

MONOGRAFÍAS

Volumen 3, Número 1, Mayo 2015

Papel de la dronedarona en la terapia de la fibrilación auricular: una actualización en 2015

COORDINADOR
Jesús Almendral

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2015 Sociedad Española de Cardiología

**Edita la Sociedad Española de Cardiología
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.U.**

**Av. Josep Tarradellas, 20-30, 08029 Barcelona
Tel. 932 000 711**

**Zurbano, 79, planta 4ª, 28010 Madrid.
Tel. 914 021 212**

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

MONOGRAFÍAS

Volumen 3, Número 1, Mayo 2015

Papel de la dronedarona en la terapia de la fibrilación auricular: una actualización en 2015

Coordinador: *Jesús Almendral*

Sumario

Introducción. La fibrilación auricular: una epidemia de nuestro tiempo	1
<i>Jesús Almendral</i>	
Farmacología y electrofisiología de la dronedarona	6
<i>Juan Tamargo Menéndez y María Tamargo Delpón</i>	
Ensayos clínicos con dronedarona: indicaciones y contraindicaciones	26
<i>José L. Merino</i>	
La dronedarona en relación con los restantes fármacos antiarrítmicos	35
<i>Ignacio Fernández Lozano</i>	
Visión de la dronedarona desde las guías de práctica clínica	43
<i>Nuno Cabanellas y Lluís Mont</i>	
La dronedarona en la realidad clínica: estudios del «mundo real»	52
<i>Ernesto Díaz-Infante y Rocío Cózar-León</i>	

Esta monografía ha sido patrocinada por Sanofi.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Introducción. La fibrilación auricular: una epidemia de nuestro tiempo

Jesús Almendral

Unidad de Electrofisiología Cardíaca y Arritmología Clínica, Grupo HM Hospitales (Hospital Madrid Montepíncipe), Universidad CEU-San Pablo, Madrid, España

■ Introducción

En la presente monografía se trata de ofrecer una revisión actualizada del papel actual de la dronedarona en nuestro arsenal terapéutico para la fibrilación auricular (FA). Por ello, se ofrecen en primera instancia unas pinceladas acerca de los problemas que plantea la FA, su gran prevalencia y esa siempre presente discusión entre controlar el ritmo o solo la frecuencia cardíaca.

Para poder manejar cualquier fármaco, debemos conocer sus propiedades, por lo que a continuación se describe la farmacología y la electrofisiología de la dronedarona. Después se repasa la información clínica derivada de los múltiples ensayos clínicos realizados con este fármaco, proponiendo sus indicaciones y contraindicaciones.

Pero todo fármaco debe mirarse en perspectiva con respecto a otras sustancias también utilizadas en el tratamiento de la enfermedad: por ello se considera la dronedarona en relación con los restantes fármacos antiarrítmicos.

Las guías de práctica clínica son una herramienta insustituible en nuestro quehacer diario, por lo que se da una visión de la dronedarona desde las guías de práctica clínica.

La monografía concluye con una visión de los últimos estudios realizados con este fármaco en los que se muestran resultados obtenidos en la realidad de uso clínico: los llamados «estudios del mundo real».

■ La fibrilación auricular: una epidemia de nuestro tiempo

Es bien conocido que la FA es la arritmia sostenida más frecuente del ser humano. Todos los estudios epidemiológicos son coincidentes en que su prevalencia va aumentando a lo largo de la vida, de manera que es muy rara en personas menores de 40 años, pero a partir de los 80 años la prevalencia se eleva a un 10-20% de la población. En una revisión reciente, se recogen los estudios epidemiológicos realizados al respecto en nuestro país, y se observa que la prevalencia de FA en España de ninguna manera parece inferior a lo publicado en estudios americanos o de otros países europeos¹. En el estudio más numeroso y trasversal realizado en España (estudio OFRECE)², la prevalencia de FA entre personas de más de 40 años ascendía al 4,4%, y el aumento de la prevalencia es muy ostensible a partir de los 60 años. En la figura 1 se sintetizan los datos de prevalencia por décadas de edad, a partir de los estudios mencionados.

Un aspecto llamativo es que se espera que la prevalencia de FA sea cada vez mayor en los próximos años. Varios estudios epidemiológicos, como el del Olmsted County³, así lo atestiguan. Este estudio permitió estimar que la población afecta de FA en Estados Unidos subió de 3,2 a 5,1 millones de habitantes entre 1980 y 2000 y proyecta que en 2050 esta población será de 12,1-15,9 millones de habitantes. Esta elevada prevalencia y este incremento han motivado que se plantee la utilización de la palabra epidemia en relación con esta arritmia⁴.

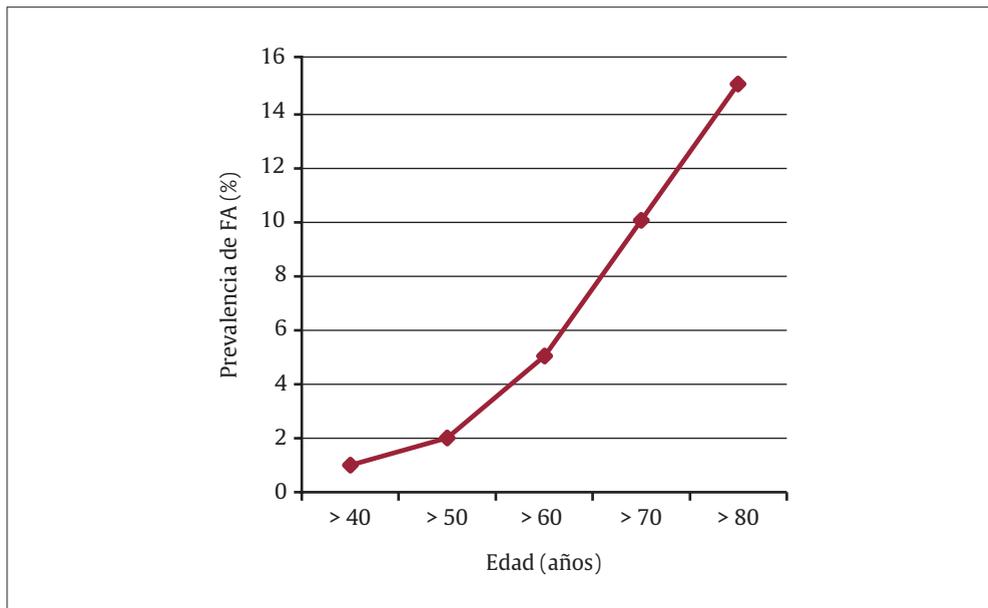


Figura 1 Prevalencia de fibrilación auricular (FA) en España, resumiendo de manera estimativa la prevalencia que se ha publicado en distintos estudios. Modificada con permiso de Pérez-Villacastín et al¹ y Gómez-Doblas et al².

La presencia de FA se asocia a mayor mortalidad, aproximadamente el doble. Aunque subsisten las dudas acerca de en qué medida este incremento es atribuible a la propia FA o a su asociación con diversas cardiopatías, probablemente ambos componentes (la propia FA y las cardiopatías asociadas) tengan influencia propia. Estos efectos deletéreos se explican por múltiples motivos: *a*) riesgo de embolia sistémica: todos los datos epidemiológicos coinciden en que la FA multiplica el riesgo embólico entre 2 y 7 veces⁵; *b*) alteración en la función cardiaca por la pérdida de contracción auricular y alteración en la frecuencia y la regularidad de la contracción ventricular, que pueden llevar a una verdadera taquicardiomiopatía, y *c*) efectos adversos secundarios a la medicación utilizada para disminuir los efectos señalados en los puntos anteriores.

El tratamiento de la FA no es fácil, y los fracasos terapéuticos son frecuentes. Por ello, se han realizado estudios para establecer hasta qué punto un tratamiento encaminado a evitar la FA, es decir, restaurar y mantener el ritmo sinusal (estrategia terapéutica de control de ritmo) es más beneficioso para el paciente que un tratamiento encaminado a evitar solo las consecuencias sintomáticas de la FA por su alteración de la frecuencia cardiaca (estrategia terapéutica de control de frecuencia). El estudio más importante en este contexto (AFFIRM) incluyó a 4.060 pacientes con FA y algún otro factor definido, como: edad > 65 años u «otros factores de riesgo de ictus o muerte» y que, según el «buen juicio» del investigador, fuera probable que la FA fuera recurrente y causara enfermedad o muerte⁶. Como podemos apreciar, los criterios de inclusión no resultan claros. Se incluyó a una población añosa (media de edad, 70 años) y con elevada tasa de enfermedades cardiovasculares: hipertensión arterial (71%), enfermedad coronaria (38%) e insuficiencia cardiaca (23%). Tras un seguimiento medio de 3,5 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total: el 25,9% del grupo asignado aleatoriamente a control de frecuencia y el 26,7% del asignado a control de ritmo. Tampoco las hubo en una variable com-

puesta: muerte, ictus con secuelas, encefalopatía anóxica, sangrado mayor y parada cardiaca. Por la misma época se publicó algún otro estudio con un número de pacientes mucho menor, pero con parecido diseño y similar resultado.

Aún hoy, más de una década después de la publicación de estos estudios, continúa abierto el debate acerca de la interpretación de estos resultados: ¿cómo es posible que un tratamiento encaminado a «eliminar» una enfermedad que aumenta la mortalidad no sea mejor que otro encaminado solo a evitar una de sus consecuencias, la rápida respuesta ventricular?

Varias observaciones pueden contribuir a explicar esta aparente paradoja (tabla 1) y obligan a huir de la interpretación simplista de que «da lo mismo estar en FA que en ritmo sinusal»:

1. La falta de eficacia de los fármacos antiarrítmicos empleados para control de ritmo: debemos recordar que la presencia de tratamientos no farmacológicos es anecdótica en estos estudios, de manera que el tratamiento es farmacológico en casi todos los pacientes y, como es bien conocido, el tratamiento farmacológico es bastante limitado para conseguir el objetivo de mantenimiento de ritmo sinusal. De hecho, solo el 62% de los pacientes estaban en ritmo sinusal en la revisión de seguimiento de los 5 años en el grupo de control de ritmo⁶. Además, en el grupo asignado a control de frecuencia, es decir, en el que no se tomaron medidas para obtener o mantener el ritmo sinusal, el 35% de los pacientes estaban en ritmo sinusal a los 5 años (debemos pensar que espontáneamente). Esto demuestra la escasa eficacia de las medidas farmacológicas empleadas para control de ritmo. Si el objetivo de obtener y mantener el ritmo sinusal no se logra de manera netamente más eficaz en el grupo de control de ritmo, ¿cómo esperar que de él se deriven beneficios en cuanto a mortalidad? De hecho, un subestudio que analizó a los pacientes en los que sí se obtuvo eficazmente el objetivo de obtener y mantener el ritmo sinusal observó que el mantenimiento del ritmo sinusal se asociaba a una reducción de la mortalidad del 53%⁷, lo que contradice en cierto modo los resultados del estudio principal.
2. La elevada toxicidad de los fármacos antiarrítmicos: más de dos tercios de los pacientes recibieron amiodarona o sotalol inicialmente para control de ritmo, y hasta el 63% recibió amiodarona en algún momento del estudio⁶. Es bien conocido que estos fármacos conllevan con

Tabla 1 Observaciones que matizan la interpretación de los estudios que comparan las estrategias de control del ritmo y control de frecuencia (tomando el estudio AFFIRM⁶ como modelo)

Afirmación	Observación	Motivo
Los fármacos antiarrítmicos son poco eficaces para mantener el ritmo sinusal	El 62% de los pacientes en ritmo sinusal y el 35% en estrategia de control de frecuencia estaban en ritmo sinusal	Mitiga posible impacto de la estrategia de control de ritmo
Elevada toxicidad de fármacos antiarrítmicos	Mayor mortalidad no cardiaca en CF	Penaliza al grupo de estrategia de control de ritmo
Gran protagonismo de la enfermedad subyacente	Elevada mortalidad total	Disminuye posibles diferencias en mortalidad
Poco esfuerzo por mantener ritmo sinusal en control del ritmo	Cardioversión eléctrica en solo el 38% del grupo estrategia de control de ritmo	Disminuye eficacia en estrategia de control de ritmo
Seguimiento insuficiente	En otro estudio ¹⁰ , menor mortalidad en estrategia de control del ritmo a partir de 4 años de seguimiento	El diseño del AFFIRM ha sido inadecuado (?)

frecuencia efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. El análisis de las causas de muerte ha mostrado que no hay diferencias entre los grupos de control de frecuencia y control de ritmo en las tasas de mortalidad de causa cardíaca y vascular. Sin embargo, el grupo de control de ritmo tuvo mayor tasa de mortalidad de causas no cardiovasculares (el 50% mayor), en particular debido a mayor mortalidad de causa pulmonar y por cáncer⁸. Esto ha levantado la sospecha de que los fármacos empleados para control del ritmo, principalmente la amiodarona, pudieran ser la causa de esa mayor tasa de mortalidad por cáncer, hecho que ya se había sospechado en otros estudios.

3. El gran protagonismo de la enfermedad cardiovascular de fondo en el pronóstico de la población seleccionada: quizá por el criterio de inclusión descrito como que «en el buen juicio del investigador... sea probable que la FA sea recurrente y cause enfermedad o muerte», efectivamente los investigadores seleccionaron una población de alto riesgo cardiovascular. De ahí, la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular y esa elevada mortalidad total del 26% a los 3 años (compárese, por ejemplo, con la mortalidad del grupo placebo del estudio ATHENA, que fue del 6%⁹). Si la gravedad de la cardiopatía estructural de fondo condiciona una elevada mortalidad, ¿cómo esperar que los esfuerzos (farmacológicos) destinados a mantener el ritmo sinusal la disminuyan?
4. Limitaciones en los esfuerzos por mantener el ritmo sinusal en el grupo de control del ritmo: sorprende sobremedida que en el grupo destinado a control del ritmo, mayoritariamente FA persistente (69%), solo el 38% de los pacientes recibieron en algún momento cardioversión eléctrica. Esto da a entender que en la mayoría de los casos la actitud médica se limitó a instaurar un fármaco antiarrítmico, cuando es bien conocido que la eficacia de los fármacos para la cardioversión de la FA persistente es virtualmente nula, sin perjuicio de que puedan ser eficaces en algunos casos para mantener el ritmo sinusal una vez restaurado eléctricamente.
5. Limitaciones en la duración del seguimiento: ¿es posible que si el seguimiento hubiera sido más largo, se habría observado un resultado diferente? Un estudio canadiense, publicado en 2012, pretende abordar esta pregunta¹⁰. Se trata de una larga serie de 26.130 pacientes obtenida mediante acceso a una gran base de datos, con perfil bastante similar al del estudio AFFIRM en cuanto a la edad avanzada y la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Se trató a 6.402 pacientes mediante control del ritmo y a 19.728 con control de frecuencia. Los autores observan, tras corregir para covariables, que en los primeros 6 meses había una mortalidad ligeramente mayor en el grupo de control de ritmo, y que se iguala la mortalidad en los siguientes 4 años. Sin embargo, pasado ese tiempo, se producía una diferencia en mortalidad, a favor del grupo de control del ritmo, que se iba haciendo cada vez mayor a medida que aumentaba el seguimiento hasta los 9 años.

En este contexto de controversia y dificultad de interpretación, surgen nuevas preguntas: ¿qué ocurriría si dispusiéramos de tratamientos más eficaces y con menos efectos adversos para restaurar y mantener el ritmo sinusal? El método más eficaz hasta la fecha para mantener el ritmo sinusal es la ablación, y no existe un estudio de diseño similar que compare control del ritmo mediante ablación frente a control de frecuencia. ¿Cuál sería el impacto de un nuevo fármaco antiarrítmico con mejor perfil de seguridad? ¿La dronedarona, un fármaco destinado a mantener el ritmo sinusal y que no existía cuando se realizaron estos estudios, podría añadir información a esta polémica tan crítica en la actualidad? Esta apasionante pregunta enmarca y justifica la presente monografía, toda vez que ya disponemos de abundante experiencia con este fármaco, tanto de ensayos clínicos como de uso «en la vida real».

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Pérez-Villacastín J, Pérez-Castellano N, Moreno J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561-5.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-25.
4. Moro C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:10-4.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114:e257-354.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
7. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
8. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109:1973-80.
9. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
10. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012;172:997-1004.

Farmacología y electrofisiología de la dronedarona

Juan Tamargo Menéndez ^{a,*} y María Tamargo Delpón ^b

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

■ Introducción

El clorhidrato de dronedarona (SR 33589) es un derivado benzofurano [N-(2-butil-3-(p-dibutilamino)propoxi-benzoilo)-5-benzofuranil]metanosulfonamida] diseñado originalmente para reducir la toxicidad extracardiaca de la amiodarona, con la que presenta dos diferencias estructurales importantes (figura 1): *a*) carece de átomos de yodo en su molécula, lo que debería traducirse en un menor riesgo de alteraciones de la función tiroidea, y *b*) presenta un grupo metilsulfamida en el anillo benzofurano y en la región N-terminal de la molécula, el grupo dietilamino de la amiodarona ha sido reemplazado por un grupo dibutilamino, lo que reduce la liposolubilidad del fármaco. Ello se traduce en menor volumen de distribución tisular y semivida más corta que la de la amiodarona^{1,2}.

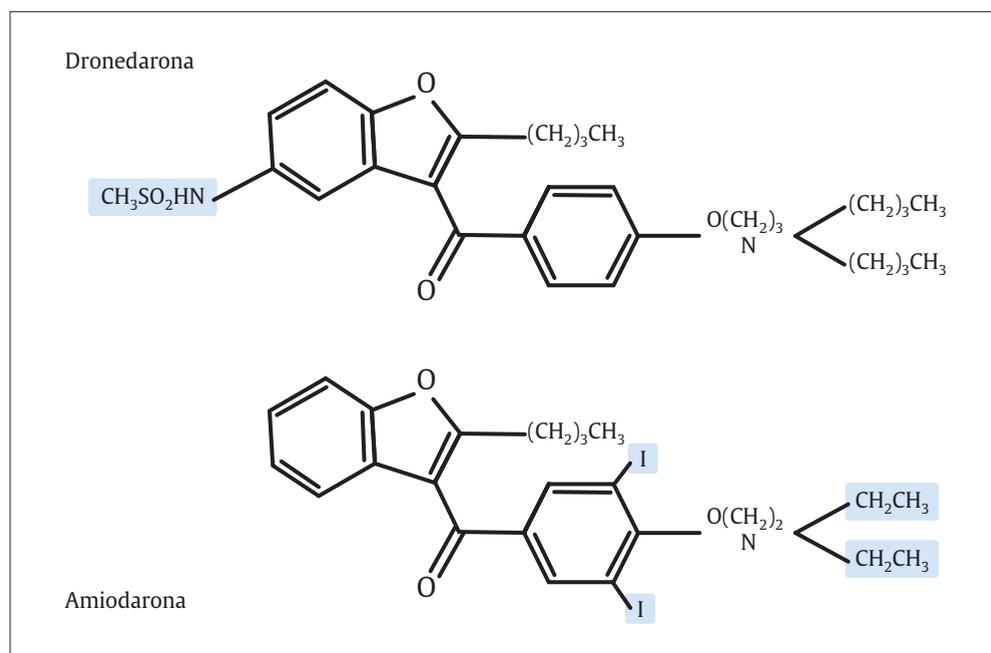


Figura 1 Estructura química de la dronedarona y de la amiodarona.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es (J. Tamargo).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso de dronedarona para el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente³. Sin embargo, para la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, la dronedarona «está indicada para reducir el riesgo de hospitalización por FA de pacientes en ritmo sinusal con historia de FA paroxística o persistente».

En este capítulo se revisan, en primer lugar, las características de los potenciales de acción cardiacos, para así conocer mejor el mecanismo de acción de la dronedarona. Posteriormente, se revisan las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, las reacciones adversas, las interacciones y las contraindicaciones de este fármaco.

