos de acción corta como terapia de rescate en una media de 5.5 dosis por semana ($DE\pm 1.32$). La clase funcional de la disnea según la New York Heart Association (NYHA) el 50% se encontraba en clase funcional III.

En cuanto a las características basales de la prueba de esfuerzo (PE) realizada mediante protocolo BRUCE, el 100% de los pacientes incluidos lograron una prueba de esfuerzo máxima, solo una prueba de esfuerzo resultó positiva para isquemia según criterios electrocardiográficos. La media de duración de la PE fue de 08:28 ($DE\pm 0.4$) minutos, con un tiempo para el descenso del ST para la prueba positiva fue de 7: 10 minutos del inicio de la prueba, siendo el descenso del ST de 2.1mm, el doble producto en máximo ejercicio fue de 20,506 ($DE\pm 2,313$), y en reposo fue de 13,804 ($DE\pm 2,006$).

En relación a los hallazgos ecocardiográficos basales, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), obtuvo una media de 54.8 ($DE\pm 10$), sin embargo 9 de los 54 pacientes tenían una FEVI menor 50%. La media del Diámetro diastólico del VI fue de 5.24 cm ($DE\pm 0.7$), y del diámetro sistólico del VI fue de 3.46 cm ($DE\pm 1.03$), del volumen telesistólico fue de 105.5ml ($DE\pm 54.1$), y el volumen telediastólico fue de 46.28ml ($DE\pm 33.49$).

Resultados de eficacia

El tratamiento con trimetazidina, condujo a una disminución significativa en la frecuencia de ataques de angina semanales, de 5.6 ± 2.5 al inicio, a 4.1 ± 1.3 al mes 2, a 0.18 ± 0.39 al mes 4 y a 0.04 ± 0.2 al mes 6 ($P= 0.003$). El consumo promedio de nitratos de acción corta por semana disminuyó de 3.55 ± 2.87 al inicio, a 2.19 ± 1.46 al mes 2, a 0.03 ± 0.17 al mes 4, y a 0 ± 0 al mes 6 ($P=0.003$).

Durante los 6 meses de seguimiento se observó un mejor control de las cifras de presión arterial, este efecto se observó a partir del segundo mes de tratamiento y se mantuvo durante todo el período de estudio, este mismo efecto se observó en cuanto al control de la frecuencia cardíaca.

En los pacientes en los cuales se inició trimetazidina se asoció a un aumento de la FEVI de 54.8 ± 10.86 , al inicio del tratamiento, hasta 59.9 ± 8.03 a los 6 meses de tratamiento ($P= 0.004$), así misma mejoría en la contractilidad miocárdica.

En la prueba de ergometría la duración de la prueba en los pacientes al inicio de la evaluación fue de $08:29 \pm 0.04$ min y aumentó a $12:13 \pm 0.06$ min a los 6 meses de tratamiento ($P<0.01$), el número de MET al inicio fue de 9.37 ± 1.08 y aumentó a 13.1 ± 1.61 al finalizar el período de seguimiento ($P<0.01$).

Resultados de seguridad

Durante el período de seguimiento, los participantes del estudio no reportaron reacciones adversas.

Discusión y Análisis

El síndrome coronario crónico representa una patología de alta prevalencia a nivel mundial, con limitación funcional y disminución en la calidad de vida de los pacientes, el tratamiento con trimetazidina ha demostrado su eficacia en estudios internacionales, mejorando la función cardíaca, así como menor número de ataques de angina, decimos realizar el presente estudio en nuestra unidad, en el cual presentamos un grupo heterogéneo de pacientes.

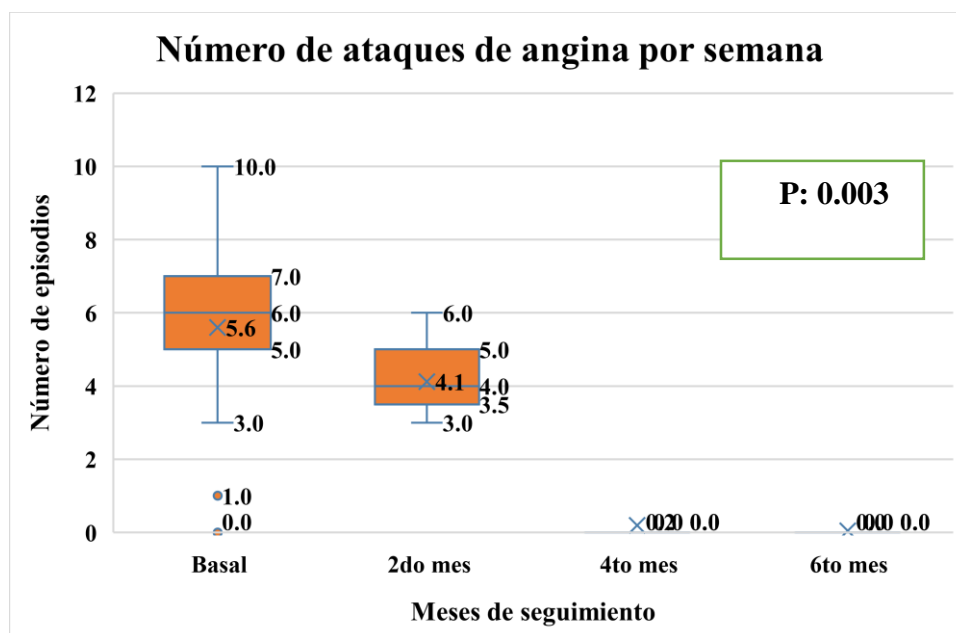
Se estudiaron un total de 54 pacientes, de los cuales el 53.7% de los pacientes corresponden al sexo masculino, lo cual concuerda con los resultados del estudio CLARIFY en el cual se observó un predominio del sexo masculino (81%), sin embargo, las diferencias en nuestro estudio no son muy marcadas, probablemente debido al número limitado de pacientes que lograron entrar en el seguimiento. La edad media fue de 55.8 años, lo que representa una población relativamente joven a diferencia del registro español (CLARIFY), donde la edad media fue de 65 años, llamando la atención que nuestra población presenta afectación desde edades tempranas, lo cual podría tener implicaciones pronósticas, así como disminución en la esperanza de vida.

El 96% de los pacientes eran obesos, 64.8% eran hipertensos y 57.4% diabéticos, es importante mencionar, cómo la obesidad representa un factor predominante en el desarrollo de afectación coronaria, independientemente de si eran diabéticos o hipertensos, estos datos no son reflejados en otros estudios, sin embargo podemos observar que la obesidad representa en la actualidad, una patología crónica capaz de generar complicaciones a diferentes niveles de órganos y sistemas y que debe generarse un plan de actuación para el adecuado manejo de esta enfermedad del siglo XXI. Otro dato importante es que 31% de los pacientes eran

prediabéticos, dando pase a ser un factor de riesgo cardiovascular importante y que además de modificaciones tempranas en el estilo de vida, deben fomentar al médico clínico a la búsqueda de opciones farmacológicas encaminadas a reducción de la alteración en el metabolismo de los carbohidratos. También observamos en nuestro estudio que la enfermedad renal crónica representó un porcentaje importante (24%) de pacientes afectados, lo cual puede ser independiente del desarrollo de diabetes, debido a las complicaciones microvasculares que estos pueden tener a nivel de la circulación coronaria, probablemente relacionado con la hipertensión.

La mayoría de pacientes del estudio estaban bajo el régimen de terapia antianginosa de primera línea combinada, con betabloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio, a diferencia del estudio español, donde el 74% estaban bajo monoterapia con betabloqueadores.

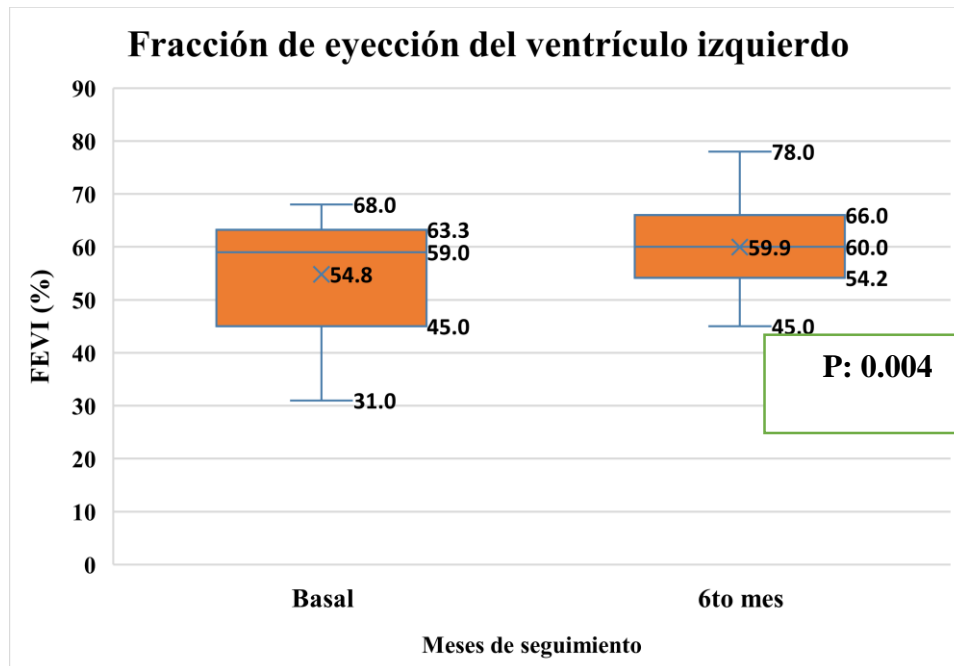
En los pacientes en los que se inició tratamiento con trimetazidina se observó una disminución estadísticamente significativa en el número medio de ataques de angina en relación al inicio del tratamiento (de 5.6 a 0 ataques a la semana en el mes 6 de seguimiento), **(Gráfico #3)** lo cual concuerda con los resultados del estudio de Csaba A. Dézsi, 2016 en el cual la trimetazidina se asoció a una reducción de más del 40% en el número de ataques de angina, lo cual consolida los resultados de su eficacia en la mejoría de los parámetros clínicos, y por tanto en la mejoría de la calidad de vida del paciente, así mismo, el tratamiento condujo a una disminución en la necesidad de dosis media de nitratos como terapia de rescate para la mejoría sintomática del dolor, todo esto correlacionado con los resultados del estudio ODA. Cabe mencionar que la mejoría sintomática del dolor se observó desde el segundo mes de tratamiento.

Gráfico 3. Cambios en el número medio de ataques de angina por semana

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Durante el período de seguimiento de 6 meses, se observó que los pacientes que tomaron trimetazidina tuvieron cifras de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca más baja que al inicio del estudio, tal como lo descrito en el estudio de Zsófia Meiszterics, 2017, en el cual se observó dicha asociación que además fue estadísticamente significativa.