■ El potencial de acción cardiaco

El potencial de acción cardiaco es el resultante de múltiples cambios secuenciales de la permeabilidad de la membrana a diversos iones (figura 2)⁴⁻⁷. En las células musculares auriculares y ventriculares y del sistema His-Purkinje, la fase 0 de rápida despolarización se debe a la activación de una corriente de entrada de Na^+ (I_{Na}), que desplaza el potencial de membrana desde sus valores en reposo hasta valores positivos ($\approx +30$ mV). La activación de la I_{Na} es un proceso muy rápido (0,5-2 ms), pero también lo es la inactivación de esta corriente, de tal forma que la mayoría de los canales de Na^+ no son conductores al comienzo de la fase 1 del potencial de acción. Sin embargo, un pequeño porcentaje de canales de Na^+ no se inactivan o, si se inactivan, pueden volver a reactivarse repetidamente, con lo que se genera una corriente de entrada tardía de Na^+ (I_{NaL}), que persiste durante unos cientos de milisegundos y contribuye al mantenimiento de la fase 2 del potencial de acción. Esta corriente se encuentra particularmente aumentada en pacientes con FA crónica⁸.

La fase 1, de rápida repolarización, es consecuencia de la activación de dos corrientes de salida de K^+ dependientes de voltaje: una transitoria (I_{to1}), que se activa e inactiva rápidamente, y el componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía, de rápida activación y lenta inactivación (I_{Kur}). La I_{Kur} es la principal encargada de la repolarización auricular humana, pero no parti-

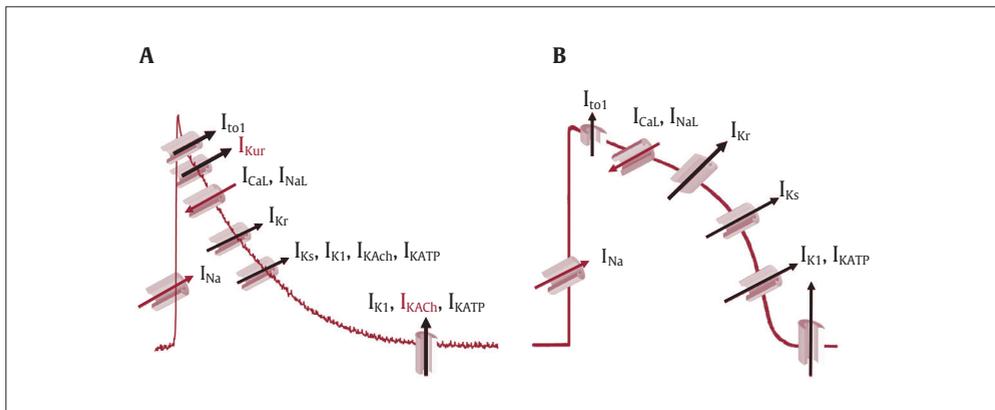


Figura 2 Corrientes iónicas que participan en la génesis del potencial de acción cardiaco en aurícula (A) y ventrículo (B). I_{CaL} : corriente de entrada de Ca^{2+} a través de canales tipo-L; I_{K1} : corriente con rectificación interna; I_{KACh} : corrientes activada por acetilcolina; I_{KATP} : corriente activada cuando disminuye la concentración intracelular de adenosina trifosfato; I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} : componentes ultrarrápido, rápido y lento de la corriente rectificadora tardía; I_{Na} : corriente de entrada rápida de Na^+ ; I_{NaL} : corriente lenta de entrada Na^+ ; I_{to} : corriente transitoria.

cipa en la repolarización ventricular. La fase 2, o meseta, representa un equilibrio entre dos corrientes de entrada: la I_{NaL} generada por los canales de Na^+ que aún no se han inactivado por completo y de Ca^{2+} a través de canales tipo-L (I_{Ca}) y tres corrientes rectificadoras tardías de salida de K^+ de activación ultrarrápida (I_{Kur}), rápida (I_{Kr}) y lenta (I_{Ks}).

Durante la fase 3, la repolarización se acelera, ya que la inactivación de las corrientes de entrada origina el predominio de las corrientes repolarizantes de K^+ y, como consecuencia, el potencial de membrana recupera el valor del potencial de reposo. Durante la fase 3, se activan otras tres corrientes de salida de K^+ : a) la corriente que presenta rectificación interna (I_{K1}), que determina la fase final de la repolarización y se encarga de mantener el potencial de membrana durante la diástole (fase 4); b) la generada por canales activados cuando disminuye la concentración intracelular de trifosfato de adenosina (ATP) (I_{KATP}), que tiene un importante papel en el miocardio isquémico, y c) la generada por canales activados por acetilcolina (I_{KACh}), que participa en la fase final de la repolarización auricular, pero carece de relevancia en el ventrículo, por lo que podría participar en la FA de origen vagal. Recientemente se ha demostrado que en la FA crónica se activa una corriente I_{KACh} de manera independiente de la activación del receptor muscarínico, lo que unido a la activación de la I_{K1} produce un acortamiento de la duración del potencial de acción (DPA) auricular, que facilitaría el mantenimiento de la arritmia⁹, y una hiperpolarización del potencial de membrana que reduce la inactivación de los canales de Na^+ , aumenta la excitabilidad y permitiría estabilizar los rotors que mantienen la reentrada auricular¹⁰.

Recientemente se ha descrito que en pacientes con FA crónica aumenta también la actividad de otros dos grupos de canales iónicos: a) los canales de salida de K^+ que presentan dos poros y cuatro dominios transmembrana (K_{2P}), que participan en la regulación del potencial de reposo⁷, y los canales de la familia *transient receptor potential* (TRP), que hacen un importante papel en la entrada de Ca^{2+} en los cardiomiocitos y, en particular, en los fibroblastos cardiacos durante el proceso de remodelado auricular¹¹. Esta entrada de Ca^{2+} podría ser crítica en pacientes con FA en los que disminuye marcadamente la expresión de los canales de Ca^{2+} tipo-L¹².

■ Propiedades electrofisiológicas de la dronedarona

■ Experimentos *in vitro*

Al igual que la amiodarona, la dronedarona bloquea múltiples canales iónicos, así como los receptores alfaadrenérgicos y betaadrenérgicos cardiacos. La tabla 1 compara la potencia (concentración que inhibe determinada corriente iónica en un 50% [IC_{50}]) de la dronedarona y la amiodarona para inhibir las corrientes iónicas que participan en la génesis del potencial de acción cardiaco¹³⁻²⁵. En miocitos auriculares humanos, la dronedarona inhibe de manera frecuencia-dependiente la I_{Na} encargada de la fase 0 del potencial de acción registrado en las células musculares auriculares y ventriculares y en las fibras del sistema His-Purkinje, y es 10 veces más potente que la amiodarona^{13,22}. Esta inhibición reduciría la excitabilidad auricular e inhibiría la actividad automática de las células auriculares y ventriculares. Además, la dronedarona prolonga la constante de tiempo de reactivación de los canales de Na^+ cardiacos, lo que se traduce en que el periodo refractario se prolonga más allá del momento en que la célula cardiaca se ha repolarizado por completo (*postrepolarization refractoriness*), independientemente de cuál sea el efecto del fármaco en la duración del potencial de acción. La dronedarona también bloquea la I_{NaL} , que presenta mayor amplitud en las células M que en las células epicárdicas y endocárdicas ventriculares. Por lo tanto, el bloqueo con dronedarona se traduce en mínimos efectos en la duración de los potenciales de acción epicárdicos y endocárdicos y un marcado acortamiento de la duración de los potenciales de acción generados por las células M²⁶. El resultado final es una repolarización más uniforme y una reducción de la dispersión transmural de la refractariedad ventricular.

Tabla 1 Efectos de la dronedarona y de la amiodarona en los canales iónicos implicados en la génesis del potencial de acción cardíaco

Corriente iónica	IC ₅₀		Preparación	Ref.
	Dronedarona	Amiodarona		
I _{Na}	0,7 μM; 97% a 3 μM	-41% a 3 μM	Células auriculares humanas	13
I _{CaL}	0,18 μM	0,4-5,8 μM	Miocytes ventriculares de cobaya y de perro	14,15
I _{to}	-16% a 10 μM	4,9 μM	Miocytes ventriculares de ratas con infarto previo	16
I _{Kur}	-50% a 10 μM		Miocytes auriculares humanos	17
I _{Kur}	-50% a 10 μM		Miocytes auriculares humanos	17
I _{Kr}	-97% a 10 μM		Miocytes ventriculares de perro	15
	2-3 μM	10 μM	Miocytes ventriculares de cobaya	14
	59 nM	70 nM	Canales HERG expresados en líneas celulares humanas	19
I _{Ks}	-100% a 10 μM		Miocytes ventriculares de perro	15
	-33% a 100 μM		Canales KLTQ1/mink humanos expresados en oocitos de Xenopus	18
	10 μM	> 30 μM	Miocytes ventriculares de cobaya	14
I _{KACH}	63 nM	1 μM	Miocytes sinoauriculares de conejo	20
	10 nM		Miocytes auriculares/ventriculares de cobaya	14,21
I _{K1}	-24% a 10 μM	30 μM	Miocytes auriculares humanos	17
	≥ 30 μM		Miocytes ventriculares de cobaya	14
I _{NCX}	33 μM	3,3-3,6 μM		22
I _f	1 μM	0,8 μM	Miocytes de cobaya	23,24
K2P	5,2-6,1 μM		Canales K(2P)2,1 y 3,1 expresados en células CHO	25

La dronedarona también inhibe la I_{CaL} , un efecto que podría deprimir la contractilidad y deteriorar el estado funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca^{14,15}. Además, la dronedarona inhibe la corriente transitoria (I_{to1}), los componentes rápido (I_{Kr}) y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía de salida de potasio y la corriente que presenta rectificación tardía I_{K1} ¹⁴⁻¹⁹. La dronedarona también inhibe la I_{KAch} en células aisladas del nódulo sinoauricular de conejo^{14,21,20} y en células musculares auriculares de cobaya, con una potencia 100 veces mayor que la amiodarona²⁰, así como los canales HCN4 que generan la corriente marcapasos y los canales K_{2p} y TRP²³⁻²⁵. La N-debutil-dronedarona, el principal metabolito de la dronedarona, también bloquea diversas corrientes iónicas cardiacas y, aunque es 3-10 veces menos potente que la dronedarona, contribuye a la actividad farmacológica de esta.

El bloqueo de la I_{Na} y varias corrientes de salida de K^+ explica por qué la dronedarona prolonga la DPA y el periodo refractario efectivo auricular y/o ventricular². Lo interesante es que esta prolongación de la DPA y de la refractariedad se mantiene a todas las frecuencias de estimulación¹⁷, lo que: *a*) contrarrestaría, en parte, el acortamiento de los potenciales de acción que la FA produce como consecuencia del remodelado eléctrico; *b*) podría explicar la efectividad de la dronedarona para mantener el ritmo sinusal y prevenir las recurrencias de la FA al disminuir el intervalo excitable que facilita la progresión del frente de onda de la reentrada, y *c*) evitaría que se produzca una prolongación excesiva de la DPA ventricular (y del intervalo QT del ECG) a frecuencias cardiacas lentas, un efecto que incrementa el riesgo de aparición de pospotenciales tempranos y de proarritmia ventricular. De hecho, la dronedarona prolonga la DPA ventricular y, sin embargo, presenta un bajo riesgo de inducir pospotenciales tempranos. Ello podría deberse a que la dronedarona, al igual que la amiodarona, disminuye la dispersión transmural de la repolarización ventricular al bloquear I_{NaL} , I_{Kr} e I_{Ks} , lo que explicaría por qué reduce la incidencia de pospotenciales tempranos y tardíos inducidos por d-sotalol, ouabaína o dofetilida en fibras de Purkinje^{15,27-29}. La inhibición de la génesis de pospotenciales tempranos podría explicarse porque la dronedarona y la amiodarona inhiben la I_{CaL} encargada de la despolarización del potencial de membrana a potenciales (menos negativos, de -50 mV) a los que la I_{Na} se encuentra inactivada. La dronedarona también bloquea el intercambiador Na^+-Ca^{2+} (NCX), cuya actividad está elevada en pacientes con FA^{22,30}. La activación del NCX es electrogénica, ya que al intercambiar 3 Na^+ por un Ca^{2+} genera una corriente de entrada de Na^+ (I_{NCX}) que despolariza el potencial de membrana, y si esta despolarización alcanza el potencial umbral, puede generar actividad desencadenada por pospotenciales tardíos. La dronedarona bloquea la I_{Na} e inhibe el NCX, lo que reduciría la amplitud de los pospotenciales tempranos y suprimiría la actividad desencadenada por ellos.

Al igual que la amiodarona, la dronedarona produce un bloqueo no competitivo de los receptores betaadrenérgicos e inhibe el aumento de la concentración celular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) inducido por las catecolaminas³¹. La dronedarona también produce acciones vasodilatadoras sistémicas y coronarias. En corazones aislados y perfundidos de cobaya, su efecto vasodilatador coronario es independiente de la activación de la vía del óxido nítrico (NO)-guanilil ciclasa-guanosina monofosfato (GMP) cíclico, que parece estar implicada en la vasodilatación producida por la amiodarona. Quizá la acción vasodilatadora de la dronedarona podría estar relacionada con el bloqueo de los canales de calcio tipo-L en las células musculares lisas vasculares³².

Por lo tanto, la dronedarona, al igual que la amiodarona, exhibe propiedades antiarrítmicas de las cuatro clases de la clasificación de Vaughan Williams.

■ Experimentos *in vivo*

En modelos animales, la dronedarona disminuye la frecuencia cardiaca y prolonga los intervalos aurícula-His (AH), PQ y QT del ECG, prolonga discretamente el intervalo QTc y no modifica los intervalos HV (His-ventrículo) y QRS. Además, prolonga los periodos refractarios efectivos

(PRE) auriculares y ventriculares, así como el del nódulo auriculoventricular (NAV)^{1,2,33}. En perros con bloqueo auriculoventricular (BAV) completo, la administración crónica de dronedarona prolonga el intervalo QTc (31%), pero suprime los pospotenciales tempranos, las extrasístoles ventriculares y las *torsades de pointes* inducidos por almokalant^{29,34}. La dronedarona también suprime las taquiarritmias ventriculares en modelos de isquemia-reperfusión³⁵⁻³⁷. En un modelo de isquemia-reperfusión en ratas anestesiadas, la administración i.v. de 3 mg/kg dronedarona reduce la incidencia de fibrilación ventricular del 80 al 50%, y a la dosis de 10 mg/kg suprime la fibrilación ventricular y aumenta la supervivencia de los animales³⁵. Durante la perfusión, dronedarona 1 mg/kg reduce la mortalidad del 90 al 20%, y a las dosis de 3 y 10 mg/kg suprime la fibrilación ventricular³⁶. Además, en cerdos anestesiados, la dronedarona es más que amiodarona, sotalol y lidocaína para inhibir las taquiarritmias ventriculares inducidas por la isquemia³⁷.

En perros conscientes o anestesiados, la dronedarona reduce la respuesta vasoconstrictora y el aumento de la presión arterial inducidas tras la estimulación de los receptores alfaadrenérgicos con adrenalina, así como los efectos cardiacos producidos por el isoproterenol (el aumento de la frecuencia cardiaca y de la conducción a través del NAV y el acortamiento de la DPA), un agonista de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos^{38,39}. En perros conscientes con infarto de miocardio cicatrizado, el pretratamiento con dronedarona reduce la frecuencia cardiaca en reposo y es tan efectiva como la amiodarona para inhibir la taquicardia inducida por el ejercicio o por el isoproterenol sin modificar la función ventricular en reposo³⁸.

En voluntarios sanos, la dronedarona (400, 800 y 1.600 mg dos veces al día) produce una discreta reducción de la frecuencia cardiaca a la dosis más alta (4 lpm). También prolonga de manera dependiente de la dosis los intervalos PR (que aumenta 5 y 50 ms tras la administración de 400 y 1.600 mg dos veces al día) y QTc Bazett (~10 ms a las mismas dosis) del ECG.

La dronedarona disminuye la presión arterial más que la amiodarona⁴⁰ y la contractilidad miocárdica ($dP/dt_{\text{máx}}$). Esta depresión de la contractilidad, que podría estar relacionada con el bloqueo de la I_{Na} y la I_{Ca} y el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos, podría contrarrestarse en parte por su acción vasodilatadora, por lo que, en pacientes sin disfunción ventricular, la dronedarona no modifica la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Sin embargo, este no es el caso en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca. El estudio ANDROMEDA (*Antiarrhythmic Trial With Dronedaronone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease*) fue diseñado para establecer la seguridad de la dronedarona 400 mg/12 h en pacientes hospitalizados como consecuencia de la aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y que habían tenido al menos un episodio de disnea en reposo o por mínimos esfuerzos (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] II-IV y FEVI < 35%) o disnea paroxística nocturna y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo grave (índice de movimiento de la pared $\leq 1,2$) el mes antes del ingreso⁴¹. El estudio se suspendió al cabo de 2 meses tras observarse un exceso de mortalidad en el grupo tratado con dronedarona (el 8,1 frente al 3,8% del grupo placebo; $p = 0,02$) asociado a un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (el 3,2 frente al 0,6%) y un aumento de la muerte súbita (10 frente a 6 pacientes) y las hospitalizaciones cardiovasculares (71 frente a 51 en el grupo placebo). Aunque este no era un estudio para evaluar la actividad antiarrítmica de la dronedarona, ya que solo el 25 y el 37% de los pacientes incluidos tenían FA o historia de FA, respectivamente, en el momento de la aleatorización, estos resultados fueron la base para contraindicar el uso de la dronedarona para pacientes con insuficiencia cardiaca o inestabilidad hemodinámica.

■ Acciones pleotrópicas de la dronedarona

Algunos hallazgos clínicos indican que la dronedarona podría ejercer otras acciones no relacionadas con el bloqueo de los canales iónicos cardiacos o el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos.

■ Efectos en la isquemia-reperusión coronaria

En el estudio ATHENA, se observó que la dronedarona disminuía las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo de pacientes con FA paroxística o persistente y factores de riesgo cardiovascular⁴². Se ha propuesto que este resultado podría estar relacionado con tres posibles efectos del fármaco⁴³:

1. La reducción de la frecuencia cardíaca. En pacientes con cardiopatía isquémica, un aumento de la frecuencia cardíaca incrementa la demanda miocárdica de O_2 y acorta el intervalo diastólico, es decir, el tiempo de perfusión coronaria efectiva, disminuye el flujo subendocárdico durante el ciclo cardíaco y acelera la progresión de la lesión aterosclerótica⁴⁴. La dronedarona disminuye la frecuencia cardíaca de los pacientes en ritmo sinusal^{45,46} y disminuye la frecuencia ventricular de los pacientes con FA^{46,47}, lo que se ha atribuido al bloqueo de la corriente marca-pasos I_f a través de los canales HCN⁴⁸, aunque podrían colaborar también la inhibición de la I_{Ca} y el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos cardíacos⁴⁹; esta reducción de la frecuencia cardíaca disminuye la demanda miocárdica de O_2 , aumenta el tiempo de perfusión coronaria y mejora la distribución intramural del flujo coronario que aumenta a nivel subendocárdico⁵⁰; el resultado sería una reducción de la isquemia cardíaca, pero no parece que la discreta reducción de la frecuencia cardíaca pueda explicar los resultados del estudio ATHENA.
2. Una inhibición de la vasoconstricción coronaria inducida por la estimulación de los receptores alfaadrenérgicos coronarios. Durante la FA aumentan rápidamente las catecolaminas en la sangre del seno coronario que estimulan los receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos coronarios, lo cual produce una respuesta vasoconstrictora que acentúa la estenosis a nivel de la placa de ateroma y contrarresta la vasodilatación que el aumento de la frecuencia cardíaca produce en condiciones fisiológicas⁵¹⁻⁵³. En estas condiciones, la dronedarona bloquea los receptores alfaadrenérgicos y, como consecuencia, podría inhibir la vasoconstricción coronaria producida por la adrenalina, aumentar la reserva coronaria y mejorar la perfusión miocárdica⁴⁹.
3. Un efecto cardioprotector directo de la dronedarona por mecanismos no muy bien conocidos. De hecho, en un modelo porcino de isquemia-reperusión coronaria, el pretratamiento con dronedarona reduce el área de infarto, efecto que es independiente de los cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el flujo sanguíneo coronario⁵⁴. Este efecto beneficioso se ha relacionado con la capacidad de la dronedarona para inhibir el NCX, ya que los fármacos que inhiben específicamente este transportador atenúan la acumulación intracelular de Ca^{2+} y la hipercontractura en el área isquémica y reducen el área de infarto⁵⁵. Sin embargo, esta hipótesis aún no se ha demostrado fehacientemente.

■ Efectos en la isquemia-reperusión cerebral

Otro hallazgo sorprendente del estudio ATHENA es la demostración de que la dronedarona reduce la incidencia de ictus (el 1,8 frente al 1,2%; $p = 0,027$)⁵⁶, posteriormente confirmado en dos metanálisis de los estudios realizados con dronedarona en pacientes con FA, en los que se constataba una reducción en la incidencia de ictus del 2,5 al 1,6%⁵⁷ y del 3,3 al 2,1%⁵⁸. En un modelo de isquemia-reperusión cerebral en ratas, se ha demostrado que el tratamiento con dronedarona (30 mg/kg) disminuye el área de infarto determinada por resonancia magnética o por histoquímica y mejora el estado neurológico de los animales, efectos que son independientes del flujo cerebral (determinado utilizando flujometría mediante láser-Doppler)⁵⁹ o los cambios en la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Dado que la dronedarona atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, se ha propuesto que su acción directa en el cerebro podría ser resultado de su capacidad para bloquear el NCX, diversas corrientes iónicas (Ca^{2+} o K^+) o la inducción del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1)⁴³. De hecho, la activación temprana de HIF-1 reduce las lesiones cerebrales en diversos modelos experimentales de isquemia-reperusión⁶⁰. Otro posible

mecanismo esgrimido para explicar la reducción en la incidencia de ictus en el estudio ATHENA es que la dronedarona produce una moderada reducción de la presión arterial, y sabemos que pequeños cambios en la presión arterial sistólica/diastólica (2-3 mmHg mayor que la producida por la amiodarona) podrían tener un efecto significativo en la incidencia de ictus⁶¹, aunque esta hipótesis es bastante especulativa ya que, como hemos mencionado, los efectos protectores de la dronedarona aparecen independientemente de los cambios en la presión arterial. Por lo tanto, se puede concluir que la dronedarona, al parecer, produce un efecto protector del cerebro por un mecanismo aún desconocido.

Sin embargo, en el estudio PALLAS (*Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy*) que estudió los efectos de la dronedarona en pacientes mayores de 65 años con FA permanente y factores de riesgo asociados (insuficiencia cardiaca congestiva, ~ 69%; enfermedad coronaria, ~ 41%; antecedentes de accidente cerebrovascular [AIT], ~ 27%; FEVI \leq 40%, ~ 20,7%, y pacientes \geq 75 años con hipertensión y diabetes, ~ 18%), la adición de dronedarona al tratamiento estándar incrementó la incidencia global de ictus (23 frente a 10 pacientes, HR 2,32, IC al 95% 1,11 - 4,88, $p = 0,02$) y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (HR 1,81; IC al 95% 1,10 - 2,99; $p = 0,02$), así como la mortalidad cardiovascular (HR 2,11; IC al 95% 1,00 - 4,49; $p = 0,04$) y arritmogénica (13 frente a 4; HR 3,26, IC al 95% 1,06 - 10,0; $p = 0,03$)⁶². En base a estos resultados se contraindicó el uso de dronedarona en pacientes con FA permanente.

Un estudio más reciente analizó los posibles mecanismos que podrían explicar los resultados del estudio PALLAS y llegó a la conclusión de que la asociación de digoxina y dronedarona podría explicar el aumento de la mortalidad cardiovascular, aunque no explicaría el aumento de la mortalidad cardiovascular observado⁶³. Es de señalar que la dronedarona es un potente inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P) capaz de aumentar las Cp de digoxina⁶⁴. De hecho, en el estudio PALLAS, en los pacientes tratados durante 7 días con dronedarona, las Cp de digoxina aumentaban de forma significativa con respecto al grupo no tratado con dronedarona [media 1,1 (0,7 - 1,5) frente a 0,7 (0,5 - 1,1) ng/ml, $P < 0,0001$]. En los 1.070 pacientes tratados basalmente con digoxina hubo 15 muertes cardiovasculares en los tratados con dronedarona (8,6%/año) y 2 (1,2%/año) en los tratados con placebo (HR 7,24; IC al 95% 1,65-31,67; $p = 0,009$). Por el contrario, en los 2.166 pacientes que no recibían digoxina basalmente hubo 6 muertes cardiovasculares (1,7%/año) en el grupo tratado con dronedarona y 8 (2,2%/año) en los tratados con placebo (HR 0,76; IC al 95% 0,26-2,19; $p = 0,61$; p de la interacción 0,02). Además, hubo 13 muertes arrítmicas en los pacientes tratados con dronedarona y 4 en el grupo placebo (HR, 3,26; IC al 95% 1,06-10,00; $p = 0,04$). En los pacientes tratados con digoxina que recibieron dronedarona hubo 11 muertes arrítmicas y 0 en el grupo tratado con placebo, mientras que en los pacientes que no recibían digoxina se observaron 2 muertes en los pacientes tratados con dronedarona y 4 en el grupo placebo (p de la interacción = 0,002). De estos datos se concluye que en pacientes que no recibían digoxina, la dronedarona no modificaba la mortalidad, pero sí aumentaba la mortalidad cardiovascular y arrítmica en los que recibían ambos fármacos. Dos mecanismos podrían explicar el aumento de la mortalidad cardiovascular y arrítmica: a) el aumento de la digoxinemia aumenta la mortalidad en pacientes tratados con dronedarona y b) que la dronedarona aumenta la mortalidad arrítmica solo en pacientes tratados con digoxina⁶³. Un análisis *post hoc* del estudio DIG realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, de tal forma que Cp de digoxina \geq 1,2 ng/mL aumentaban de forma significativa la mortalidad total⁶⁵. Por ello, se recomendó que las Cp de digoxina en esta población debieran estar en el rango entre 0,5 y 0,8 ng/mL⁶⁶. Sin embargo, en el estudio PALLAS, a pesar de las recomendaciones del protocolo, al cabo de 7 días de tratamiento con dronedarona la digoxinemia era \geq 1,2 ng/mL en 6 de cada 8 determinaciones realizadas. Por tanto, es posible que el aumento de la mortalidad observada en el estudio PALLAS sea consecuencia de una interacción farmacocinética entre dronedarona y digoxina. Finalmente, debemos señalar que en el estudio AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), realizado en pacientes de alto riesgo con FA, la digoxina se asociaba a un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR 1,42; IC al 95% 1,09-1,86)⁶⁷ y este hallazgo persistía tras corregir por las características clínicas y las comorbilidades⁶⁸.

■ Propiedades farmacocinéticas^{1-3,33}

La dronedarona se absorbe bien por vía oral (al menos el 70% de la dosis administrada), pero su biodisponibilidad absoluta es solo del 4%, ya que sufre un intenso efecto de primer paso. La biodisponibilidad absoluta aumenta 2-4 veces (hasta un 15%) cuando se administra con una comida rica en grasas. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de dronedarona (84-167 ng/ml) y de su principal metabolito (N-debutilo) se alcanzan al cabo de 3-6 h. Tras la administración repetida de 400 mg dos veces al día, la concentración plasmática de dronedarona y N-debutilo alcanza valores estables al cabo de 4-8 días de tratamiento y la tasas de acumulación media fluctúan entre 2,6 y 4,5 respectivamente. La farmacocinética de la dronedarona (y de su metabolito N-debutilo) no es lineal, y se observa que al duplicar la dosis se produce un aumento de ~2,5-3 veces en sus $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática frente al tiempo.

La dronedarona y su metabolito N-debutilo se unen a proteínas plasmáticas (el 99,7 y el 98,5% respectivamente), y esta unión no es saturable. La dronedarona atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica, presenta un volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de 1,2-1,4 l y su aclaramiento plasmático oscila entre 130 y 150 l/h. Se biotransforma principalmente por el citocromo P450 CYP3A4, y sufre una N-debutilación para formar el principal metabolito activo, seguida de reacciones de desaminación oxidativa y oxidación. Aproximadamente el 6% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de metabolitos (no se encuentra dronedarona como tal en la orina) y el 94% se excreta por heces también en forma de metabolitos. La semivida de eliminación de la dronedarona es de 25-30 h y la de su metabolito N-debutilo, unas 20-25 h (la de la amiodarona es de 28-103 días). Por ello, la dronedarona y su metabolito se eliminan completamente del organismo a las 2 semanas de finalizar el tratamiento. Se desconoce si la dronedarona puede eliminarse por hemodiálisis.

■ Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

No se han observado diferencias en las características farmacocinéticas de la dronedarona relacionadas con el sexo, la edad y el peso del paciente^{1-3,33}. En las mujeres, las concentraciones plasmáticas (C_p) de la dronedarona y su metabolito N-debutilo son 1,3-1,9 veces mayores que en los varones, pero no es necesario reajustar la dosis de dronedarona. En los ensayos clínicos realizados con dronedarona, un 73% de los pacientes tenían edad ≥ 65 años y el 34%, ≥ 75 años. En pacientes de edad ≥ 65 años, las C_p de dronedarona eran mayores (23%) que en los menores de 65 años, pero la eficacia y la seguridad del fármaco eran similares en pacientes ancianos y jóvenes. Se desconoce la seguridad y la eficacia de la dronedarona en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no está indicada para esta población.

Dado que la dronedarona se biotransforma principalmente en el hígado, sus C_p aumentan 1,3 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada con respecto a los individuos con función hepática normal, mientras que las C_p de su metabolito N-debutilo disminuyen en un 50%³, por lo que no es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, la dronedarona está contraindicada para los pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha estudiado en esta población. Dada la baja excreción renal de la dronedarona, no se han observado diferencias farmacocinéticas entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y aquellos con función renal normal. Sin embargo, la dronedarona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 ml/min), por lo que está contraindicada para estos pacientes³.

■ Reacciones adversas

El perfil de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día para pacientes con FA o flutter auricular (FA) se analizó en seis ensayos clínicos controlados frente a placebo: DAFNE⁶³, EURIDIS

y ADONIS⁶⁴, ERATO⁴⁷, ANDROMEDA⁴¹ y ATHENA⁴², que incluyeron a 3.282 pacientes tratados con dronedarona y 2.875 con placebo. La exposición media a dronedarona en estos estudios fue de 13 meses (30 meses en el estudio ATHENA). Las reacciones adversas más comunes, que aparecen en al menos el 1% de los pacientes tratados con dronedarona y son más frecuentes que en el grupo placebo, se resumen en la tabla 2. La interrupción del tratamiento por reacciones adversas ocurre en el 11,8% de los pacientes tratados con dronedarona y el 7,7% del grupo placebo. Las causas más comunes de la interrupción del tratamiento con dronedarona son las reacciones adversas gastrointestinales (que aparecen en el 3,2% de los pacientes tratados con dronedarona y el 1,8% del grupo placebo), fatiga, astenia y prolongación del intervalo QTc (el 1,5 frente al 0,5%). Las reacciones adversas gastrointestinales suelen mejorar a lo largo del tratamiento y pueden disminuir si el paciente sigue la recomendación de tomar el fármaco con alimentos. Reacciones de fotosensibilidad y disgeusia aparecen en menos del 1% de los pacientes tratados con dronedarona. Se han descrito casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, como neumonitis y fibrosis pulmonar. Por lo tanto, ante la aparición de disnea o tos no productiva, puede ser necesario evaluar cuidadosamente al paciente. Sin embargo, en los estudios DAFNE⁶³, EURIDIS y ADONIS⁶⁴, la dronedarona no produjo toxicidad tiroidea, pulmonar, neurológica, ocular o pulmonar o eventos proarrítmicos, y en los estudios EURIDIS y ADONIS⁶⁴, las tasas de reacciones adversas cardíacas y extracardíacas fueron similares a las observadas en el grupo placebo.

El estudio DIONYSOS comparó la eficacia y la seguridad de dronedarona (400 mg dos veces al día) y amiodarona (600 mg/día durante 28 días, seguidos de 200 mg/día durante 6 meses) en 504 pacientes con FA documentada⁴⁰. La incidencia del objetivo principal de seguridad, definido por la aparición de eventos cardíacos (bradicardia, prolongación del intervalo QT), tiroideos,

Tabla 2 Reacciones adversas que aparecen en menos del 1% de los pacientes con mayor frecuencia que en el grupo placebo

Reacciones adversas	Placebo (n = 2.875)	Dronedarona (n = 3.282)
<i>Gastrointestinales</i>		
Diarrea	6	9
Naúseas	3	5
Dolor abdominal	3	4
Vómitos	1	2
Dispepsia	1	2
<i>Astenia</i>		
	5	7
<i>Cardíacas</i>		
Bradicardia	1	3
Prolongación del QTc Bazett (> 450 ms los varones y > 470 ms las mujeres)	28 (n = 2.701)	19 (n = 2.237)
<i>Cutáneas (erupciones, prurito, eczema, dermatitis, eritemas)</i>		
	3	5
Aumento de la concentración plasmática de creatinina \geq 10% a los 5 días de iniciar el tratamiento	21	51

hepáticos, pulmonares, neurológicos (trastornos del sueño y temblor), cutáneos, oculares o gastrointestinales o la interrupción prematura del tratamiento como consecuencia de una reacción adversa, fue un 20% menor en el grupo tratado con dronedarona que en el de amiodarona. Aunque la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales, principalmente diarrea, fue significativamente mayor en el grupo tratado con dronedarona (el 12,9 frente al 5,1%), la tasa de abandono del tratamiento por reacciones adversas fue mayor en el grupo tratado con amiodarona que en el de dronedarona (el 13,3 frente al 10,4%), y cuando se excluían las reacciones adversas gastrointestinales (algo que se había considerado en el diseño del estudio), se observaba una clara disminución del 39% en la incidencia de reacciones adversas a favor de la dronedarona ($p = 0,0021$).

■ Efectos cardiacos

Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en pacientes tratados con dronedarona son bradicardia (el 3,3 frente al 1,3% del grupo placebo) y una moderada prolongación de intervalo QTc corregido por Bazett (~ 10 ms)¹⁻³. En varios metanálisis, la dronedarona es menos efectiva que la amiodarona para mantener el ritmo sinusal de los pacientes con FA, pero produce menor incidencia de reacciones adversas^{65,66}.

En el análisis combinado de seis ensayos clínicos realizados con dronedarona, no se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa o cardiovascular, las hospitalizaciones de causa cardiovascular o la incidencia de arritmias ventriculares (el 0,8 y el 0,7% respectivamente) en comparación con el grupo placebo^{41,42,47,63,64,67}. De hecho, la mortalidad por todas las causas disminuyó en un 5% con dronedarona⁶⁷, y en el estudio ANDROMEDA, la dronedarona incluso no aumentó la tasa de eventos proarrítmicos⁴¹. En un metanálisis de 39 estudios comparados con placebo en los que se analizaron los efectos de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol, se pudo demostrar que la dronedarona es el fármaco con menor incidencia de reacciones adversas, menor riesgo de eventos proarrítmicos y bradicardia y que no modifica la mortalidad por cualquier causa (*odds ratio* [OR] = 0,85; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,67-1,09; $p = 0,16$) y reduce significativamente la incidencia de ictus, mientras que con sotalol (OR = 3,44; IC95%, 1,02-11,59; $p = 0,013$) y amiodarona (OR = 2,17; IC95%, 0,63-7,51; $p = 0,049$) se observa una tendencia a aumento de la mortalidad⁶⁶. Igualmente, en una revisión sistemática Cochrane de 56 estudios que incluían a 20.771 pacientes con FA, también se concluye que la dronedarona no aumenta la mortalidad total ni la incidencia de eventos proarrítmicos⁶⁸. Resultados similares se han descrito en los 4.856 pacientes con FA del registro nacional sueco tratados durante 1,6 años con dronedarona⁶⁹. Estos pacientes presentaron una menor mortalidad que los 170.139 pacientes con FA tratados con otros antiarrítmicos (*hazard ratio* [HR] = 0,40; IC95%, 0,30-0,53) y no se observaron muertes súbitas relacionadas con la administración de dronedarona. En ese estudio, más del 50% de los pacientes tratados con dronedarona habían recibido uno o más fármacos antiarrítmicos de los grupos I o II antes de tomar dronedarona. Por último, en un estudio realizado en práctica clínica diaria, en el que se utilizó la base de datos del ejército de Estados Unidos (*United States Department of Defense Electronic Health Record Database*), se comparó a 2.079 pacientes tratados con dronedarona y 12.883 tratados por vez primera con otros antiarrítmicos; la mortalidad por cualquier causa fue mayor en el grupo tratado con otros antiarrítmicos que en el grupo con dronedarona (el 0,7 frente al 0,3%; HR = 2,28%; IC95%, 1,00-5,20; $p < 0,0505$), aunque no hubo diferencias en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (el 8,4 frente al 7,8%; HR = 1,16; IC95%, 0,96-1,40; $p = 0,117$) o la mortalidad cardiovascular (el 0,1 frente al 0,1%; $p = 0,67$)⁷⁰.

Sin embargo, es de esperar que el riesgo de efectos proarrítmicos ventriculares aumente en diversas situaciones, como el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QTc o pacientes con trastornos hidroelectrolíticos (hipopotasemia e hipomagnesemia), por lo que se recomienda corregir la concentración plasmática de potasio antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con dronedarona, así como monitorizar el intervalo QTc del ECG, y suspender el tratamiento si el intervalo QTc es > 500 ms.

■ Hepatotoxicidad

Tras la comercialización del fármaco, se describió a 2 pacientes que sufrieron insuficiencia hepática aguda posiblemente asociada al uso de dronedarona, que requirió trasplante hepático. Por eso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha establecido que deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, 1 semana y 1 mes tras iniciar el tratamiento y mensualmente durante 6 meses, a los 9 y a los 12 meses, y periódicamente después. Si se observa un incremento ≥ 3 veces al límite superior de la normalidad (LNS) de la Cp de alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48-72 h. Si al cabo de ese tiempo se confirma que la Cp de ALT es ≥ 3 veces el LNS, debe interrumpirse el tratamiento y monitorizar al paciente hasta que los valores de ALT se normalicen. También se aconseja informar a los pacientes para que contacten inmediatamente con su médico en caso de que aparezca cualquier síntoma que indique daño hepático (p. ej., dolor abdominal persistente, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

Sin embargo, es importante señalar que no se han descrito nuevos casos de hepatotoxicidad aguda grave en los últimos 3 años. En los 4.856 pacientes del registro nacional sueco con FA y tratados durante 1,6 años con dronedarona, la incidencia anualizada de hepatopatía fue del 0,22%, frente al 0,6% de los pacientes con FA no tratados con dronedarona; es decir, no hubo evidencia de que el tratamiento con dronedarona aumentara el diagnóstico de hepatopatía⁶⁹.

■ Aumento de la creatinina plasmática

La dronedarona, al igual que la amiodarona, puede aumentar la Cp de creatinina en un 10-15% ($\approx 0,1$ mg/dl). Este aumento se debe a una inhibición parcial de su secreción tubular ya que no disminuye la tasa de filtrado glomerular^{1-2,40,71}. El incremento alcanza valores estables al cabo de unos 7 días, es reversible y no se asocia a insuficiencia renal; los valores basales se recuperan 1 semana tras la interrupción del tratamiento. Por ello, se recomienda determinar las Cp de creatinina antes y 7 días después de iniciar el tratamiento con dronedarona. Si se observa un incremento de la Cp de creatinina, este valor debe utilizarse como la nueva referencia basal. Si la creatinina sérica sigue aumentando, se debe investigar otras causas y considerar la interrupción del tratamiento. En cualquier caso, el aumento de la Cp de creatinina no implica la necesidad de retirar o reajustar la dosis de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II^{3,71}.

■ Conclusiones

Según el perfil de seguridad de la dronedarona, en la ficha técnica del fármaco³ se recomienda monitorización estrecha y periódica de las funciones cardíaca, hepática y pulmonar.

■ Interacciones farmacológicas

Las interacciones se resumen en la tabla 3^{2,3,33}.

La dronedarona es un inhibidor moderado de esta isoforma, un inhibidor débil del CYP2D6 y un potente inhibidor de la glucoproteína P (gp-P). Como consecuencia, interactúa con diversos fármacos que modifican la actividad del CYP3A4, CYP2D y gp-P.

■ Inductores e inhibidores del CYP3A4

La dronedarona se biotransforma a través del citocromo P450 CYP3A, por lo que se debe evitar su administración con: a) inhibidores potentes del CYP3A4, ya que aumentan de manera

importante las Cp y la incidencia de reacciones adversas de la dronedarona; el zumo de pomelo es un inhibidor del CYP3A4 que aumenta hasta 3 veces las Cp de la dronedarona, por lo que no debe administrarse durante el tratamiento, y b) inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan), ya que disminuyen las Cp y la efectividad clínica de la dronedarona.