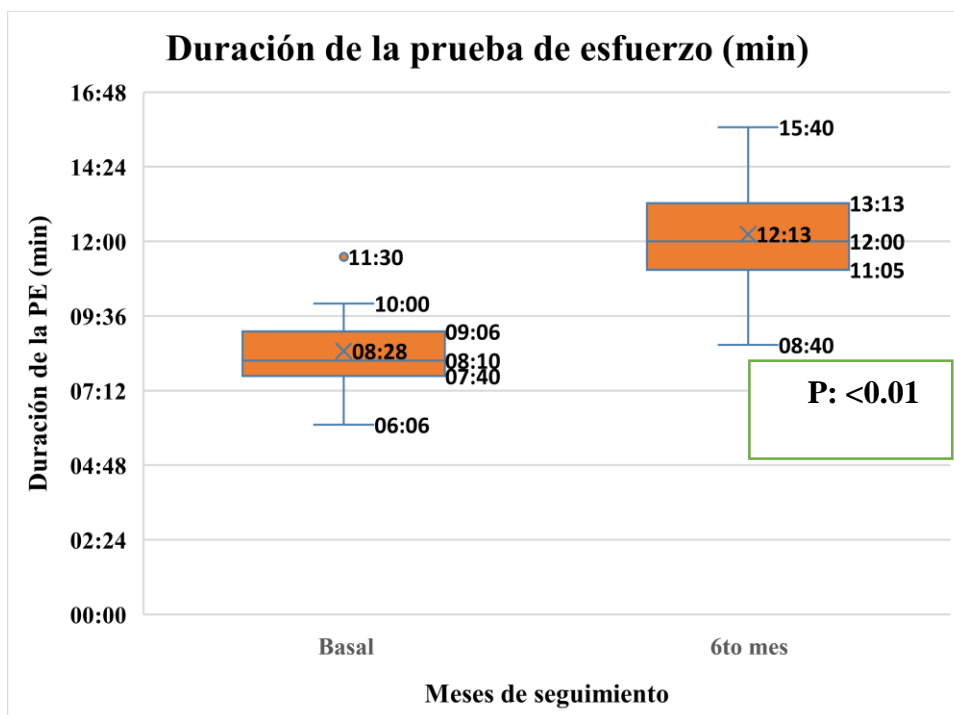
Como resultado de la pérdida de la función contráctil del corazón debido a los episodios de isquemia, en estos pacientes es esperado que la fracción de eyección del VI pueda disminuir. En nuestro estudio la FEVI media fue de 54.8%, sin embargo 9 pacientes tuvieron una FEVI menor de 50%, al finalizar el estudio se observó que el total de pacientes aumentó la FEVI en una media de 5.1%, (**Gráfico #5**), lo cual se correlaciona con los resultados observados en el estudio realizado por Hongyang Shu, 2021, en el cual la trimetazidina produjo un aumento de la FEVI de entre 6 - 8%.

Gráfico 5. Cambios en la Fracción de eyección del VI

Fuente: cuestionario de recolección de datos

A pesar de que la prueba de esfuerzo tiene una sensibilidad y especificidad baja para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, en el presente estudio el objetivo de evaluarla fue para determinar si habría mejoría en cuanto a la capacidad funcional, objetivizado en la duración de la prueba de esfuerzo y el número de equivalentes metabólicos. Los resultados observados evidencian que la duración de la prueba de esfuerzo fue mayor al finalizar el estudio que en la evaluación basal, encontrando un aumento de 03:45 minutos en la duración de la prueba de esfuerzo (**Gráfico #6**), así como un aumento del número de equivalentes metabólicos de 9.37 a 13.1.

Gráfico 6. Cambios en la duración de la Prueba de Esfuerzo en los participantes del estudio.



Fuente: cuestionario de recolección de datos

Es notorio la gran mejoría clínica evidenciada por disminución del número de ataques de angina por semana, así como del consumo semanal de nitratos de acción corta, así también en la mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una mayor duración en la prueba de esfuerzo en los pacientes a los que se le añadió trimetazidina. Por tanto, esto podría representar una estrategia terapéutica del inicio temprano de trimetazidina en pacientes con síndrome coronario crónico ya que se beneficiarían desde el inicio de la enfermedad, además durante el período de estudio no se reportaron reacciones adversas asociada a trimetazidina.

Conclusiones

De este estudio se obtuvieron características clínicas muy importantes en el cual se evidenció que el síndrome coronario crónico afecta a población muy joven, con una media de edad de 55.8 años, predominando el sexo masculino, y una población donde el 96% eran obesos, seguido de hipertensión y diabetes.

La enfermedad renal crónica representó un porcentaje importante de pacientes afectados, incluidos pacientes en enfermedad renal en etapa terminal que recibían terapia de sustitución renal 3 veces por semana.

El tratamiento con trimetazidina se asoció con una disminución estadísticamente significativa en el número medio de ataques de angina por semana, así como del número de dosis de nitratos de acción corta de rescate, otro dato muy importante como resultado exploratorio es que se observó que estos pacientes tuvieron una frecuencia cardíaca más baja y mejores niveles de presión arterial sistólica.

Además, queda en evidencia la mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como en la duración de la prueba de esfuerzo y el número de equivalentes metabólicos.

No se reportaron reacciones adversas durante el período de seguimiento.

El tratamiento con trimetazidina resulta eficaz y seguro en pacientes con síndrome coronario crónico, abriendo la posibilidad de ser considerado una terapia de primera línea antianginosa debido a la afectación microvascular que estos pacientes presentan.

Recomendaciones

Para el Nuevo Hospital Monte España

1. Generar un protocolo de manejo en el cual se establezcan las pautas de manejo del síndrome coronario crónico.
2. Instar a generaciones futuras a la realización de estudios en el cual se puedan cegar los datos, con el objetivo de obtener mejores resultados en cuanto a términos de significancia estadística y disminuir el sesgo.

Médicos Residentes

1. Continuar con la realización de estudios experimentales con el objetivo de comparar trimetazidina con otro fármaco de acción metabólica, para determinar cuál fármaco es superior.