■ Fármacos que prolongan el intervalo QT

No se recomienda combinar dronedarona con fármacos que prolongan el intervalo QT (p. ej., ciertas fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, antibióticos macrólidos o antihistamínicos y antiarrítmicos de clases I y III), debido al riesgo de aparición de taquicardias polimórficas ventriculares (*torsade de pointes*); se debe discontinuarse el tratamiento con dronedarona en pacientes con un QTc \geq 500 ms.

■ Antagonistas del calcio

El diltiazem, el nifedipino, el nisoldipino y el verapamilo son sustratos e inhibidores moderados del CYP3A4 que aumentan las Cp de dronedarona 1,7, 1,2, 1,5 y 1,4 veces respectivamente. Además, el diltiazem y el verapamilo deprimen el nódulo sinoauricular y la conducción a través del NAV. Por ello, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas de verapamilo o diltiazem y ajustar las dosis de ambos tras valorar el ECG a fin de evitar la aparición de bradicardia y BAV³. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados realizados con dronedarona, hasta un 13% de los pacientes recibían de manera concomitante diltiazem o verapamilo sin que se observara mayor riesgo de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca que en el grupo placebo.

■ Estatinas

La dronedarona duplica la Cp de la simvastatina, cuatriplica la Cp de su metabolito activo (simvastatina ácida) y aumenta 1,7 veces la de la atorvastatina³. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se han observado problemas de seguridad cuando la dronedarona se administra conjuntamente con esas estatinas. Se desconoce si podría haber una interacción similar con lovastatina, que también es sustrato del CYP3A4. En realidad, la dronedarona podría aumentar la Cp de cualquier estatina al inhibir la proteína transportadora de aniones (OATP), que participa en su captación hepatocelular. De hecho, la dronedarona aumenta 1,4 veces la Cp de la rosuvastatina, aunque hasta la fecha no se ha constatado que este aumento tenga relevancia clínica. Por lo tanto, se recomienda reducir las dosis inicial y de mantenimiento de estas estatinas y monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos clínicos de toxicidad muscular cuando se asocien con dronedarona.

■ Inmunosupresores

La dronedarona puede aumentar las Cp de la ciclosporina, el everolimus, el tacrolimus y el sirolimus, razón por la que se debe monitorizar las Cp durante el tratamiento con dronedarona, y reajustar las dosis si fuera necesario.

■ Bloqueadores beta

La dronedarona es un inhibidor débil del CYP 2D6, por lo que podría interactuar con los bloqueadores beta (BB) metabolizados por el CYP2D6. Así, dronedarona 600 mg dos veces al día (dosis superior a la aceptada por la EMA) aumenta la Cp de metoprolol 1,6 veces y la de propranolol, 1,3 veces en metabolizadores rápidos⁷². Asimismo, los BB podrían interactuar con la farmaco-

Tabla 3 Interacciones farmacológicas de la dronedarona

Fármaco	Interacción farmacodinámica	Interacción farmacocinética	Consecuencias clínicas
Inhibidores potentes del CYP3A4: • Antifúngicos azólicos: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol • Macrólidos: eritromicina, telitromicina, claritromicina • Nefazodona • Inhibidores de proteasas: ritonavir • Zumo de pomelo		Aumentan de manera importante la Cp y las reacciones adversas de la dronedarona	Esta asociación está contraindicada
Inhibidores moderados del CYP3A4: diltiazem y verapamilo	Aumentan la Cp de dronedarona (1,4 a 1,7 veces) y deprimen la conducción a través del NAV		Reducir las dosis iniciales de estos fármacos a fin de evitar la aparición de bradicardia y BAV
Fármacos que prolongan el intervalo QT (www.torsades.org): • Fenotiazinas • Antidepresivos tricíclicos • Antiarrítmicos de los grupos I y III	Favorecen la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares y <i>torsades des pointes</i>		Evitar la combinación
Inductores del CYP3A4: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan		Disminuyen la Cp y la eficacia clínica de la dronedarona	Evitar la combinación
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus y sirolimus		La dronedarona aumenta su Cp	Monitorizar la Cp y reducir la dosis si fuera necesario
Inhibidores de monoaminoxidasa (MAO)		Podrían disminuir el aclaramiento del metabolito activo de la dronedarona	Utilizar con precaución
Dabigatrán		Aumenta la Cp (70%) y el área bajo la curva de la Cp (100%) de dabigatrán	Esta combinación está contraindicada
Digoxina	Mayor riesgo de bradicardia y BAV	La dronedarona aumenta su Cp	Reducir la dosis de digoxina y monitorizar su Cp
Estatinas: atorvastatina, simvastatina	Casos de rabdomiolisis en pacientes tratados con dronedarona y simvastatina	Aumentan sus Cp 1,7 y 4 veces respectivamente	Reducir las dosis inicial y de mantenimiento de estas estatinas
Bloqueadores beta	Mayor riesgo de bradicardia y BAV	Aumentan la Cp de metoprolol (1,6 veces) y propranolol (1,3 veces)	Reducir la dosis y monitorizar el ECG
Anticoagulantes orales	Casos aislados de aumento de la INR	La dronedarona incrementa la Cp de S-warfarina	Monitorizar la INR

BAV: bloqueo auriculoventricular; Cp: concentración plasmática; INR: razón normalizada internacional (*International Normalized Ratio*); NAV: nódulo auriculoventricular.

dinámica de la dronedarona. De hecho, en los ensayos clínicos, los BB aumentan la incidencia de bradicardia y BAV al combinarlos con dronedarona. Por ello, se recomienda monitorizar el ECG y reajustar la dosis de BB si fuera necesario.

■ Anticoagulantes orales

En los estudios ERATO⁴⁷ y DIONYSOS⁴⁰ no se observaron interacciones entre anticoagulantes orales y dronedarona. En el estudio DIONYSOS, dronedarona 600 mg dos veces al día (dosis superior a la aceptada por la EMA) incrementó la Cp de S-warfarina 1,2 veces, pero no modificó la Cp de R-warfarina (que es unas 3 veces más potente que el enantiómero R) o la razón internacional normalizada (INR). En el estudio ATHENA, la incidencia anual de sangrado (el 6,3 frente al 6,4%) o de sangrado mayor que implicara hospitalización o muerte del paciente fue similar en el grupo tratado con dronedarona y en el de placebo (el 1,0 frente al 0,9%)⁴² y el análisis de seis ensayos clínicos controlados, incluido el estudio ATHENA, tampoco pudo demostrar diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes tratados con dronedarona y el grupo placebo⁶⁷. Más aún, en el estudio DIONYSOS, en el que el 95,6% de los pacientes estaban tratados con anticoagulantes orales, la incidencia de eventos hemorrágicos fue un 50% inferior en el grupo tratado con dronedarona que en el grupo de amiodarona⁴⁰, y en el grupo tratado con dronedarona había menos pacientes con bajas concentraciones de hemoglobina (el 1,3 frente al 4,7%) o valores de INR > 4,5 (el 25 y el 10%), y eran también menos los pacientes en los que fue necesario reducir la dosis de warfarina (el 20 y el 48%). Estos resultados indican que, a diferencia de la amiodarona, no habría interacciones entre la dronedarona y los anticoagulantes orales. Sin embargo, se han notificado algunas elevaciones del INR clínicamente significativas (≥ 5) en los primeros días tras iniciar tratamiento con dronedarona en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Ello, unido a que en el estudio PALLAS el INR permanecía menos tiempo con rango terapéutico en los pacientes tratados con dronedarona⁶², motivó que en la ficha técnica del fármaco se recomiende monitorizar el INR de los pacientes tratados con esta combinación³.

■ Inhibición de la gp-P

La dronedarona inhibe la gp-P, lo que explicaría sus interacciones con digoxina y dabigatrán.

■ Digoxina

El aumento de la incidencia de ictus y la mortalidad arritmogénica observado en el estudio PALLAS^{62,73} y el aumento en la incidencia de muerte arritmica o súbita observado en el estudio ANDROMEDA se han relacionado con una posible interacción entre dronedarona y digoxina⁴¹. La dronedarona aumenta 2,5 veces la Cp de digoxina, probablemente por inhibir el transportador de gp-P en el riñón³. Por otra parte, la digoxina ejerce un efecto sinérgico con la dronedarona en la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular, a la vez que puede incrementar la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales. Además, la digoxina inhibe la ATP-asa dependiente de Na⁺-K⁺ en la membrana plaquetaria, a la vez que aumenta la expresión plaquetaria de CD62P (un marcador de activación), los agregados de plaquetas y leucocitos, los marcadores de activación endotelial (EMP62E y EMP31) y la expresión de HIF-1 durante la isquemia^{43,74,75}. Por todo lo anterior, se recomienda reducir a la mitad la dosis de digoxina y monitorizar la digoxinemia y el ECG.

■ Dabigatrán

En voluntarios sanos, la coadministración de dronedarona 400 mg dos veces al día y dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día aumenta la Cp (70%) y el AUC de la Cp (100%) de dabigatrán.

A pesar de que desconocemos la relevancia clínica de esta interacción en pacientes con FA, la EMA contraindica explícitamente la coadministración de dabigatrán y dronedarona³. Sin embargo, no dejan de llamar la atención varios hechos: *a*) que la FDA no contraindique esta combinación, ya que en un análisis retrospectivo de una base de datos estadounidense, que incluía a un total de 5.201 pacientes con FA/FIA que utilizaban dabigatrán solo y 638 que utilizaban dabigatrán en combinación con dronedarona, no se observaron diferencias en la incidencia de hemorragias, y *b*) el aumento de la Cp de dabigatrán observado en pacientes tratados con dronedarona es similar al descrito cuando el dabigatrán se combina con otros inhibidores de la gp-P (p. ej., amiodarona o verapamilo) o con clopidogrel y, sin embargo, la EMA no contraindica la combinación de dabigatrán con estos fármacos.

El dabigatrán, el edoxabán y el rivaroxabán son sustratos de la gp-P y, además, el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán son sustratos del CYP3A4. Por lo tanto, es de esperar que los fármacos antiarrítmicos que inhiben la gp-P (p. ej., amiodarona, carvedilol, dronedarona, propafenona, quinidina y verapamilo) o el CYP3A4 (amiodarona, dronedarona) incrementen sus Cp. Sin embargo, hasta la fecha no se ha contraindicado la administración de dronedarona con apixabán, edoxabán y rivaroxabán.

■ Otras interacciones

A la dosis de 400 mg/12 h, la dronedarona no interactúa con la teofilina (sustrato del CYP1A2), los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (sustratos del CYP2C9), la metformina (sustrato OCT1 y OCT2), el omeprazol (sustrato CYP 2C19), el clopidogrel, el etinilestradiol y el levonorgestrel.

■ Posología

La dosis recomendada de dronedarona es de 400 mg dos veces al día para los adultos, y no se debe tomar con zumo de pomelo. Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar la siguiente en su horario habitual, pero no debe doblar la dosis. La dronedarona modifica el desarrollo embrionario y fetal en ratas a la dosis máxima recomendada para humanos, y en conejos, a la mitad de esta dosis. Por ello, y aunque no se dispone de datos de mujeres embarazadas, no se recomienda su uso a las mujeres que están embarazadas o pueden embarazarse si no utilizan un método anticonceptivo eficaz (categoría X). La dronedarona y sus metabolitos se excretan por la leche en la rata, por lo que, aunque desconocemos si se excreta por la leche humana, se recomienda utilizar dronedarona durante el periodo de lactancia solo si ello conlleva un beneficio evidente para la mujer.

■ Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones para el uso de dronedarona se resumen en la tabla 4³. Debido a la presencia de lactosa en la formulación galénica, no se debería tratar con dronedarona a los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosagalactosa.

■ Conclusiones

La dronedarona es un fármaco de estructura química similar a la de la amiodarona y, al igual que esta, exhibe propiedades de los cuatro grupos de la clasificación de Vaughan Williams. A diferencia de la amiodarona, la dronedarona es menos liposoluble, lo que se traduce en una semivida

Tabla 4 Contraindicaciones de la dronedarona

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes
Pacientes con inestabilidad hemodinámica
Disfunción sistólica ventricular izquierda o antecedente de insuficiencia cardiaca
FA permanente con una duración ≥ 6 meses (o desconocida) para la que el médico no considere necesario realizar más intentos de restaurar el ritmo sinusal
Bradicardia < 50 lpm
Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (PR > 280 ms) o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción del nódulo sinusal, defectos de la conducción auricular o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos)
Intervalo QTc ≥ 500 ms (corregido por la fórmula de Bazett)
Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa
Pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 o con fármacos que prolongan el intervalo QTc y pueden inducir <i>torsades des pointes</i>
Insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)
Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona
Administración conjunta con dabigatrán
Mujeres durante el embarazo o el periodo de lactancia

FA: fibrilación auricular; lpm: latidos por minuto; QTc: intervalo QT corregido.

más corta y menor riesgo de acumulación tisular. En ensayos clínicos controlados, se ha demostrado que es un fármaco seguro y eficaz para mantener el ritmo sinusal de los pacientes con hipertensión arterial, hipertrofia cardiaca o cardiopatía isquémica. Es de resaltar que la dronedarona presenta un perfil de seguridad mejor que el de amiodarona, lo que, unido a su cómoda posología, la convierte en una alternativa terapéutica para mantener el ritmo sinusal tras una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con FA paroxística o persistente.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Patel C, Yan GX, Kowey PR. New drugs and technology: Dronedaron. *Circulation*. 2009;120:636-44.
2. Tamargo J, López-Farré A, Caballero R, Delpón E. Dronedaron. *Drugs Today*. 2011;47:109-33.
3. European Public Assessment Report (EPAR). Summary of Product Characteristics. Multaq (dronedaron). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500113205.pdf
4. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005;85:1205-125.
5. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Delpón E. IKur/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Invest Drugs*. 2009;18:399-416.
6. Tamargo J, Delpón E. Pharmacologic bases of antiarrhythmic therapy. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology*. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 529-40.

7. Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiol Rev*. 2014;94:609-53.
8. Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, Mazur M, Maurer U, Toischer K, et al. Altered Na⁺ currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2330-42.
9. Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D, Qi XY, Xiao L, Nattel S. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*. 2006;113:1730-7.
10. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current I_{K,ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112:3697-706.
11. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89:744-53.
12. Zhang YH, Sun HY, Chen KH, Du XL, Liu B, Cheng LC, et al. Evidence for functional expression of TRPM7 channels in human atrial myocytes. *Basic Res Cardiol*. 2012;107:282.
13. Lalevéé N, Nargeot J, Barrère-Lemaire S, Gautier P, Richard S. Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:885-90.
14. Gautier P, Guillemare E, Marion A, Bertrand JP, Tourneur Y, Nisato D. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:191-202.
15. Varro A, Takacs J, Nemeth M, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a non-iodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol*. 2001;133:625-34.
16. Aimond F, Beck L, Gautier P, Chérif OK, Davy JM, Lorente P, et al. Cellular and in vivo electrophysiological effects of dronedarone in normal and postmyocardial infarcted rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292:415-24.
17. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a non-iodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation*. 1999;100:2276-81.
18. Thomas D, Kathofer S, Zhang W, Wu K, Wimmer AB, Zitron E, et al. Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K⁺ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels. *Br J Pharmacol*. 2003;140:996-1002.
19. Ridley JM, Milnes JT, Witchel HJ, Hancox JC. High affinity HERG K⁺ channel blockade by the antiarrhythmic agent dronedarone: resistance to mutations of the S6 residues Y652 and F656. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325:883-91.
20. Altomare C, Barbuti A, Viscomi C, Baruscotti M, DiFrancesco D. Effects of dronedarone on acetylcholine-activated current in rabbit SAN cells. *Br J Pharmacol*. 2000;130:1315-20.
21. Guillemare E, Marion A, Nisato D, Gautier P. Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K⁺ current in guinea pig atrial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:802-5.
22. Heijman J, Heusch G, Dobrev D. Pleiotropic effects of antiarrhythmic agents: dronedarone in the treatment of atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:127-40.
23. Bogdan R, Goegelein H, Ruetten H. Effect of dronedarone on Na⁺, Ca²⁺ and HCN channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;383:347-35.
24. Sobrado LF, Varone BB, Machado AD, Nearing BD, Zeng D, Belardinelli L, et al. Dronedarone's inhibition of I_K current is the primary mechanism responsible for its bradycardic effect. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:914-8.
25. Schmidt C, Wiedmann F, Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Novel electrophysiological properties of dronedarone: inhibition of human cardiac two-pore-domain potassium (K2P) channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012;385:1003-16.
26. Burashnikov A, Antzelevitch C. New developments in atrial antiarrhythmic drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:139-48.
27. Moro S, Ferreira M, Celestino D, Medei E, Elizari MV, Sicouri S. In vitro effects of acute amiodarone and dronedarone on epicardial, endocardial, and M cells of the canine ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007;12:314-21.
28. Sicouri S, Moro S, Litovsky S, Elizari MV, Antzelevitch C. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:1269-79.
29. Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HD, Van Opstal JM, Wellens HJ. Evaluation of the acute electrophysiologic effects of intravenous dronedarone, an amiodarone-like agent, with special emphasis on ventricular repolarization and acquired torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:212-22.
30. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2059-70.
31. Chatelain P, Meysmans L, Mattéazzi JR, Beaufort P, Clinet M. Interaction of the antiarrhythmic agents SR 33589 and amiodarone with the beta-adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart. *Br J Pharmacol*. 1995;116:1949-56.
32. Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, Gautier P, Roccon A, Herbert JM, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol*. 2004;496:119-27.

33. Hoy SM, Keam SJ. Dronedarone. *Drugs*. 2009;69:1647-63.
34. Van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, De Groot SH, Leunissen JD, Van Der Hulst FF, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation*. 2001;104:2722-7.
35. Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, Chatelain P. SR 33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26:453-61.
36. Rochetaing A, Barbé C, Kreher P. Beneficial effects of amiodarone and dronedarone (SR 33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters assessed during reperfusion in isolated rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:500-11.
37. Finance O, Manning A, Chatelain P. Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalolol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26:570-6.
38. Djandjighian L, Planchenault J, Finance O, Pastor G, Gautier P, Nisato D. Hemodynamic and antiadrenergic effects of dronedarone and amiodarone in animals with a healed myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:376-83.
39. Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, Manning A. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur J Pharmacol*. 1995;279:25-32.
40. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
41. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-87.
42. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
43. Heusch G, Schulz R. Pleiotropic effects of dronedarone on ischemia/reperfusion injury in heart and brain. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26:257-63.
44. Custodis F, Schirmer SH, Baumhake M, Heusch G, Bohm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1973-83.
45. Manning A, Thisse V, Hodeige D, Richard J, Heyndrickx JP, Chatelain P. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent—electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25:252-61.
46. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
47. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al; ERATO Study Investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527-9.
48. Herrmann S, Layh B, Ludwig A. Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51:997-1006.
49. Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, Manning A. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur J Pharmacol*. 1995;279:25-32.
50. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pflugers Arch*. 1983;397:284-9.
51. Baumgart D, Haude M, Goerge G, Liu F, Ge J, Große-Eggebrecht C, et al. Augmented α -adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation*. 1999;99:2090-8.
52. Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, et al. α -adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 2000;101:689-94.
53. Gregorini L, Marco J, Farah B, Bernies M, Palombo C, Kozakova M, et al. Effects of selective α_1 - and α_2 -adrenergic blockade on coronary flow reserve after coronary stenting. *Circulation*. 2002;106:2901-7.
54. Skyschally A, Heusch G. Reduction of myocardial infarct size by dronedarone in pigs—a pleiotropic action? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:197-201.
55. Inserte J, Garcia-Dorado A, Ruiz-Meana M, Padilla F, Barrabés JA, Pina P, et al. Effect of inhibition of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger at the time of myocardial reperfusion on hypercontracture and cell death. *Cardiovasc Res*. 2002;55:739-48.
56. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al. Analysis of stroke in Athena: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174-80.
57. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Køber L. Impact of dronedarone in atrial fibrillation and flutter on stroke reduction. *Clin Interv Aging*. 2010;5:63-9.