Bibliografía

- Aguirre, F. Z. (2020). Abordaje terapéutico de los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos ambulatoriamente en el servicio de medicina interna del Hospital Antonio Lenín fonseca. *UNAN-Managua*, 1-51.
- Belardinelli. (2008). Effects of Trimetazidine on Myocardial Perfusion and Left Ventricular Systolic Function in Type 2 Diabetic Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Journal Cardiovascular Pharmacology*, 51(6), 611-615.
- Csaba A. Dézsi, C. (2016). Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *American Journal of Therapeutics*, 23(3), 871-879.
- Dengfeng Gao, N. N. (2011). Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *British Medical Journal*, 278-286.
- Ferrari, R. F. (2020). Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 396, 830–838.
- Fukushima, A. M. (2015). Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: from pathways to therapeutic targets. *Curr. Pharmaceut.* , 3654–3664.
- Gleser M, e. a. (2018). *The Effectiveness of Trimetazidine Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris of Various Durations: Results from the CHOICE-2 Study*. (Vol. 35). Adv Ther.
- Gleser M, e. a. (2019). *Effectiveness of Long-acting Trimetazidine in Different Clinical Situations in Patients with Stable Angina Pectoris: Findings from ODA Trial*. (Vol. 8). Cardiol Ther.
- Grajek S, e. a. (2015). *The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure*. (Vol. 131). Cardiology.
- Hongyang Shu, e. a. (2021). Trimetazidine in Heart Failure. *Front. Pharmacol.* , 11:569132.
- Kantor PF, L. A. (2015). 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*(86), 580-8.
- L Rodríguez Padial, C. M. (2005). A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study. *Revista Clínica Española*, 205(2), 57-62.
- Lanas F, e. a. (2013). *Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America. Global Heart*. (2013) (Vol. 8). Global Heart.

- Liu X, G. Y. (2016). Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, 329, 543-50.
- Liu, Y. Z. (2016). Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Springer Medizin Verlag*, 514-522.
- Park KH, P. W. (2015). Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. *American Journal of Cardiology*, 723-7.
- Suljic U, B. P. (2018). The role of metabolic therapy with trimetazidine in effort tolerance in patients with ischemic heart disease. *Med Glas*, 15(2), 109-114.
- The Task Force. (2020). *Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. (Vol. 41). European Heart Journal.
- Tomcsányi J, e. a. (2018). *To investigate the efficacy of long-term trimetazidine in the treatment of stable coronary disease, ONECAPS trial*. *Orv Hetil*. (Vol. 159). Orv Hetil.
- Vasan, R. X. (2018). Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC. Cardiovasc. Imaging* , 1-11.
- Viktor NL, Z. H. (2020). A különféle trimetazidinkészítmények klinikai hatása stabil anginával járó krónikus koszorúér-szindrómában. *Eredeti közlemény*, 1-12.
- Zamorano JL, e. a. (2014). *Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the CLARIFY Registry in Spain*. (Vol. 67). *Rev Esp Cardiol*.
- Zhu, F. M. (2020). Adult cardiomyocyte proliferation: a new insight for myocardial infarction therapy. *J. Cardiovasc. Transl. Res*.
- Zsófia Meiszterics, A. K. (2017). Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 6(8), 649-657.

ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO**Nuevo Hospital Monte España**

Nombre y Apellidos: _____ Edad: _____

Domicilio: _____

N° de Cédula: _____

DECLARO:

He sido informado/a de que voy a formar parte de un Estudio clínico con finalidad investigadora, el propósito del mismo es valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con Trimetazidina como terapia complementaria en síndrome coronario crónico.

Conozco que se me va a administrar Trimetazidina 35mg cada 12 horas para conocer la efectividad de dicho tratamiento.

Comprendo que mi participación en el ensayo es voluntaria y que puedo rechazar mi participación o abandonar en cualquier momento el ensayo sin penalización o pérdida de los beneficios a los que hubiera tenido derecho de otro modo. En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el profesional que me ha explicado me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que he presentado.

Doy mi consentimiento para que antes, durante y con posterioridad al desarrollo del procedimiento puedan realizarse valoraciones clínicas, ecocardiográficas y prueba de esfuerzo con fines exclusivamente científicos.

Firma del paciente o Tutor _____

Firma del médico Tratante: _____

Anexo 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Fecha Calendario | Actividades | Fecha de Cumplimiento |
|-------------------------|---|------------------------------|
| Noviembre de 2020 | Redacción del protocolo | Noviembre de 2020 |
| 27 de Noviembre de 2020 | Entrega del protocolo a docencia del hospital | 27 de Noviembre de 2020 |
| Diciembre de 2020 | Validación del instrumento | Diciembre de 2020 |
| 01 de Diciembre de 2020 | Recolección de la información | Noviembre de 2021 |
| Diciembre de 2021 | Procesamiento de los datos | Diciembre de 2021 |
| Diciembre de 2021 | Elaboración de tablas y gráficos | Enero de 2022 |
| Enero – Febrero 2022 | Elaboración preliminar del informe final | Febrero de 2022 |
| Marzo de 2022 | Defensa de tesis para optar el título de especialista | |

Nuevo Hospital Monte España

Anexo 3. Ficha de Recolección de la información

I. Aspectos Generales

Nº de Ficha: _____

Nombre y Apellido: _____ Nº Visita: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Nº de expediente: _____ Tel: _____

Dirección: _____ índice de masa corporal: _____

II. Factores de Riesgo y comorbilidades.

Diabetes: _____

Prediabetes _____

Hipertensión: _____

ICC: _____

Obesidad: _____

Dislipidemia: _____

Tabaquismo: _____

Enfermedad renal crónica: _____

Infarto de miocardio previo: _____

Antecedente de revascularización: _____

Fibrilación Auricular: _____

Trombosis Venosa: _____

III. Parámetros Clínicos

Clasificación de la Angina según la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS)

| | |
|-----------|--|
| Clase I | |
| Clase II | |
| Clase III | |
| Clase IV | |

Clasificación de la Disnea de la New York Heart Association (NYHA).

| | |
|-----------|--|
| Clase I | |
| Clase II | |
| Clase III | |
| Clase IV | |

Tiempo de Evolución de la Angina:

- Menos de 1 año: _____
- 1 año a < 4 años: _____
- 4 años a 9 años: _____
- > 9 años: _____

Número de Episodios de Angina por Semana: _____

Número de veces por semana que ameritó el uso de nitratos de acción corta para alivio de la angina: _____

Frecuencia Cardíaca: _____

Presión Arterial: _____

IV. Medicamentos del tratamiento de base:

| | |
|---------------------------------------|--|
| Inhibidores de la ECA | |
| ARA II | |
| Betabloqueadores | |
| Bloqueadores de los canales de calcio | |
| Nitratos de acción larga | |
| Ivabradina | |
| Estatinas | |
| Aspirina | |
| Clopidogrel | |
| Diuréticos | |

V. Resultados de la prueba de esfuerzo

| | |
|---|--|
| Protocolo | |
| Tiempo de descenso del ST >1mm (min) | |
| Duración de la prueba de esfuerzo (seg) | |
| Mets | |

| | |
|------------------------------------|--|
| Doble producto en reposo | |
| Doble producto en máximo ejercicio | |
| Descenso máximo del ST (mm) | |

VI. Evaluación Ecocardiográfica

| | |
|------------------------------|--|
| Fracción de Eyección del VI | |
| Diámetro diastólico del VI | |
| Diámetro sistólico del VI | |
| Movilidad segmentaria | |
| Volumen telediastólico final | |
| Diámetro Telesistólico final | |
| | |

VII. Reacciones Adversas.

| | |
|------------------------|-----------------|
| Mareos: _____ | Cefalea: _____ |
| Dolor abdominal: _____ | Diarrea: _____ |
| Dispepsia: _____ | Náuseas: _____ |
| Vómitos: _____ | Erupción: _____ |
| Prurito: _____ | Mareos: _____ |

Anexo 4. Tablas y gráficos

Tabla 1. Características generales de la población

| n: 54 | |
|-------------------------|--------------------|
| | Media (DE) |
| Edad (años) DE | 55.8 (7.2) |
| Sexo (%) | n (%) |
| Hombres | 29 (53.7%) |
| Mujeres | 25 (46.3%) |
| IMC (kg/m2) (DE) | 34.4 (7.26) |
| Procedencia (%) | |
| Managua | 32 (59.2%) |
| Matagalpa | 02 (3.7%) |
| Masaya | 11 (20.3%) |
| Ticuantepe | 02 (3.7%) |
| Tipitapa | 05 (9.2%) |
| Carazo | 02 (3.7%) |

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Tabla 2. Antecedentes patológicos y comorbilidades de los pacientes.

| Historia médica y factores de riesgo (%) | n (%) |
|---|-------------------|
| Infarto previo | 18 (33.3%) |
| Hipertensión Arterial | 35 (64.8%) |
| Diabetes tipo 2 | 31 (57.4%) |
| Obesidad | 52 (96%) |
| Dislipidemia | 22 (41%) |
| Prediábetes | 17 (31%) |
| Fumador activo | 16 (29.6%) |
| Insuficiencia cardíaca | 16 (29.6%) |
| Angina estable | 18 (33%) |
| Enfermedad renal crónica | 13 (24%) |
| KDIGO G2 | 3 (23%) |
| KDIGO G3 | 5 (38.5%) |
| KDIGO G5 | 5 (38.5%) |
| Fibrilación auricular | 4 (7.4%) |

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Tabla 3. Características clínicas basales de los pacientes.

| | |
|---|---------------------|
| Parámetros clínicos | |
| Ataques de angina/semana (DE) | 5.60 (2.5) |
| Número de dosis de nitratos de rescate | 5.5 (1.32) |
| Presión sistólica mmHg (DE) | 134 (11.8) |
| Frecuencia cardíaca lpm (DE) | 78.38 (10.8) |
| Clasificación de angina de la | |
| Canadian Cardiovascular Society (n=54) | |
| Clase I | 0 (0%) |
| Clase II | 25 (46.4%) |
| Clase III | 29 (53.6%) |
| Clase IV | 0 (0%) |
| Clasificación de disnea de la NYHA | |
| (n=16) | |
| Clase I | 0 (0%) |
| Clase II | 08 (50%) |
| Clase III | 08 (50%) |
| Clase IV | 0 (0%) |

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Tabla 4. Terapia antianginosa de primera línea al inicio del estudio.

| Medicación | n (%) |
|--|-------------------|
| Monoterapia | 13 (24.1%) |
| Beta-bloqueadores (BB) | 11 (84.6%) |
| Bloqueadores de los canales de calcio (BCC) | 02 (15.4%) |
| Terapia combinada | 41 (75.9%) |
| BB + BCC | 41 (100%) |

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Tabla 5. Hallazgos de la prueba de esfuerzo al inicio del estudio