58. Dagres N, Varounis C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Rallidis LS, Nastasiou-Nana M. Dronedaronone and the incidence of stroke in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:395-400.
59. Engelhorn T, Schwarz MA, Heusch G, Doerfler A, Schulz R. Reduction of cerebral infarct size by dronedarone. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:523-9.
60. Yeh SH, Ou LC, Gean PW, Hung JJ, Chang WC. Selective inhibition of early-but not late-expressed HIF-1alpha is neuroprotective in rats after focal ischemic brain damage. *Brain Pathol*. 2011;21:249-62.
61. Lip GYH, Frison L, Grind M; on behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28:752-9.
62. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
63. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-7.
64. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
65. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedaronone and amiodaronone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1089-95.
66. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedaronone, amiodaronone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-45.
67. Singh D, Cingolani E, Diamond GA, Kaul S. Dronedaronone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1569-76.
68. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD005049.
69. Friberg L. Safety of dronedaronone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2376-84.
70. Goehring E, Bohn R, Pezzullo JC, Pezzullo J, Jones JK. Real-world outcomes for dronedaronone initiators compared to other antiarrhythmic agents in the treatment of atrial fibrillation in a large United States population. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:10S.
71. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedaronone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-91.
72. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedaronone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:113-23.
73. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ; PALLAS investigators. Interaction between digoxin and dronedaronone in the PALLAS trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1019-25.
74. Chirinos JA, Castrellon A, Zambrano JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstman LL, et al. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2:525-9.
75. Zhang H, Qian DZ, Tan YS, Lee K, Gao P, Ren YR, et al. Inaugural article: digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:19579-86.

Ensayos clínicos con dronedarona: indicaciones y contraindicaciones

José L. Merino

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

La dronedarona es el fármaco antiarrítmico mejor evaluado en pacientes con fibrilación auricular (FA), con numerosos ensayos clínicos multicéntricos y más de 10.000 pacientes estudiados en ellos¹. No hay ningún otro fármaco antiarrítmico del que se tenga tanta información para esta arritmia. La mayoría de estos estudios incluyeron exclusivamente a pacientes con FA, pero algunos tan importantes como el estudio ATHENA también incluyeron a pacientes con *flutter* auricular, por lo que sus conclusiones también son extrapolables a pacientes con esta arritmia. En este artículo se revisan los principales estudios (tabla) del fármaco y sus principales indicaciones y contraindicaciones.

Tabla Principales ensayos clínicos multicéntricos con dronedarona

Estudio	Año	Sustrato	Objetivo	Comparador	N	Resultado
DAFNE ²	2003	FA PS	Tiempo a recurrencia	Dronedarona 400, 600, 800 y placebo	270	Positivo
EURIDIS/ADONIS ³	2007	FANP FIA	Tiempo a recurrencia	Placebo	1.237	Positivo
ATHENA ⁷	2009	FANP FIA	Mortalidad y hospitalización CV	Placebo	4.628	Positivo
DIONYSOS ¹¹	2010	FANP	Tiempo a recurrencia o interrupción	Amiodarona	504	Neutro
ERATO ⁶	2008	FAP	Control FC	Placebo	174	Positivo
PALLAS ⁹	2011	FAP FIA	Ictus, infarto, embolia, mortalidad CV	Placebo	3.236	Negativo
ANDROMEDA ⁴	2008	Disfunción VI + ICC grave	Mortalidad y hospitalización ICC	Placebo	627	Negativo

CV: cardiovascular; FANP: fibrilación auricular no permanente; FAP: fibrilación auricular permanente; FA PS: fibrilación auricular persistente; FIA: *flutter* auricular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; VI: ventrículo izquierdo.

Correo electrónico: jlmerino@secardiologia.es (J.L. Merino).

■ DAFNE

El DAFNE fue el primer estudio del plan de investigación clínica con dronedarona². Fue un estudio en fase II para la selección de la mejor dosis de dronedarona. Se aleatorizó de forma abierta a 270 pacientes a recibir 400, 600 u 800 mg de dronedarona cada 12 h o placebo para prevenir recurrencias de FA tras una cardioversión. Tras la inclusión, los pacientes recibieron el tratamiento elegido y, si tras 5-7 días no habían recuperado el ritmo sinusal, se les realizó una cardioversión eléctrica y se continuó el tratamiento durante 6 meses. Finalmente se logró la conversión en 199 pacientes, que fueron los que sirvieron de base para los análisis. El tiempo hasta la primera recurrencia fue significativamente mayor en el brazo de dronedarona 400 mg/12 h, con una mediana de tiempo de 60 frente a 5,3 días en el brazo aleatorizado a placebo (reducción del riesgo relativo del 55%; $p = 0,001$). Las dosis mayores no se asociaron a mayor eficacia. Se objetivó una tasa de conversión espontánea a ritmo sinusal en el 5,8, el 8,2 y el 14% de los pacientes tratados con, respectivamente, 400, 600 y 800 mg de dronedarona cada 12 h, significativamente mayores que el 3,1% observado con placebo ($p = 0,026$). La tolerabilidad y la seguridad de la dronedarona fueron buenas, sin incidencias de eventos proarrítmicos, y solo se observó una prolongación del intervalo QT en el brazo de 800 mg/12 h. Abandonaron prematuramente el fármaco el 22,6% de los pacientes aleatorizados a dronedarona 800 mg, frente a solo el 3,9% del grupo de 400 mg. El abandono se debió fundamentalmente a efectos secundarios gastrointestinales, sin evidenciarse toxicidad orgánica tiroidea, pulmonar u ocular. Dados estos resultados de eficacia y seguridad, se seleccionó la dosis de 400 mg/12 h para el desarrollo en fase III del programa de investigación clínica con los estudios que se describen a continuación.

■ EURIDIS/ADONIS

EURIDIS y ADONIS fueron dos estudios diseñados para evaluar la eficacia de la dronedarona frente a placebo para el mantenimiento de ritmo sinusal en pacientes con FA no permanente³. Ambos estudios tenían un diseño idéntico; el EURIDIS se realizó en 12 países europeos y el ADONIS, en Estados Unidos, Canadá, Australia, Sudáfrica y Argentina. Se incluyó a pacientes con al menos un episodio de FA o *flutter* auricular en los 3 meses precedentes que estuvieran en ritmo sinusal durante al menos 1 h antes del inicio del estudio. Se excluyó de esta forma a los pacientes con FA permanente, que tuvieran datos de insuficiencia cardíaca grave (clase funcional de la *New York Heart Association* III o IV) o toma concomitante de otros antiarrítmicos, entre otros. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 a recibir por vía oral 400 mg/12 h o placebo. Se programaron visitas de seguimiento, así como el envío frecuente y siempre que presentaran síntomas de ECG mediante un transmisor transtelefónico durante 12 meses. El objetivo primario de los dos estudios era el tiempo a la primera recurrencia de FA sostenida, definida como con una duración de al menos 10 min y confirmada al menos dos veces mediante ECG. En el estudio europeo, finalmente se aleatorizó a 612 pacientes y en el no europeo, a 731. La media de edad de los pacientes en los dos estudios era 62,2 y 63,5 años para placebo y dronedarona respectivamente; eran varones aproximadamente el 69% y tenían cardiopatía estructural el 39,7 y el 42,4% de los grupos de placebo y dronedarona respectivamente. Solo un 10 y un 11% de los pacientes de ambos estudios tenían *flutter* auricular. Los resultados de los estudios mostraron una mediana de tiempo a la primera recurrencia de FA/*flutter* de 116 días en el grupo de dronedarona frente a 53 días en el grupo de placebo. Durante 1 año de seguimiento, el 75% de los pacientes asignados a placebo tuvieron recurrencia de FA, frente al 64% del grupo de dronedarona, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los resultados fueron similares entre los estudios europeo y no europeo. Además, se objetivó una frecuencia cardíaca durante FA 14 lpm menor (103 frente a 117 lpm) en el grupo tratado con dronedarona frente a placebo. Finalmente, en el objetivo combinado de hospitalización o muerte, los resultados fueron significativamente mejores en los pacientes tratados con dronedarona (el 22,8 frente al 30,9%; $p = 0,01$). No se observaron diferencias

significativas en la incidencia de eventos adversos, salvo por disfunción tiroidea, que fue más frecuente en los pacientes tratados con placebo, y por elevación de creatinina, que fue más frecuente en los tratados con dronedarona, como era esperable por el efecto de inhibición de la secreción tubular por este fármaco.

Los estudios EURIDIS y ADONIS fueron la validación clínica de la eficacia y la seguridad de la dronedarona para el tratamiento de pacientes con FA, pero se los puso en duda a raíz de los resultados del estudio ANDROMEDA.

■ ANDROMEDA

El estudio ANDROMEDA fue diseñado para evaluar si la dronedarona era superior al placebo para reducir la mortalidad o la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular grave⁴. El diseño del estudio fue a doble ciego y pretendía incluir a 1.000 pacientes. Los criterios de inclusión eran muy exigentes y los pacientes debían presentar insuficiencia cardiaca clase III o IV en el mes previo a la aleatorización junto con disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35%). Cerca del 38% de los pacientes presentaban alguna forma de FA, sobre todo permanente. En esencia, el diseño era prácticamente idéntico al del estudio DIAMOND, realizado por los mismos investigadores para comparar la dofetilida frente a placebo en una población similar en Dinamarca, que demostró un beneficio neutro en mortalidad pero una reducción en hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en los tratados con dofetilida⁵. Sin embargo, en esa ocasión el estudio se tuvo que interrumpir cuando se llevaba incluidos a 627 pacientes, por observarse un incremento significativo en la mortalidad global en el brazo de dronedarona (el 8,1 frente al 3,8%; $p = 0,03$). Se trató de buscar explicaciones a este resultado, de las que destacan que el aumento de creatinina sérica observado por la inhibición por la dronedarona de la secreción tubular de creatinina podría haber llevado a la disminución del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, fármacos que mejoran el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, es más fácil imaginar que en una población de pacientes tan enfermos cualquier fármaco que pueda empeorar, aunque solo sea discretamente, la hemodinámica puede llevar a un incremento de mortalidad a corto plazo, y todo ello a pesar de que si se hubiera mantenido quizá podría haberla reducido, por sus potenciales efectos antiarrítmicos en las arritmias auriculares y ventriculares. La relación temporal de estos efectos y del diseño del estudio para la fecha del primer análisis de mortalidad puede llevar a resultados muy diferentes. Sea como fuere, los resultados de este estudio, junto con los del PALLAS, que se describe más adelante, han llevado a desaconsejar el uso de dronedarona en pacientes con insuficiencia grave, especialmente cuando esta se asocia a disfunción ventricular izquierda. A pesar de ello, conviene resaltar que la disfunción ventricular asociada a FA no permanente fue *per se* uno de los criterios de inclusión del estudio ATHENA, como se describe más adelante, y que los resultados del estudio en este subgrupo y en los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron en el mismo sentido positivo de reducción de la mortalidad y hospitalización cardiovascular en dicho estudio.

■ ERATO

El estudio ERATO fue el único del plan de investigación diseñado para evaluar el efecto de la dronedarona en la frecuencia cardiaca⁶. El estudio incluyó a 174 pacientes aleatorizados a dronedarona o placebo de manera enmascarada. El objetivo primario del estudio fue el cambio de la frecuencia ventricular frente al basal en el día 14 de tratamiento y evaluado mediante un Holter de 24 h. Se objetivó que la dronedarona reducía la frecuencia cardiaca en 11,7 lpm, y que reducciones similares se observaban a los 6 meses. La frecuencia cardiaca durante máximo ejercicio también se redujo en 24,5 lpm sin reducirse la capacidad de ejercicio evaluada con la duración de máximo ejercicio. El efecto de la dronedarona fue aditivo al de otros fármacos comúnmente utilizados para el control de la frecuencia cardiaca, como bloqueadores beta, antagonistas del calcio o digital.

■ ATHENA

Los resultados del estudio ANDROMEDA despertaron dudas sobre la seguridad de la dronedarona, y las agencias reguladoras exigieron un estudio adicional realizado para pacientes con FA y que fundamentalmente evaluara seguridad. De esta forma se diseñó el estudio ATHENA, que hasta la fecha es el más grande jamás realizado con un fármaco antiarrítmico en pacientes con FA⁷. En total incluyó a 4.628 pacientes —en 551 hospitales de 37 países—, a los que se aleatorizó en relación 1:1 a dronedarona o placebo añadido al tratamiento estándar y doble ciego. Los pacientes debían presentar FA paroxística o persistente o *flutter* auricular de menos de 1 año de evolución sostenida junto con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de muerte cardiovascular: más de 70 años, hipertensión arterial tratada con al menos dos fármacos de grupos terapéuticos diferentes, diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección $\leq 40\%$, antecedentes de accidente cerebrovascular transitorio o embolia sistémica o una aurícula izquierda de diámetro > 50 mm. Como criterios de exclusión, se tomó la insuficiencia cardiaca en clase funcional IV o en el último mes inestabilidad hemodinámica, incluida la descompensación de insuficiencia cardiaca de cualquier clase. El objetivo primario del estudio fue un combinado de mortalidad de cualquier causa u hospitalización cardiovascular. Los resultados del estudio fueron positivos para dronedarona, y a los 21 ± 5 meses se objetivaba un 24% más de hospitalizaciones o muertes entre los pacientes tratados con placebo frente a los del grupo de dronedarona (el 39,4 frente al 31,9%; $p < 0,001$) (figura 1). Se observó una tendencia a una menor mortalidad global del 17% entre los tratados con dronedarona, pero sin alcanzar diferencias significativas ($p = 0,18$). Sin embargo, por primera vez se observaba con un fármaco antiarrítmico en esta población una reducción de la mortalidad cardiovascular del 44% respecto a placebo añadido al tratamiento estándar, de forma significativa ($p = 0,01$). El análisis de subgrupos observó un beneficio similar en todos ellos, incluidos los de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular. No hubo diferencias significativas entre dronedarona y placebo en la aparición de eventos adversos graves, aunque se observó mayor frecuencia de eventos gastrointestinales de tipo dispepsia y de la ya mencionada elevación de la creatinina en los tratados con dronedarona.

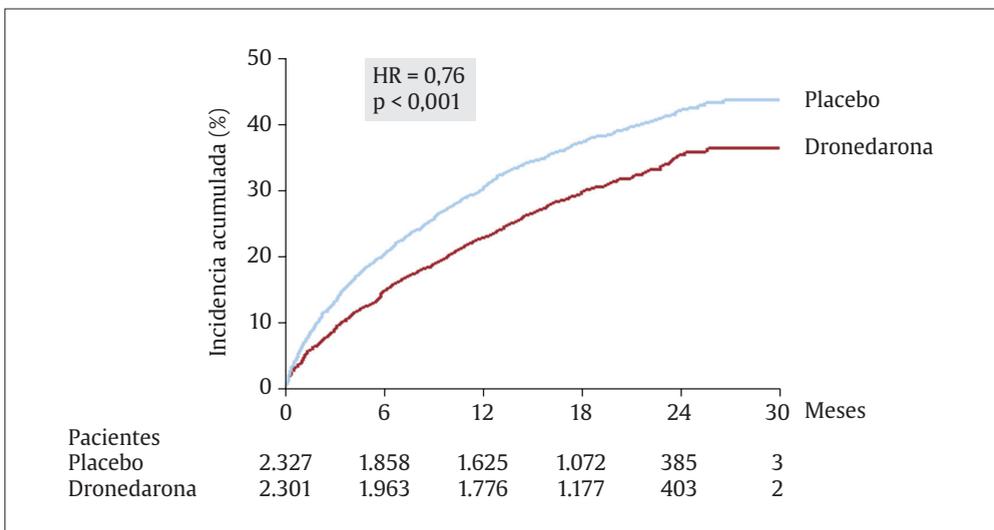


Figura 1 Resultados del estudio ATHENA en el objetivo primario de mortalidad y hospitalizaciones de causa cardiovascular. Reproducido con permiso de Hohnloser et al⁷.

Tanto el estudio principal como los subanálisis del estudio posteriormente publicados mostraron datos interesantes. Así, se observó que las hospitalizaciones se redujeron fundamentalmente por una reducción de los episodios arrítmicos (37%), pero también de síndrome coronario agudo (30%). Se ha especulado sobre este último efecto, y se ha propuesto un mecanismo por reducción de la frecuencia cardíaca o incluso por efecto vasodilatador de la dronedarona. También se encontró menor incidencia de ictus entre los pacientes tratados con dronedarona. Otro subestudio evaluó al grupo de pacientes incluidos con insuficiencia cardíaca que mostraron un beneficio similar al del global del estudio, como ya se ha mencionado⁸. Finalmente, en otro subestudio se objetivó que durante el seguimiento en algunos pacientes se desarrolló FA permanente, sin que por ello se suspendiera el tratamiento del ensayo clínico. A pesar de ello, se objetivó en esta población una tendencia no significativa en la misma dirección que el estudio global a un efecto beneficioso de la dronedarona. Todos estos hallazgos llevaron a postular potenciales efectos beneficiosos pleotrópicos de la dronedarona más allá de los puramente antiarrítmicos y sentaron las bases para el estudio PALLAS.

■ PALLAS

El estudio PALLAS se planteó para evaluar el beneficio observado en los pacientes que contrajeron FA permanente durante el estudio ATHENA⁹. El estudio se planteó para incluir a unos 11.000 pacientes en 37 países. Los criterios de inclusión fueron FA o *flutter* auricular permanentes, definidos como al menos 6 meses con esta arritmia de manera ininterrumpida, sin planes de conversión, 65 o más años de edad y además algún factor de riesgo cardiovascular de los siguientes: insuficiencia cardíaca NYHA II-III con una hospitalización por ello en el último año, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$, enfermedad arterial periférica o una combinación de 75 o más años de edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Con estos criterios, el 69% de los pacientes tenían una historia de FA permanente de más de 2 años de duración; cerca de dos tercios, antecedentes de insuficiencia cardíaca y un tercio estaba tomando digoxina. Se aleatorizó a los pacientes a 400 mg de dronedarona dos veces al día o placebo con un diseño a doble ciego. El objetivo primario del estudio era un combinado de ictus, infarto de miocardio, embolia sistémica o muerte cardiovascular. Se tuvo que suspender el estudio cuando se había incluido a 3.236 pacientes, por un incremento de la mortalidad observada en el brazo de dronedarona (el 1,5 frente al 0,8%; $p = 0,05$) (figura 2). Se observó asimismo un incremento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El incremento de mortalidad se observó especialmente al inicio del tratamiento, por lo que se ha especulado sobre las razones de tal aumento, y se han analizado diversos factores que se asociaron a mayor mortalidad. El más importante de ellos es el tratamiento concomitante con digoxina, que cuando se combinó con dronedarona multiplicó por más de 7 veces el riesgo de muerte cardiovascular frente a cuando se asoció a placebo, especialmente por eventos arrítmicos (11 frente a 0). Esta relación se ha subrayado recientemente en un subanálisis, y quizá no debería sorprender, porque es conocido el estrecho margen terapéutico de la digoxina, los riesgos de su intoxicación y que la dronedarona incrementa significativamente la concentración plasmática de ese fármaco (figura 2)¹⁰. Sea como fuere, esto ha llevado a las principales agencias reguladoras a desaconsejar el uso de dronedarona en pacientes con FA permanente.

■ DIONYSOS

DIONYSOS fue un estudio de corta duración dirigido a comparar el efecto de la dronedarona con el de amiodarona en pacientes con FA¹¹. Se aleatorizó a 504 pacientes a recibir 400 mg de dronedarona cada 12 h o 600 mg de amiodarona durante 28 días, seguidos de 200 mg/día durante 6 meses. El objetivo primario del estudio era la recurrencia de la FA o el abandono prematuro del estudio. El objetivo de seguridad primario era la aparición de eventos adversos específicos tiroi-

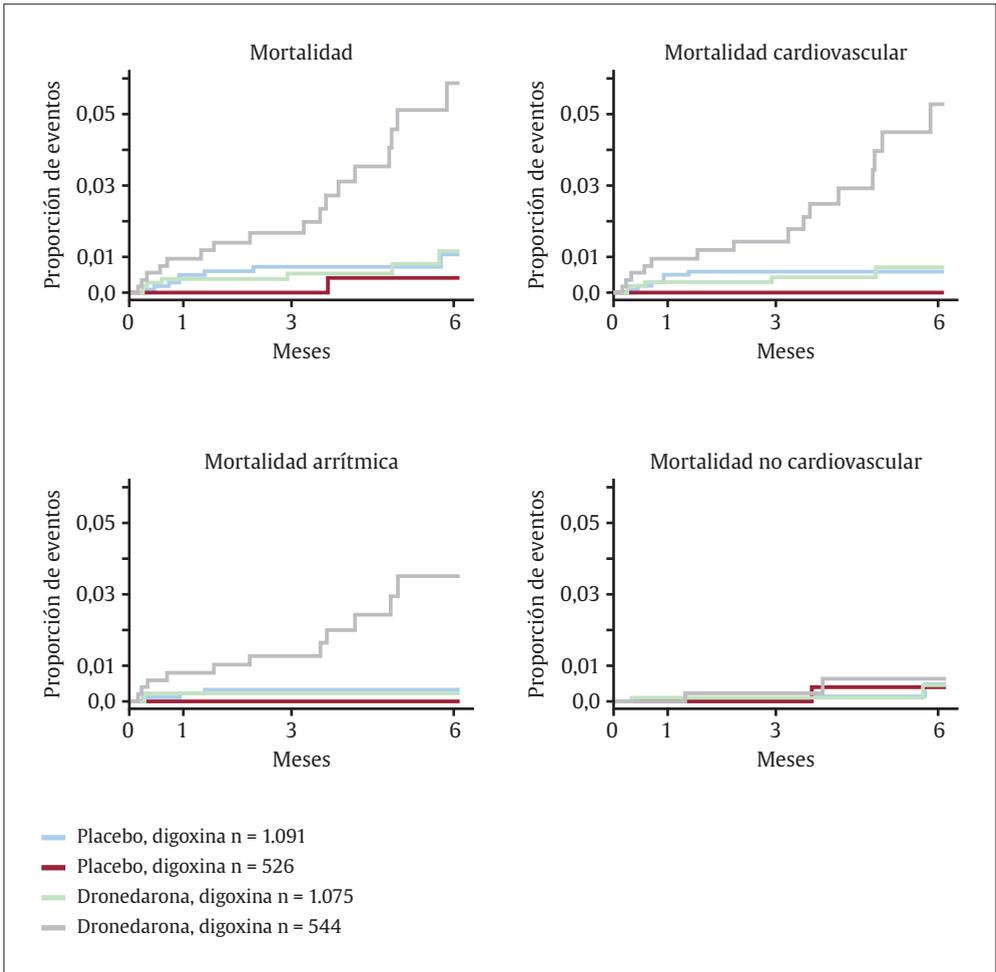


Figura 2 Resultados del estudio PALLAS en los objetivos de tasas de mortalidad global, cardiovascular, no cardiovascular y arrítmica con y sin tratamiento concomitante con digoxina. Reproducido con permiso de Hohnloser al¹⁰.

deos, hepáticos, pulmonares, neurológicos, cutáneos, oculares o gastrointestinales o el abandono prematuro del estudio a consecuencia de un evento adverso. La mediana de duración del tratamiento fue 7 meses y el objetivo primario se alcanzó más frecuentemente entre los pacientes tratados con dronedarona que entre aquellos con amiodarona (el 75,1 frente al 58,8%; $p < 0,001$). Las recurrencias de FA se observaron más frecuentemente en el grupo de dronedarona que en el de amiodarona, tanto en general como tras una cardioversión eficaz. En cambio, el abandono prematuro del estudio tendió a ser menos frecuente entre los tratados con dronedarona que entre los tratados con amiodarona (el 10,4 frente al 13,3%) y se observaron menos eventos adversos principales a los 12 meses (el 39,3 frente al 44,5%; $p = 0,13$), especialmente por una menor tasa de eventos tiroideos, neurológicos, cutáneos y oculares en el grupo con dronedarona (reducción del 39%; $p = 0,002$) que, por el contrario, presentó casi 3 veces más eventos gastrointestinales tipo dispepsia, náuseas o diarrea.

El estudio vino a confirmar la sospecha clínica de que la dronedarona es menos eficaz que la amiodarona para prevenir recurrencias de FA, pero presenta un mejor perfil de seguridad, especialmente de eventos adversos graves. En este sentido, merece la pena mencionar que gran parte de los eventos adversos de la dronedarona fueron gastrointestinales por dispepsia, y que este es un evento adverso molesto que puede llevar a interrumpir el tratamiento, pero es transitorio y no se suele asociar a consecuencias graves. Por otro lado, sorprendió que en el brazo de amiodarona se observaran eventos adversos con tan solo 7 meses de tratamiento, y se ha especulado que los resultados de seguridad del estudio podrían haber mostrado mayores diferencias si la duración del estudio hubiera sido mayor, dado que los eventos adversos de la amiodarona son más evidentes a más largo plazo por la larga vida media del fármaco.

■ Indicaciones y contraindicaciones

Todos estos ensayos clínicos del plan de desarrollo clínico han llevado a establecer unas indicaciones y contraindicaciones del fármaco bastante mejor definidas que para otros fármacos antiarrítmicos de uso corriente y se han trasladado a las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas, como se muestra en otro artículo de esta monografía.

■ Fibrilación auricular no permanente sin cardiopatía estructural

Como ya se ha comentado, en los estudios EURIDIS/ADONIS aproximadamente el 60% de los pacientes incluidos (es decir, en torno a 750) no presentaban cardiopatía estructural³. Aunque, como se ha dicho, el objetivo primario de estos dos estudios era el tiempo a la primera recurrencia de FA o *flutter* auricular, se observó una tasa de eventos del objetivo secundario de mortalidad global y hospitalizaciones significativamente menor en los pacientes tratados con dronedarona que en los tratados con placebo, incluso de manera más acusada en los pacientes sin cardiopatía estructural que con ella. Asimismo, el estudio ATHENA⁷ confirmó estos resultados de beneficio frente a placebo en el objetivo combinado de mortalidad y hospitalizaciones, especialmente teniendo en cuenta que ese era el objetivo primario del estudio. La población estudiada era más envejecida (en torno a 72 años) y enferma pero, a pesar de ello, cerca del 40% de los pacientes no presentaban cardiopatía estructural. Por todo ello, podemos decir que la dronedarona ha mostrado en esta población beneficios que van más allá de la mera prevención arrítmica, cosa que no se puede decir de otros fármacos que actualmente se recomiendan como primera línea de prevención de recurrencias de FA, como la flecainida o la propafenona, cuya indicación únicamente respaldan estudios antiguos, pequeños y sin poder suficiente para evaluar estos beneficios¹².

Por todo ello, la dronedarona es un fármaco antiarrítmico de primera línea para pacientes con FA sin cardiopatía estructural e incluso se ha propuesto que sería el de primera elección, dados los resultados del estudio ATHENA.

■ Fibrilación auricular no permanente e hipertensión arterial

Este es el contexto clínico en que se considera la dronedarona de primera elección frente a otros fármacos antiarrítmicos, sobre todo si el paciente presenta hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio ATHENA, el 86,3% de los pacientes eran hipertensos, por lo que los beneficios pronósticos encontrados con la dronedarona en este estudio de reducción de hospitalizaciones y reducción de mortalidad cardiovascular serían aplicables a esta población. Estos beneficios no han sido demostrados con otros fármacos como los antiarrítmicos tipo IC o el sotalol en esta población¹². Además, es importante tener en cuenta que el daño miocárdico incipiente, manifestado como hipertrofia ventricular izquierda según avanza la enfermedad hipertensiva, desacon-

seja el uso de fármacos tipo IC o sotalol que, en modelos experimentales y publicaciones de casos clínicos, se han asociado con desarrollo de arritmias ventriculares¹². Por otro lado, la amiodarona básicamente se considera un fármaco de segunda línea, para utilizar solo ante contraindicación o fracaso de la dronedarona, dada su grave y frecuente toxicidad sistémica.

■ Fibrilación auricular no permanente y cardiopatía isquémica

Los pacientes con FA y cardiopatía isquémica constituyen otro grupo importante y con características diferenciales. Aunque estrictamente la cardiopatía isquémica en ausencia de infarto de miocardio previo no constituiría una contraindicación para el uso de fármacos tipo I, los resultados del estudio CAST, que mostraron un incremento de mortalidad en pacientes con extrasistolia ventricular, antecedentes de infarto de miocardio tratados con encainida, flecainida o morizicina, han extendido la recomendación de evitar su uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria¹³. Por el contrario, el 30,4% de los pacientes incluidos en el estudio ATHENA presentaban enfermedad coronaria, con resultados en tratamiento con dronedarona similares a los del grupo general incluido en este estudio. Al mismo tiempo, se objetivó una reducción estadísticamente significativa de un 30% de hospitalizaciones por síndrome coronario agudo en los pacientes tratados con dronedarona en el estudio ATHENA. Se ha especulado sobre el mecanismo de este efecto beneficioso, más allá del conocido efecto de reducción de la frecuencia cardíaca durante la FA de la dronedarona, y se baraja un posible efecto vasodilatador coronario, entre otros¹⁴. Sea como fuere, estos resultados han posicionado a la dronedarona en la primera línea de tratamiento de los pacientes con FA y cardiopatía isquémica. En esta misma línea se sitúa al sotalol, que presenta una eficacia similar a la de amiodarona para prevenir episodios de FA en esta población y, además, por su efecto bloqueador beta, tiene efectos beneficiosos en el pronóstico de la cardiopatía isquémica. A pesar de ello, conviene mencionar que los efectos pronósticos del sotalol nunca han sido evaluados en un gran ensayo clínico, salvo el estudio SWORD¹⁵ en pacientes con disfunción ventricular tras un infarto de miocardio, que se tuvo que interrumpir por incremento de mortalidad del grupo asignado a d-sotalol, si bien se debe resaltar que esta forma de sotalol no tiene efectos de bloqueo beta.

■ Fibrilación auricular no permanente e insuficiencia cardíaca

La utilización de dronedarona en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca ha sido motivo de gran controversia. Por un lado, los citados resultados del estudio ANDROMEDA⁴, de aumento de mortalidad de pacientes con disfunción ventricular grave (fracción de eyección ventricular izquierda < 35%) y hospitalización por insuficiencia cardíaca grave (NYHA III-IV) tratados con dronedarona, han llevado a contraindicar el uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave si presentan además disfunción ventricular. Por otro lado y como también se ha comentado, en el estudio ATHENA se excluyó a los pacientes con insuficiencia cardíaca en NYHA IV pero, en cambio, se incluyó a otros en NYHA II y III y disfunción ventricular (fracción de eyección ventricular izquierda < 40%), que presentaron tendencia a menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. A pesar de ello, los resultados del estudio PALLAS, que incluyó a pacientes con FA permanente e insuficiencia cardíaca y encontró mayor mortalidad cardiovascular entre los tratados con dronedarona, ha llevado a extender la recomendación de evitar este tratamiento a los pacientes con FA no permanente e insuficiencia cardíaca.

■ Fibrilación auricular permanente

Previamente al estudio PALLAS, se consideraba que una de las indicaciones de la dronedarona podría ser el control de la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes con FA permanente, como había evaluado el estudio ERATO, que demostró un efecto de control de la FC de este fármaco sin even-

tos adversos significativos, como ya se ha comentado. Sin embargo, el aumento de la mortalidad descrito en el estudio PALLAS ha llevado a contraindicar el uso de este fármaco en pacientes con FA permanente, aun si presentan características clínicas diferentes de las del estudio. Finalmente, destaca en ese estudio el mencionado incremento de mortalidad cardiovascular con el uso concomitante de digoxina y dronedarona, probablemente como consecuencia del aumento de la concentración plasmática de la primera en presencia de la segunda, por lo que siempre se debería evitar dicha combinación y, en nuestra opinión, considerarla otra contraindicación¹⁰.

■ Conflicto de intereses

JLM es o ha sido miembro del *advisory board* (dronedarona, vernakalant) e investigador principal de estudios multicéntricos de diversos fármacos antiarrítmicos (AZD1305, azimilida, celivarona, dronedarona, pantenol, ranolazina, vernakalant) en España y otros países.

■ Bibliografía

1. Hohnloser SH. Dronedarone: "real-world" data vis-a-vis data from randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2385-7.
2. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-7.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-87.
5. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:857-65.
6. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527.e1-9.
7. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
8. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J*. 2010;31:1717-21.
9. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
10. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ. Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1019-25.
11. Lewalter T. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1051-2; author reply 2-3.
12. Chimienti M, Cullen MT Jr, Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol*. 1996;77:60A-75A.
13. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-8.
14. Verrier RL, Pagotto VP, Kanas AF, Sobrado MF, Nearing BD, Zeng D, et al. Low doses of ranolazine and dronedarone in combination exert potent protection against atrial fibrillation and vulnerability to ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Heart Rhythm*. 2013;10:121-7.
15. Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet*. 1996;348:7-12.

La dronedarona en relación con los restantes fármacos antiarrítmicos

Ignacio Fernández Lozano

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

■ Introducción

La dronedarona es un fármaco químicamente parecido a la amiodarona, por lo tanto un derivado del benzofurano, al que se han retirado dos átomos de yodo y se ha añadido un radical metilsulfonamida. Esta modificación la hace más hidrosoluble y evita su acumulación en el tejido graso, una de las características farmacocinéticas de la amiodarona, en parte causa de sus efectos secundarios¹. Muestra características electrofisiológicas que pertenecen a las cuatro clases de compuestos antiarrítmicos de Vaughan Williams: bloquea los canales de sodio, muestra actividad antiadrenérgica competitiva, prolonga el potencial de acción y los periodos refractarios y tiene propiedades antagonistas del calcio.

Su desarrollo se vio impulsado por la necesidad de disponer de un fármaco antiarrítmico más seguro, sin las posibles toxicidades tiroideas, neurológicas o pulmonares asociadas con frecuencia a amiodarona. Para su puesta en el mercado se desarrolló un completo programa de estudios clínicos que desde el primer momento demostraron que la dronedarona es algo más que un fármaco antiarrítmico más seguro. En el estudio DAFNE² se tuvo evidencia de su efecto en prolongar el tiempo en ritmo sinusal tras una cardioversión. Los estudios EURIDIS/ADONIS³ evidenciaron su superioridad frente a placebo, y los análisis retrospectivos demostraron un efecto beneficioso en eventos clínicos que inspiró el estudio ATHENA⁴. Finalmente, el estudio ATHENA, el más grande realizado con un fármaco antiarrítmico, ha demostrado un beneficio más allá de la eficacia clásica sobre la recurrencia de la fibrilación auricular (FA) documentada, estableciendo nuevos objetivos de tratamiento basados en la morbimortalidad cardiovascular.

La serie de ensayos clínicos realizados con dronedarona constituye el programa clínico más completo llevado a cabo con un fármaco antiarrítmico para la FA. Se ha demostrado claramente su eficacia en el control de la frecuencia y el ritmo, y beneficios en objetivos clínicos como la mortalidad cardiovascular o los ingresos hospitalarios por causa cardíaca, algo que no se había demostrado antes con ningún otro fármaco antiarrítmico.

■ Eficacia comparada

Diferentes estudios han mostrado que la eficacia antiarrítmica de la dronedarona es superior a la del placebo²⁻⁴, pero son pocos los datos que tenemos para poder comparar la dronedarona con otros fármacos antiarrítmicos. Disponemos de datos que provienen de metanálisis y algunos datos de ensayos pequeños o no aleatorizados; únicamente contamos con un estudio comparativo directo, el DIONYSOS⁵, estudio aleatorizado que compara la dronedarona con la amiodarona. Por lo tanto, los datos disponibles son pocos y hay que analizarlos con precaución.

Si ya es difícil y metodológicamente inadecuado comparar datos de estudios diferentes, esto probablemente sea más cierto en caso de analizar a pacientes con FA. La FA es una arritmia en la que el pronóstico se ve muy relacionado con la edad y la comorbilidad de cada paciente^{6,7}. También la eficacia de un fármaco antiarrítmico es muy diferente en función del tipo de paciente al

que se prescriba. La eficacia será muy alta en pacientes jóvenes, sin cardiopatía estructural, con aurícula izquierda pequeña y pocos episodios de reciente comienzo de FA paroxística. Por el contrario, será menor en pacientes ancianos, con cardiopatía estructural, aurícula izquierda dilatada y una historia larga de episodios de FA persistente en los que otros fármacos no han demostrado eficacia. Por lo tanto la eficacia de un fármaco en un ensayo clínico dependerá del perfil de paciente que se incluye, y las comparaciones entre estudios diferentes pueden dar lugar a conclusiones equivocadas.

■ Metanálisis

Hay varios metanálisis publicados que tratan de evaluar la eficacia de la dronedarona y otros fármacos antiarrítmicos. En 2011 se publicó un trabajo en *Europace*⁸ que trata de analizar la eficacia relativa de amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol, o placebo para el tratamiento de pacientes con FA o flutter. En la literatura encuentran 39 ensayos que analizan tratando de realizar una comparación indirecta y expresando sus resultados frente a placebo. Encuentran que la amiodarona es el fármaco más eficaz (riesgo relativo [RR] = 0,22; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,16-0,29), pero también el que tiene más efectos secundarios (RR = 2,41; IC95%, 0,96-6,06) y abandonos por efectos secundarios (RR = 2,91; IC95%, 1,66-5,11). El uso de dronedarona se asoció al porcentaje más bajo de eventos proarrítmicos, incluidos los episodios de bradicardia (RR = 1,45; IC95%, 1,02-2,08) y también redujo de manera significativa el riesgo de tener un accidente cerebrovascular durante el seguimiento (RR = 0,69, IC95%, 0,57-0,84). Cabe destacar que los autores del metanálisis encontraron una tendencia a mayor mortalidad con sotalol (RR = 3,44; IC95%, 1,02-11,59) y amiodarona (RR = 2,17; IC95%, 0,63-7,51), tendencia que era más fuerte cuando se excluían del análisis los estudios con menos de 100 pacientes por grupo. Considerando las limitaciones de comparar estudios diferentes, se puede concluir que la amiodarona es el fármaco más efectivo, pero a costa de una mayor tasa de efectos secundarios, abandono del tratamiento e incluso una tendencia negativa en la mortalidad (figs. 1, 2, 3 y 4).

Un año después se publicó un análisis sistemático, no basado únicamente en la eficacia, sino en el efecto a largo plazo del uso de antiarrítmicos, tras recuperar el ritmo sinusal, en mortalidad,

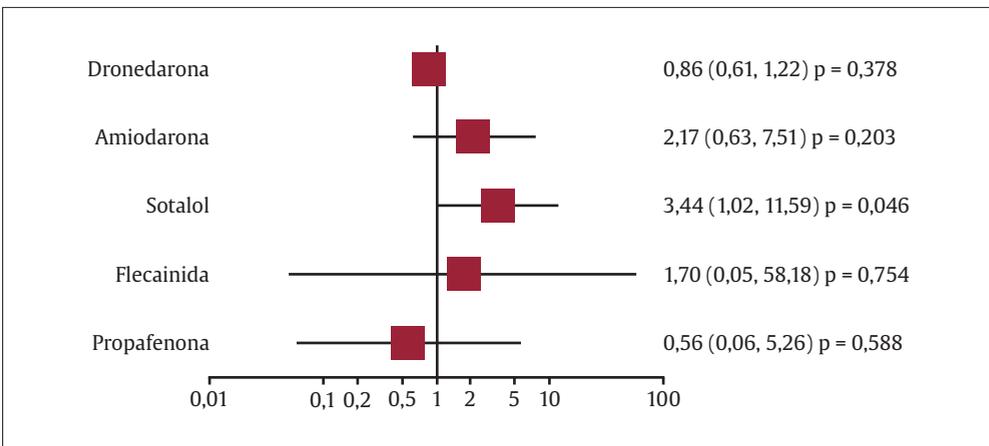


Figura 1 Efecto de los fármacos antiarrítmicos en la mortalidad. Modificado con permiso de Freemantle et al⁸.

accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas, efectos adversos, proarritmia y recurrencia de la FA⁹. Un total de 56 estudios cumplieron los criterios de inclusión con 20.771 pacientes. Se observó un incremento en el porcentaje de mortalidad total tanto con fármacos IA (quinidina y disopiramida) (RR = 2,39; IC95%, 1,03-5,59) como con sotalol (RR = 2,47; IC95%, 1,2-5,05), mientras que no se observó este efecto con amiodarona, dofetilida o dronedarona. Diferentes fármacos se demostraron útiles para disminuir los episodios de FA. Los del grupo IA (disopiramida y quinidina), IC (flecainida, propafenona) y del grupo III (amiodarona, dofetilida, dronedarona y sotalol) (RR = 0,19-0,70; número de pacientes que es necesario tratar [NNT], 3-16). Todos los fármacos

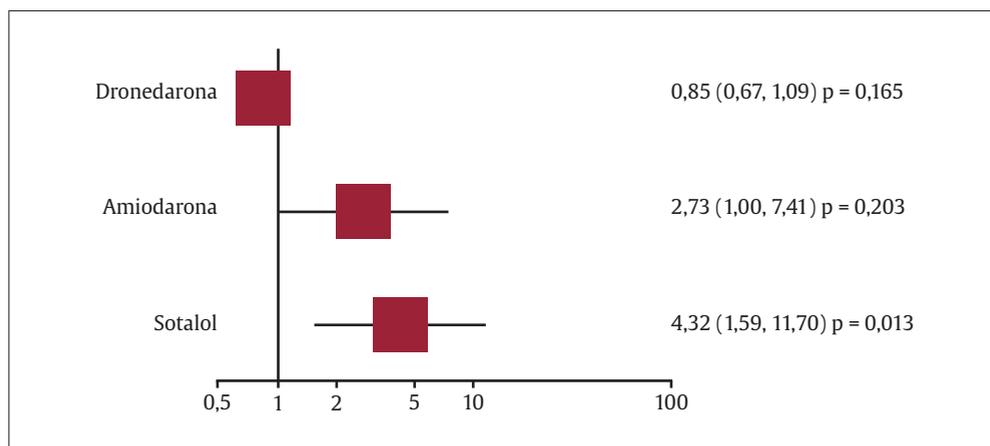


Figura 2 Efecto de los fármacos antiarrítmicos en la mortalidad analizando los ensayos con más de 100 pacientes. Modificado con permiso de Freemantle et al⁸.