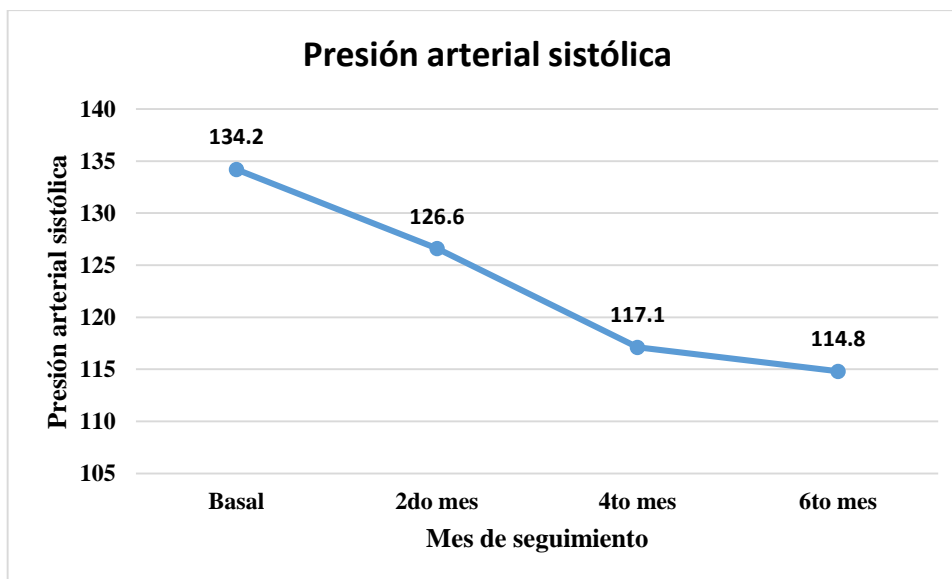
| Parámetros | Resultados Basales |
|--|------------------------|
| Duración de la PE (min) | 08:28 ± 0.4 |
| Tiempo de descenso del ST mayor a 1mm (min) | 7: 10 |
| Descenso máximo del ST (mm) | 2.1 |
| Equivalentes metabólicos (METS) | 9.37 ± 1.08 |
| Doble producto en máximo ejercicio | 20, 506 ± 2,313 |
| Doble producto en reposo | 13,804 ± 2,006 |

Fuente: cuestionario de recolección de datos

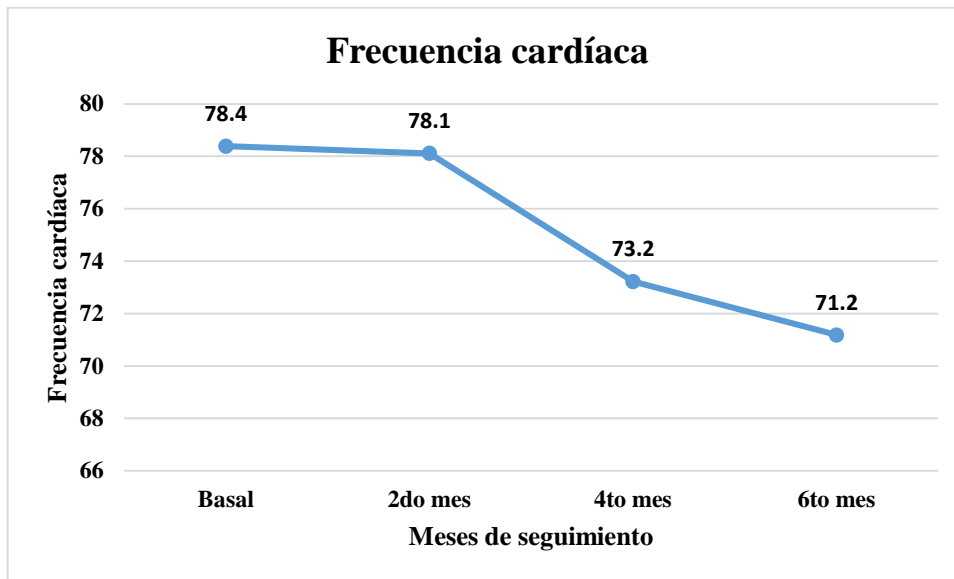
Tabla 6. Hallazgos ecocardiográficos al inicio del estudio

| | |
|--|----------------------|
| FEVI (%) (DE) | 54.8 ± 10 |
| Diámetro diastólico del VI (cm) | 5.24 ± 0.7 |
| Diámetro sistólico del VI (cm) | 3.46 ± 1.2 |
| Volumen telesistólico del VI | 105.5 ± 54.1 |
| Volumen telediastólico VI | 46.28 ± 33.49 |

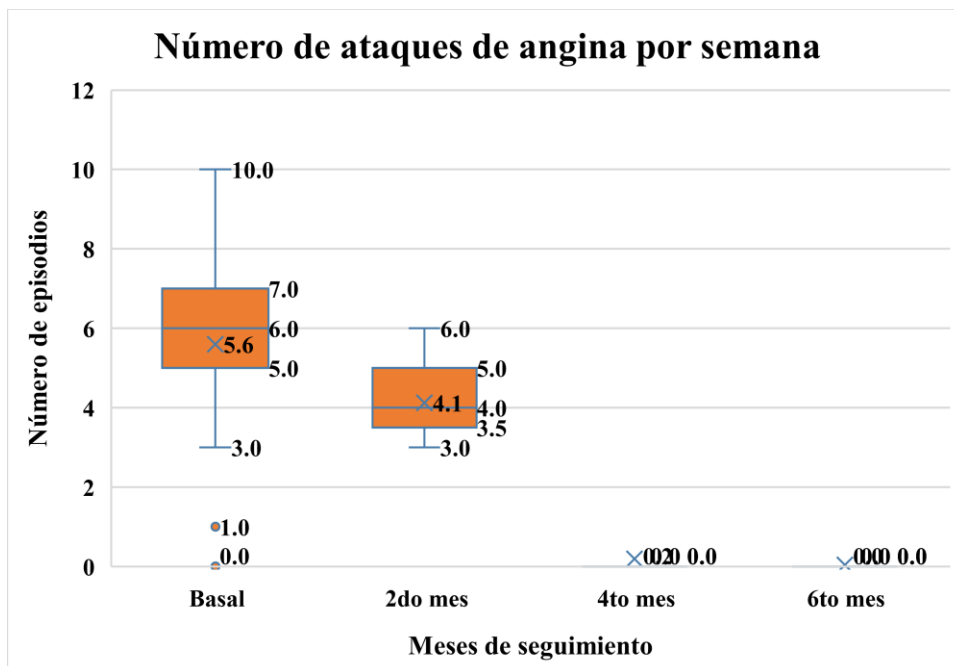
Fuente: cuestionario de recolección de datos