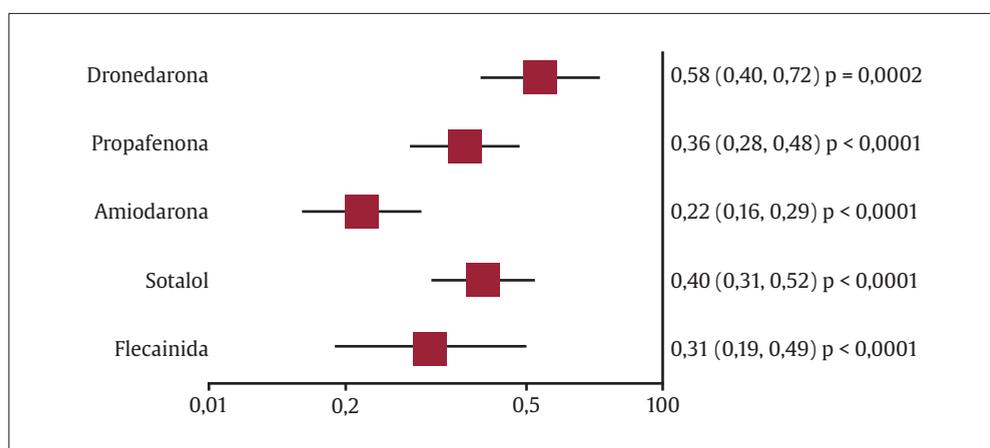


Figura 3 Comparación de la efectividad del tratamiento antiarrítmico. Modificado con permiso de Freemantle et al⁸.

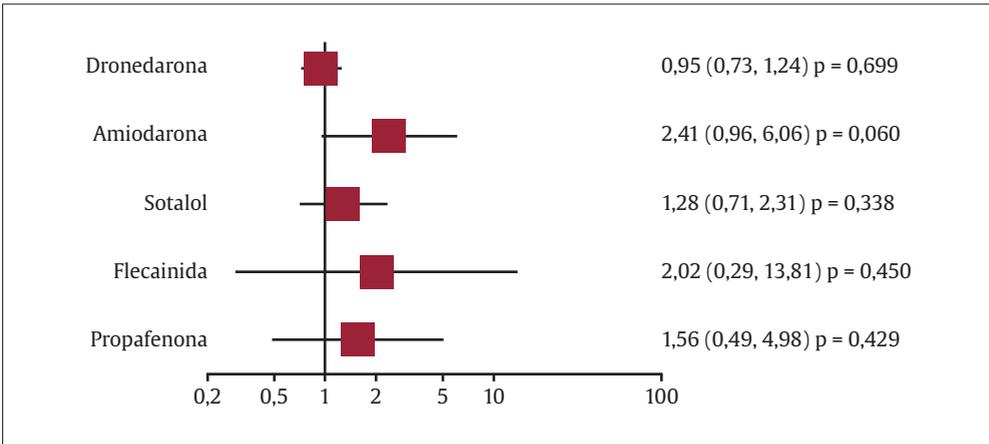


Figura 4 Comparación de los efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos empleados para el tratamiento de la fibrilación auricular. Modificado con permiso de Freemantle et al⁸.

tuvieron un porcentaje de abandono por efectos secundarios mayor que con placebo y todos tuvieron un incremento en los episodios proarrítmicos excepto la propafenona, la amiodarona y la dronedarona.

El metanálisis más reciente se publicó en 2014¹⁰ e intenta aclarar las divergencias en los objetivos clínicos encontradas en los diferentes ensayos que han analizado el valor de la dronedarona en pacientes con FA. Para ello analizaron un total de 9.664 pacientes incluidos en los ensayos aleatorizados frente a placebo con el objetivo primario de mortalidad cardiovascular. Las hospitalizaciones por causa cardiovascular y por insuficiencia cardiaca fueron objetivos secundarios del estudio. Para tratar de paliar la heterogeneidad entre los diferentes estudios, se ajustó por variables basales de relevancia clínica como el tratamiento concomitante con digoxina, la presencia de insuficiencia cardiaca avanzada, cardiopatía isquémica o FA permanente. La variable más importante respecto al pronóstico de los pacientes tratados con dronedarona fue la presencia de FA permanente. En estos pacientes se observó un incremento de la mortalidad cardiovascular (RR = 2,32; IC95%, 1,13-4,75) y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (RR = 1,674; IC95%, 1,05-2,67). Por el contrario, los pacientes con FA no permanente tratados con dronedarona tuvieron una tasa de hospitalizaciones por causa cardiovascular claramente inferior (RR = 0,751; IC95%, 0,68-0,83).

Analizados los metanálisis en conjunto, parece claro que la dronedarona es un fármaco efectivo para prevenir episodios de FA, seguro y que mejora el pronóstico de los pacientes con FA no permanente.

■ Estudios clínicos

Se han publicado dos pequeños estudios que analizan el valor de la dronedarona. El primero es un estudio de un único centro que analiza el valor de la dronedarona comparada con la propafenona para mantener el ritmo sinusal tras una cardioversión eléctrica¹¹. Es un estudio abierto, que aleatorizó a los pacientes tras una cardioversión eléctrica a recibir dronedarona 400 mg dos veces al día o propafenona 150 mg tres veces al día. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recurrencia de FA, con visitas clínicas al mes y a los 2, 3 y 6 meses.

Se incluyó a 98 pacientes (79 varones; media de edad, 59,2 años), 49 en cada grupo. El tiempo medio a la primera recurrencia fue de 31 días en el grupo de dronedarona y 32 días en el grupo a propafenona ($p = 0,715$). La frecuencia cardiaca media durante la primera recurrencia de FA fue menor con dronedarona: 76,5 (67,3-86,5) frente a 83,0 (71,0-96,0) lpm en tratamiento con propafenona ($p = 0,059$). Este efecto se explica por el efecto de la dronedarona frenador del nódulo auriculoventricular¹².

Un segundo ensayo clínico no aleatorizado analiza la eficacia de los bloqueadores beta (BB) y los fármacos antiarrítmicos en prevenir episodios de FA en los primeros 2 meses después de una ablación de venas pulmonares¹³. Incluye a 274 pacientes con una media de edad de 62 ± 10 años (el 66% varones), con el objetivo primario combinado de: a) FA de duración > 30 s; b) episodios de FA sintomáticos que requieran intervención, o c) intolerancia a los fármacos antiarrítmicos. Se incluyó a pacientes tratados con BB ($n = 89$), flecainida ($n = 99$), sotalol ($n = 37$), dronedarona ($n = 29$) o amiodarona ($n = 115$). Recibieron una combinación de BB y antiarrítmicos 95 pacientes. Se evidenciaron episodios de FA en el 42% de los pacientes, sin diferencias en función del tipo de tratamiento recibido ($p = 0,769$). Por lo tanto, en este estudio la eficacia de la dronedarona fue limitada, pero similar a la del resto de fármacos antiarrítmicos analizados.

■ Dronedarona frente a amiodarona

Probablemente y dado el perfil clínico de ambos fármacos, la comparación más lógica se establece entre la amiodarona y la dronedarona. La amiodarona es el fármaco más efectivo para prevenir recurrencias de FA¹⁴⁻¹⁶, pero su eficacia se ve ensombrecida por sus efectos secundarios. La dronedarona, por el contrario, se ha demostrado muy segura y con baja tasa de efectos secundarios²⁻⁵.

Ambos fármacos se han comparado frente a frente en un ensayo clínico, el estudio DIONYSOS¹⁷. Ese estudio aleatorizó a 504 pacientes que nunca habían recibido estos fármacos a tomar dronedarona 400 mg dos veces al día ($n = 249$) o amiodarona 600 mg al día durante 28 días y posteriormente 200 mg/día ($n = 255$) durante al menos 6 meses. El objetivo primario del estudio era un combinado de recurrencia de FA o abandono prematuro. También se analizó específicamente la toxicidad de ambos fármacos o su abandono tras un evento adverso.

La duración media del tratamiento fue de 7 meses. El desenlace primario se alcanzó en un 5,1% del grupo de dronedarona y un 58,8% del grupo de amiodarona tras 12 meses de seguimiento (RR = 1,59; IC95%, 1,28-1,98; $p < 0,0001$); las diferencias se explican básicamente por una mayor tasa de recurrencia de FA en el grupo de dronedarona (el 63,5 frente al 42,0%). La tasa de recurrencia tras una cardioversión efectiva fue del 36,5% con dronedarona y el 24,3% con amiodarona. La tasa de abandono de la medicación tuvo tendencia a ser menos frecuente con dronedarona (el 10,4 frente al 13,3%) y la tasa de eventos adversos mayores a los 12 meses fue menor con dronedarona (el 39,3 y el 44,5%; *hazard ratio* [HR] = 0,80; IC95%, 0,60-1,07; $p = 0,129$), fundamentalmente debido a una menor tasa de eventos adversos tiroideos, neurológicos, dermatológicos y oculares. La conclusión del estudio es que la dronedarona es un fármaco menos efectivo que la amiodarona en prevenir la recurrencia de FA a corto plazo, pero su perfil de seguridad es mejor.

Tras la publicación del estudio DIONYSOS, Piccini et al realizaron una extensiva revisión de los ensayos clínicos aleatorizados publicados con ambos fármacos¹⁸. Analizaron cuatro estudios con amiodarona frente a placebo, cuatro de dronedarona frente a placebo y la comparación directa entre ambos. Su conclusión es que la amiodarona es más eficaz para prevenir recurrencias de FA (RR = 0,49; IC95%, 0,37-0,63; $p < 0,001$). Por el contrario, hay tendencia a mayor mortalidad con amiodarona (RR = 1,61; IC95%, 0,97-2,68; $p = 0,066$) y mayor tasa de eventos adversos que requirieron interrumpir el fármaco (RR = 1,81; IC95%, 1,33-2,46; $p < 0,001$). Por cada 1.000 pacientes tratados con dronedarona en lugar de amiodarona, se dan 228 más recurrencias de FA, 9,6 muertes menos y 62 eventos adversos menos que requieran suspender el fármaco.

■ Seguridad

La dronedarona se ha demostrado como un fármaco extraordinariamente seguro en los ensayos clínicos²⁻⁵; sin embargo, tras su comercialización se publicaron casos aislados de toxicidad hepática, lo que puso en duda su seguridad.

Hoy sabemos que la seguridad demostrada en los ensayos es trasladable a la práctica clínica. Los datos más contundentes vienen del registro sueco de FA¹⁹. En 2014, Friberg publicó la evolución de 174.995 pacientes con diagnóstico de FA entre los años 2010 y 2012. De ellos 4.856 recibieron dronedarona y se comparó su evolución con la de los 170.139 pacientes restantes. Tras un seguimiento mínimo de 6 meses y un seguimiento medio de 1,6 años, se encontró que la mortalidad de los pacientes que recibieron dronedarona fue del 1,3 frente al 14% del grupo control (figura 5), tampoco hubo casos de muerte súbita, mayor toxicidad hepática ni disfunción hepática mortal. Los pacientes con dronedarona eran más jóvenes (65,5 frente a 75,7 años; $p < 0,0001$) y sanos, pero tras realizar un análisis de propensiones, los pacientes que recibieron dronedarona tenían menos mortalidad que el resto (RR = 0,41; IC95%, 0,33-0,51), efecto que también se veía en los enfermos con insuficiencia cardiaca (RR = 0,40; IC95%, 0,30-0,53). La mortalidad del grupo de dronedarona fue incluso menor que la de la población general (mortalidad estándar normalizada, 0,67; IC95%, 0,55-0,78).

■ Análisis de coste-efectividad

En el escenario económico actual, el coste de los tratamientos es un argumento cada vez más importante a la hora de introducir una nueva terapia. Se han publicado varios estudios que anali-

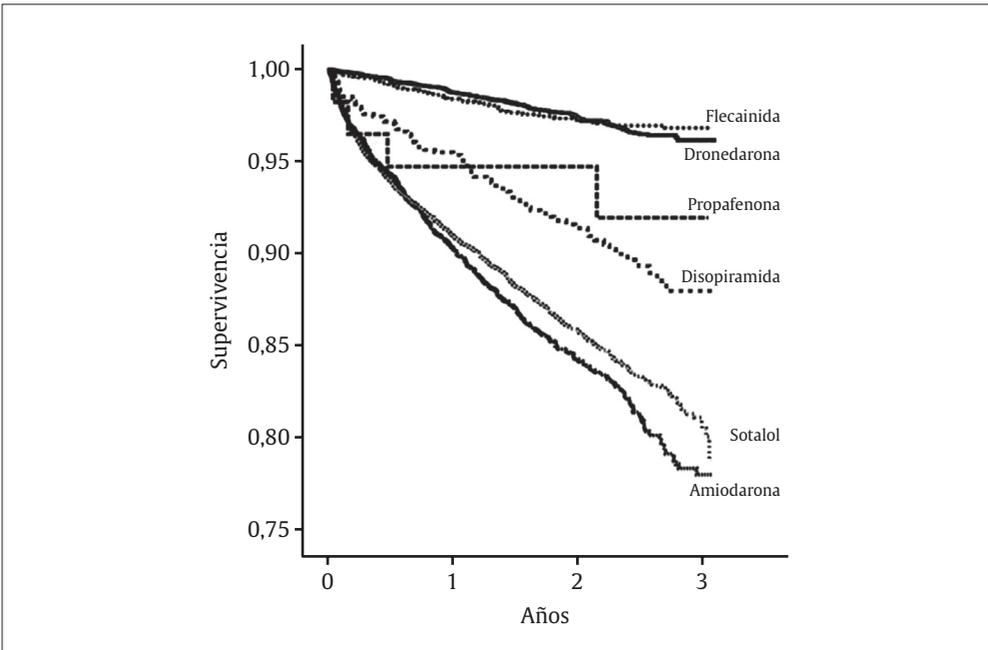


Figura 5 Supervivencia en el registro sueco de fibrilación auricular en función del tratamiento recibido. Modificado con permiso de Friberg¹⁹.

zan el impacto económico del uso de la dronedarona en pacientes con FA. De ellos destacaremos dos; el primero es un análisis realizado en Canadá, Italia, Suecia y Suiza empleando los datos del estudio ATHENA²⁰. La dronedarona se demostró coste-efectiva, con un coste de 5.340, 4.620, 3.850 y 5.630 euros por año vida ajustado por la calidad de vida del paciente en Canadá, Italia, Suecia y Suiza respectivamente. El factor más importante para este resultado fue el incremento de supervivencia de los pacientes tratados con dronedarona.

El segundo estudio viene de Serbia y analiza el coste-efectividad de la dronedarona comparada con amiodarona, propafenona y sotalol²¹. Para ello los autores construyen un modelo de Markov empleando a 1.000 pacientes virtuales y analizan como objetivo primario el número de años libre de accidente cerebrovascular agudo (ACVA). La dronedarona es el fármaco más coste-efectivo, para lograr 1 año libre de ACVA se precisa invertir 1.779,23 euros, frente a los 3.845,10 euros con amiodarona y los 4.674,20 euros con propafenona. El fármaco menos coste-efectivo es el sotalol, en el que se emplean 14.973,89 euros.

■ Conclusiones

La dronedarona se muestra muy útil en el tratamiento de pacientes con FA no permanente. Su eficacia es similar a la de la mayoría de los fármacos que empleamos en nuestra práctica clínica habitual, aunque menor que la de amiodarona. Por el contrario, su perfil de seguridad es mucho mayor, y es el único fármaco antiarrítmico del que se ha demostrado mejora de parámetros clínicos. Los análisis de coste-efectividad que se han publicado la muestran como la mejor opción para este tipo de pacientes.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Doggrel SA, Hancox JC. Dronedaron: an amiodarone analogue. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:415-26.
2. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
4. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
5. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedaron versus amiodarona in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:597-605.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year followup of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359-64.
8. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedaron, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:329-45.
9. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD005049.
10. Hohnloser SH, Connolly SJ, John Camm A, Halperin JL, Radzik D. An individual patient-based meta-analysis of the effects of dronedaron in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1117-24.
11. Chun KJ, Byeon K, Im SI, Park KM, Park SJ, Kim JS, et al. Efficacy of dronedaron versus propafenone in the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Clin Ther*. 2014;36:1169-75.
12. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of Dronedaron for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527.e1-9.

13. Sohns C, Von Gruben V, Sossalla S, Bergau L, Seegers J, Lüthje L, et al. Antiarrhythmic drug therapy for maintaining sinus rhythm early after pulmonary vein ablation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:7-12.
14. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:20-9.
15. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
16. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356:935-41.
17. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:606-7.
18. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1089-95.
19. Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2376-84.
20. Nilsson J1, Åkerborg Ö, Bégo-Le Bagousse G, Rosenquist M, Lindgren P. Cost-effectiveness analysis of dronedarone versus other anti-arrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation—results for Canada, Italy, Sweden and Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2013;14:481-93. doi:10.1007/s10198-012-0391-x.
21. Tesic D, Kostic M, Paunovic D, Jankovic S. Cost-effectiveness analysis of dronedarone versus amiodarone, propafenone and sotalol in patients with atrial fibrillation: results for Serbia. *Kardiol Pol.* 2014 Nov 27.

Visión de la dronedarona desde las guías de práctica clínica

Nuno Cabanellas y Lluís Mont*

Sección de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

■ Introducción

En el manejo farmacológico de la fibrilación auricular (FA), los antiarrítmicos disponibles para cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal presentan perfiles de eficacia y seguridad reconocidamente lejos de lo que sería satisfactorio^{1,2}, y por ello es necesario disponer de nuevos antiarrítmicos que puedan mejorar el perfil de eficacia y seguridad de los antiarrítmicos existentes.

En este contexto, en la década pasada la dronedarona se presentó como una de las mayores novedades, y prontamente empezaron a surgir los resultados de los primeros grandes estudios como el DAFNE³ en 2003. En los años siguientes, se sucedieron numerosos e importantes ensayos multicéntricos aleatorizados, ya referidos en detalle en otros artículos (EURIDIS y ADONIS⁴, ERATO⁵, ANDROMEDA⁶, ATHENA⁷, DIONYSOS⁸, HESTIA⁹ y PALLAS¹⁰).

El ritmo de producción de nueva evidencia científica respecto a este fármaco es, junto con los resultados de los estudios con los nuevos anticoagulantes orales y los progresos en el tratamiento intervencionista, uno de los factores que más han contribuido a que las sociedades científicas del mundo procediesen a revisiones sucesivas de sus guías sobre el tratamiento de la FA.

En los últimos 3 años, todas las sociedades científicas han hecho cambios en sus guías de tratamiento de la FA. La Sociedad Europea de Cardiología publicó su más reciente guía en 2010¹¹, con necesidad de una actualización en 2012¹²; el *American College of Cardiology* (ACC), la *American Heart Association* (AHA) y la *Heart Rhythm Society* (HRS) han publicado su nueva versión en 2014¹³; la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) ha hecho actualizaciones en 2014¹⁴, tras un documento emitido en 2012¹⁵, y en Reino Unido el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) actualizó igualmente su documento sobre el manejo de la FA en 2014¹⁶.