Gráfico 1. Cambios en la presión arterial sistólica

Fuente: cuestionario de recolección de datos

Gráfico 2. Cambios en la frecuencia cardíaca

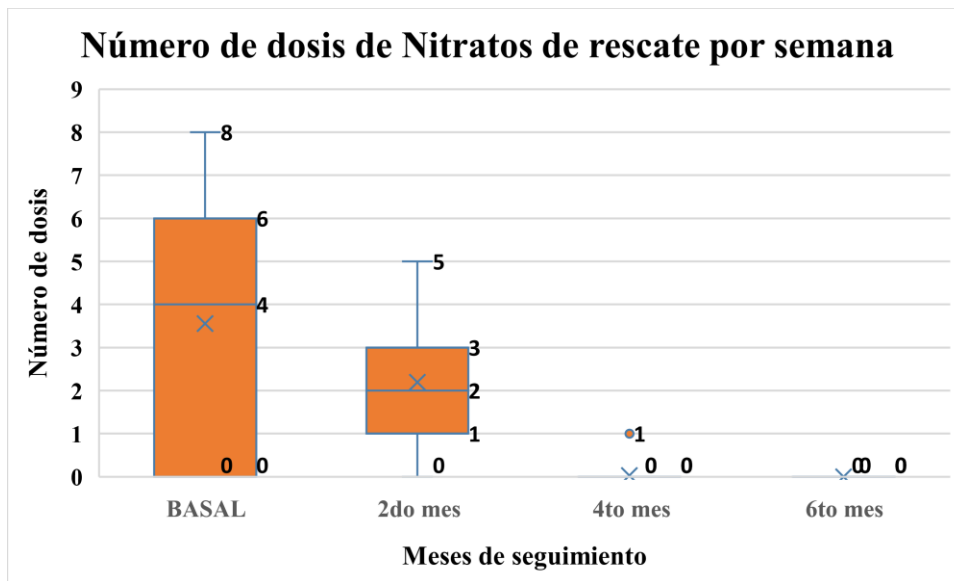
Fuente: cuestionario de recolección de datos

Gráfico 3. Cambios en el número medio de ataques de angina por semana

P: 0.001

Fuente: cuestionario de recolección de datos

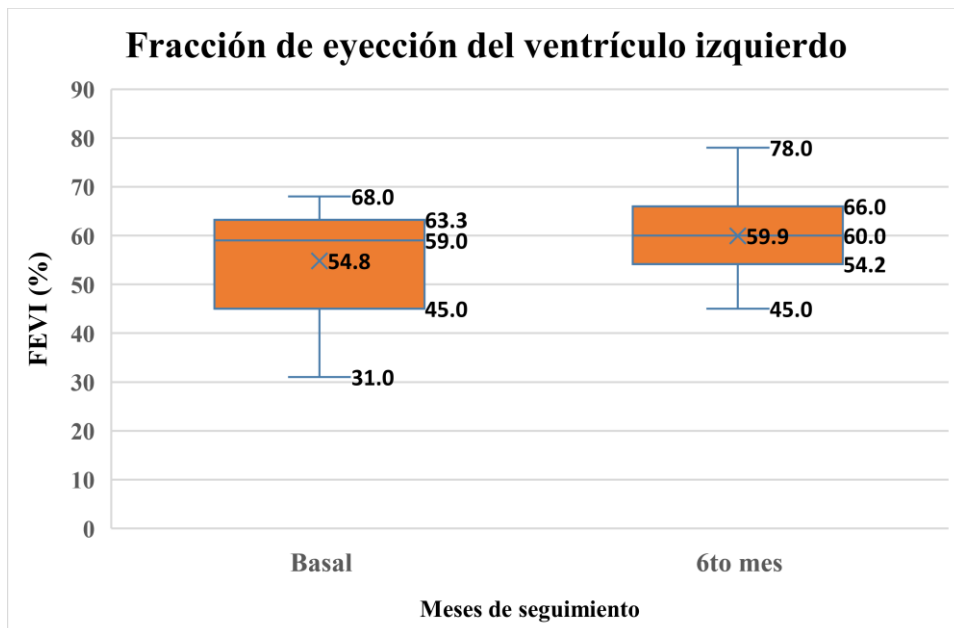
Gráfico 4. Cambio en el número medio de dosis de nitratos de acción corta por semana



P: 0.003

Fuente: cuestionario de recolección de datos

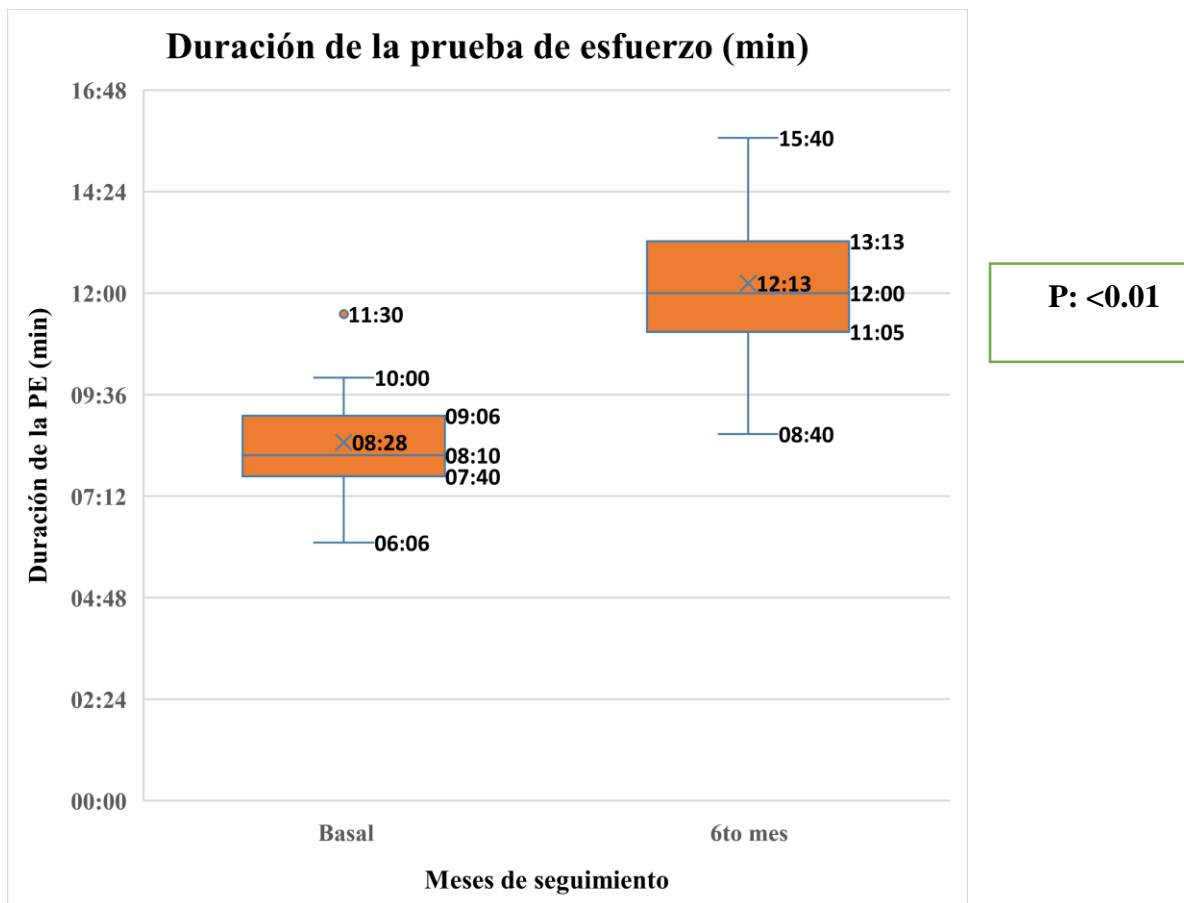
Gráfico 5. Cambios en la Fracción de eyección del VI



P: 0.004

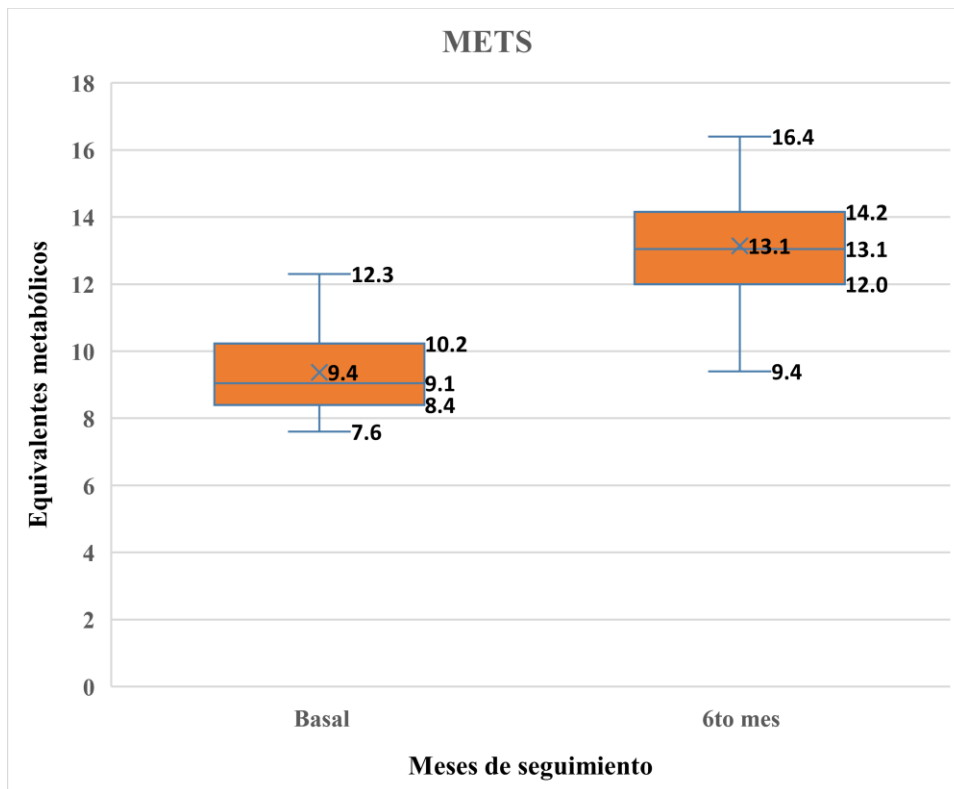
Fuente: cuestionario de recolección de datos

Gráfico 6. Cambios en la duración de la Prueba de Esfuerzo en los participantes del estudio.



Fuente: cuestionario de recolección de datos

Gráfico 7. Cambios en el número de equivalentes metabólicos durante la prueba de Esfuerzo (METS)



P: <0.01

Fuente: cuestionario de recolección de datos