Dados todos los cambios hechos recientemente por las distintas sociedades científicas, y en los cuales la dronedarona ha visto alteradas sus clases de recomendación y las advertencias, en este artículo se pretende hacer un repaso de las actuales indicaciones propuestas en los diferentes conjuntos de guías para este antiarrítmico: el inicio de la era de la ablación.

La única arritmia en la cual la dronedarona tiene o ha tenido indicaciones es la FA. Aún no ha sido testada a gran escala en ensayos multicéntricos aleatorizados en otro tipo de arritmia.

■ Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología

La guía europea de 2010¹¹ daba a la dronedarona un papel destacado en el tratamiento a largo plazo de la FA, sobre todo cuando la estrategia terapéutica era el control de ritmo, a pesar de que también se la consideraba útil para control de frecuencia ventricular, por lo tanto, para pacientes con FA permanente. Su empleo con el objetivo de obtener cardioversión a ritmo sinusal no se consideraba; no obstante, la amiodarona, un fármaco de la misma clase de Vaughan-Williams, sí.

Presentadas un año y medio después de la publicación del mayor ensayo con un fármaco antiarrítmico, el ATHENA, y 2 meses después de la del DIONYSOS, estas guías atribuían a la dronedarona (en la dosis de mayor seguridad: 400 mg dos veces al día) una clase de recomendación I con nivel de evidencia A para su utilización en el mantenimiento del ritmo sinusal, tras alcanzarlo por

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmont@clinic.cat (L. Mont).

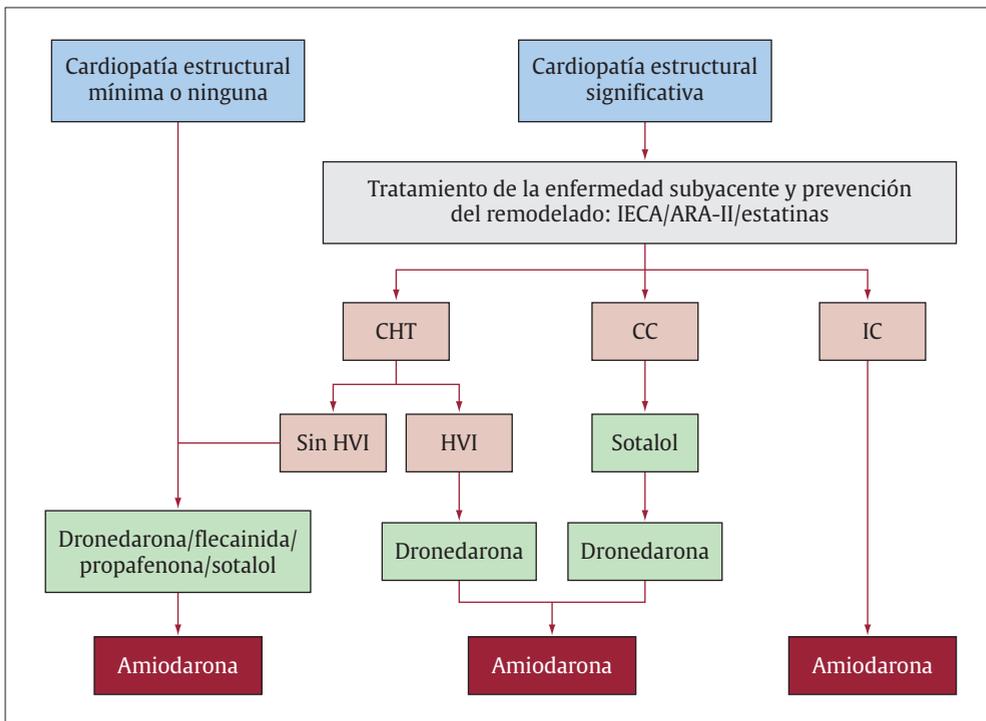


Figura 1 Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. CC: cardiopatía coronaria; CHT: cardiopatía hipertensiva; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Modificada de Camm AJ, et al¹⁷.

otros medios, juntamente con amiodarona, flecainida, propafenona o D,L-sotalol, en pacientes sin cardiopatía estructural y sin que la FA tuviera clara mediación adrenérgica (se prefieren los bloqueadores beta [BB]) o colinérgica (se prefiere disopiramida). Además, se recomendó como fármaco de elección para dicha finalidad en presencia de cardiopatía estructural en el contexto de hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva, enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) I-II. Teniendo en cuenta el principio fundamental de la terapia con antiarrítmicos de que se debe privilegiar la seguridad sobre la eficacia, los riesgos de emplear otros fármacos en estos contextos, particularmente los proarrítmicos, justifican esta preferencia de recomendación. También se explicita la contraindicación para pacientes con insuficiencia cardiaca en NYHA III-IV o recientemente descompensada.

Por los resultados del ATHENA, que demostró reducción del objetivo de mortalidad cardiovascular total, hospitalización por causa cardiovascular, incidencia de síndrome coronario agudo e incidencia de ictus (independientemente de la terapia antitrombótica concomitante), la utilización de dronedarona para pacientes con FA no permanente y otros factores de riesgo cardiovascular adquiriría una recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B, con el objetivo específico de reducir la mortalidad cardiovascular.

En el ámbito del control de frecuencia, se clasifica como «razonable» el empleo de dronedarona con el objetivo de disminuir la frecuencia ventricular en casos de FA no permanente sin insuficiencia cardiaca en NYHA III-IV. Para este fin, se atribuye clase de recomendación IIa, con

nivel de evidencia B. De hecho, en el ERATO, que incluyó a pacientes con FA permanente con el objetivo de evaluar la dronedarona como controlador de frecuencia, se ha obtenido una reducción de 11 lpm en la frecuencia cardíaca media de 24 h en el grupo tratado respecto al grupo control tras 14 días de tratamiento, efecto persistente a largo plazo, sin que se haya reportado aumento de los efectos adversos. Además en el ATHENA, cerca de 10% de la población incluida sufrió FA permanente a lo largo del estudio, sin que se haya detectado diferencia significativa en el pronóstico respecto al grupo con FA no permanente (y esta fue una de las observaciones que crearon altas expectativas para el PALLAS¹⁸). Sin embargo, se advierte de que en esa fecha no había autorización de las entidades reguladoras para usar el fármaco con este propósito.

La dronedarona no está recomendada en la cardioversión farmacológica de la FA.

En la actualización de la guía de FA de 2012¹², las alteraciones más recientes hasta ahora hechas al documento original tras los acontecimientos como los del estudio PALLAS, entre otros, se pasó a desaconsejar la prescripción a los pacientes con fallo de bomba y con síntomas ligeros (NYHA I-II), exceptuándose los casos en que no haya otras alternativas válidas, y se mantienen las orientaciones de no utilizarla en caso de NYHA III-IV o FA permanente.

Para pacientes con enfermedad coronaria, el fármaco que considerar de primera línea es ahora el sotalol, y la dronedarona es una alternativa a este. A la utilización en casos de FA permanente, es decir, con intención de controlar la frecuencia cardíaca, se le da recomendación de clase III, es decir, que no se debe utilizar.

Sin embargo, la dronedarona se mantiene con indicación de clase IA para mantener el ritmo sinusal de pacientes con FA recurrente, paroxística o persistente y sin (o con mínima) enfermedad cardíaca estructural, y se señala la alta seguridad del fármaco por el bajo riesgo arrítmico.

En un corto lapso, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió la advertencia de contraindicación para los casos en que haya cualquier tipo de inestabilidad hemodinámica y antecedentes de disfunción ventricular. Además, el texto del *Resumen Europeo de las Características del Medicamento* pasó a aconsejar que el inicio de la terapia con dronedarona sea hecho por especialistas en fármacos antiarrítmicos, y se debe evitar hacerlo en el ámbito de la atención primaria.

■ Las guías estadounidenses

En las recomendaciones de las guías estadounidenses (ACC/AHA/HRS) de 2011¹⁹ sobre el manejo de la FA, la actualización se centró en la utilidad de la dronedarona, teniendo como base lógicamente los resultados de los ensayos disponibles hasta esa fecha.

La dronedarona se incluye entre los fármacos de primera línea para mantener el ritmo sinusal de pacientes con formas paroxísticas o persistentes sin cardiopatía estructural. Sin embargo, llama la atención que no se de clase de recomendación específica para este fármaco, en contraste con lo que sucede con los otros apuntados para las mismas indicaciones, como sotalol (IIa C), flecainida (IIa B) o propafenona (IIa B). Para pacientes con enfermedad coronaria pero sin disfunción ventricular, el fármaco era también una primera opción, en igualdad con el sotalol y la dofetilida.

Se reconocía como potencial causante de daño la administración a pacientes en NYHA IV o con descompensación de insuficiencia cardíaca en las 4 semanas previas, particularmente si la fracción de eyección fuera $\leq 35\%$. Se dejaba en abierto la utilización para casos de insuficiencia cardíaca en NYHA III sin descompensaciones recientes (desaconsejadas en la guía europea).

Se atribuyó una recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B (semejante a la guía europea del año anterior), a la utilización del fármaco para disminuir las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares en las formas paroxística o persistente de la arritmia (en tanto se haya logrado ya ritmo sinusal). También en estas guías se recomienda no utilizar en FA permanente o con el objetivo de cardioversión a ritmo sinusal.

Las recién publicadas guías de 2014¹³ en general concuerdan con la versión más actual de las recomendaciones europeas.

La dronedarona se mantiene contraindicada para pacientes con FA permanente y cuando el objetivo sea controlar la frecuencia o cardiovertir por medios farmacológicos la FA a ritmo sinusal.

En el contexto del mantenimiento del ritmo sinusal, la dronedarona, respetadas sus contraindicaciones, tiene una clase de recomendación que ahora está claramente definida (IA), juntamente con la flecainida, la propafenona, el sotalol, la amiodarona y la dofetilida (cada uno también con naturales advertencias para subgrupos específicos de pacientes).

De acuerdo con los resultados del estudio ANDROMEDA —que incluyó insuficiencia cardiaca en NYHA III-IV y fue prematuramente interrumpido por mayor mortalidad en el grupo tratado—, esta revisión refiere ahora con claridad la contraindicación del fármaco para pacientes en NYHA III-IV o cualquiera de las otras si hubo una descompensación en las 4 semanas previas. En caso de enfermedad coronaria pero sin disfunción ventricular, se puede usar dronedarona en lugar de flecainida o propafenona.

■ La perspectiva canadiense

Las guías de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) utilizan un sistema de clasificación de las recomendaciones con designaciones distintas de las guías de las sociedades europeas y estadounidenses, pero con equivalencias perceptibles de las clases de recomendación I-III y los niveles de evidencia A-C. Es el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), en el cual los niveles de evidencia se designan como de calidad alta, moderada, débil y muy débil, y las recomendaciones se califican de fuerte, moderada, débil o condicional.

Las guías sobre el manejo de la FA, naturalmente, también evolucionaron a medida que los grandes estudios fueron aportando resultados con implicaciones mayores. Están redactadas con un estilo bastante pragmático, pero también didáctico.

De acuerdo con la evidencia disponible en 2010²⁰, la CCS ponía como principal interés de la dronedarona el mantenimiento del ritmo sinusal de pacientes con antecedentes de FA, y la consagra como fármaco de primera línea para esa función en igualdad con la flecainida, la propafenona y el sotalol. Se reconocía su perfil de seguridad, pero se optó por no considerarla el fármaco de elección, por tener una eficacia considerada muy similar a la de los otros.

En el contexto de insuficiencia cardiaca, la restricción se hacía por el valor de fracción de eyección, más que por la evaluación de la clase funcional de la NYHA. Asimismo, la dronedarona se mantenía en el grupo de opciones preferentes, siempre que el intento de mantener el ritmo sinusal era en pacientes con fracción de eyección > 35% (juntamente con sotalol y amiodarona), siendo esta última la única opción si la fracción de eyección estuviera por debajo de 35%.

También se le daba un papel en el control de frecuencia. Había una recomendación condicional con calidad de evidencia moderada para su utilización como fármaco de segunda línea, para añadir a un fármaco bloqueador del nódulo auriculoventricular (NAV) en caso de control insatisfactorio de la frecuencia ventricular solo con este.

En las actualizaciones de 2012¹⁵, la dronedarona mantenía su papel en el mantenimiento del ritmo sinusal con los otros antiarrítmicos también previamente recomendados con esta indicación. Sin embargo, a causa de la mala experiencia en el PALLAS, se creó una recomendación calificada como fuerte y con alto nivel de evidencia de no utilizarla en pacientes con FA permanente. Se pasó también a recomendar no utilizarla en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o fracción de eyección < 40% (recomendación fuerte con moderada calidad de evidencia). Se introdujo una advertencia sobre la utilización concomitante con digoxina.

La más reciente actualización a las guías de tratamiento de la FA de la CCS se publicó en 2014¹⁴. Se centra en los progresos en el campo de la anticoagulación para prevención de eventos cardioembólicos y en el cada vez más importante papel de la ablación por catéter.

Sin embargo, cuando se opta por la utilización de fármacos, independientemente de que el objetivo sea el control del ritmo o de la frecuencia, las indicaciones para cada uno de los fármacos individualmente, incluida la dronedarona, se mantuvieron en general semejantes a las del documento de 2012.

■ **National Institute for Health and Care Excellence**

Para la FA, el NICE emite sus propias normativas de orientación clínica, las más recientes publicadas en 2014⁶. En este tipo de documento se describen las opciones recomendadas y su jerarquía de preferencia, después de la sistematización de los estudios clínicos y de coste-efectividad que las justifican y de la valoración de la calidad de evidencia, pero sin definir clases de recomendación.

Cuando se pretende control del ritmo, la primera opción recomendada deberá ser un BB estándar (distinto de sotalol), a no ser que haya contraindicaciones.

Como alternativa al BB o en adición a este si subsisten las recurrencias y los síntomas, la dronedarona es el fármaco preferente si por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular está presente:

- Hipertensión que requiera por lo menos dos antihipertensivos de clases distintas.
- Diabetes mellitus.
- Antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica.
- Diámetro de la aurícula izquierda > 50 mm, en eje largo paraesternal.
- Edad ≥ 70 años.

Además de uno de los factores de riesgo citados, el paciente no debe sufrir ningún tipo de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ni tener antecedentes de insuficiencia cardiaca.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con base en normas previas pero no cumplen los criterios de elección actuales deberán tener la opción de continuar con su tratamiento hasta decisión médica en contrario.

La preferencia por la dronedarona respecto a la flecainida o a la propafenona se justifica por su más favorable perfil de seguridad.

La dronedarona está indicada solamente para mantener el ritmo sinusal, no para el control de la frecuencia o la cardioversión.

■ **Visión global y reflexiones**

En el contexto de atención a pacientes con FA, hay que elaborar una estrategia terapéutica (que puede cambiar con el tiempo), en la cual se opta jerárquicamente por:

1. Controlar la frecuencia u obtener ritmo sinusal mantenido (control de la frecuencia frente a control del ritmo).
- 2.1. Si en control de ritmo, con fármacos (¿cuáles?), con ablación (¿cuándo y con qué modalidad?), ¿con los dos o con ninguno?
- 2.2. Si en control de frecuencia, con fármacos (¿cuáles?), ¿sin nada o con ablación del NAV (y cuándo y cómo hacer *pacing* después)?

Optando por la estrategia de control de ritmo, los progresos tecnológicos de los últimos años, condujeron a que la ablación de FA sea una modalidad cada vez más asequible y disponible, más eficaz, más segura y más coste-efectiva.

De hecho, cuando se opta por una estrategia de control del ritmo, según el documento de consenso sobre ablación por catéter o quirúrgica de la FA, elaborado en conjunto por la *European Heart Rhythm Association* (EHRA), la *European Cardiac Arrhythmia Society* (ECAS) y la HRS, publicado en 2012²¹, la ablación por catéter está indicada:

- En casos de FA sintomática y recurrente a pesar de la toma de fármacos de las clases I o III de Vaughan-Williams (forma paroxística con recomendación I A; forma persistente con recomendación II B; forma persistente de larga duración con recomendación de clase II B).
- En caso de FA sintomática y antes de medicación con cualquier antiarrítmico (forma paroxística, II A; forma persistente, II B; forma persistente de larga duración, II B C).

Los medios farmacológicos e intervencionistas no son mutuamente excluyentes y muchas veces se utilizan en conjunto.

Con mayor o menor precisión lingüística en la caracterización del escenario clínico, y con ligeros cambios en las definiciones de la «fuerza» de la recomendación, la dronedarona es un fármaco recomendado por la generalidad de las sociedades científicas cuando el objetivo es mantener el ritmo sinusal por medios farmacológicos en pacientes con formas paroxísticas y persistentes de FA y sin cardiopatía estructural.

Su satisfactorio perfil de seguridad (si se respetan las advertencias de utilización y las contraindicaciones comprobadas en los grandes ensayos) respecto a los otros antiarrítmicos disponibles justifica este posicionamiento de las sociedades científicas.

También hay consenso en que este fármaco no se debe utilizar en pacientes con disfunción ventricular y síntomas de insuficiencia cardiaca más que leves.

De manera transversal, y teniendo presente que el primer fundamento que se debe considerar al elegir con qué fármaco empezar para mantener de ritmo sinusal es la seguridad, y no la eficacia, en todos los documentos se aconseja precaución con la prolongación del QT (que aunque menos frecuente que con otras sustancias, puede producirse) y la interacción con determinados medicamentos —sobre todo digoxina, dabigatrán y los inhibidores del CYP3A4 (p. ej., diltiazem o verapamilo)—, y vigilar la función hepática, preocupación desencadenada por los esporádicos reportes de hepatotoxicidad aguda tras el inicio del tratamiento.

En nuestra experiencia, dada la elevada prevalencia de efectos secundarios a largo plazo, reacciones adversas e intolerancias al antiarrítmico más eficaz y de mayor espectro de acción (amiodarona), y la alta prevalencia de condiciones que limitan el uso de otros antiarrítmicos en la población con FA (p. ej., enfermedad coronaria), la dronedarona es una buena primera opción (respetando sus contraindicaciones).

La tabla (págs. 49-50) resume las principales recomendaciones de las guías analizadas.

■ Conclusiones

Tres grandes consideraciones se imponen al seleccionar un antiarrítmico para tratar una arritmia: el objetivo, la presencia o ausencia de condiciones que puedan limitar o contraindicar su uso y la eficacia de su acción.

Tras el análisis de la evolución reciente de las guías de FA, se puede decir que:

- En cuanto al objetivo, solamente se debe recurrir a la dronedarona si este consiste en mantener el ritmo sinusal (estrategia de control del ritmo), lo que supone que el paciente ya está en ritmo sinusal, o sea, la intención no es la cardioversión, y que la FA no es permanente. La dronedarona, de momento, no tiene lugar en la estrategia de control de la frecuencia.
- En cuanto a las condiciones que limitan su utilización, la insuficiencia cardiaca es la mayor restricción, y se indica especial precaución o se contraindica según los síntomas (clase funcional) o la gravedad de la disfunción ventricular (fracción de eyección). La presencia de enfermedad coronaria, la prolongación del QT u otras condiciones que aumenten el riesgo proarrítmico, antes la favorecen respecto a los otros fármacos recomendados para la misma indicación.
- En cuanto a la eficacia, se le reconoce una eficacia semejante a la de las demás sustancias recomendadas para la misma indicación (esto es, flecainida, propafenona y sotalol para mantener el ritmo sinusal), con ligera desventaja respecto a la amiodarona (pero con ventaja en lo que toca a efectos secundarios extracardiacos a largo plazo).

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

Tabla Recomendaciones sobre la utilización de dronedarona

Sociedad científica/ entidad	Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
ESC ¹² 2012	La dronedarona está recomendada para pacientes con FA recurrente como agente antiarrítmico moderadamente efectivo para mantener el ritmo sinusal	I	A
	La dronedarona no está recomendada para pacientes con FA permanente	III	B
	La dronedarona no está recomendada para el tratamiento de la FA de pacientes en NYHA III-IV	III	B
	La dronedarona se debe evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca menos grave si existen alternativas apropiadas	No especificada	No especificada
ACC/AHA/HRS ¹³ 2014	Los siguientes antiarrítmicos están recomendados en pacientes con FA para mantener el ritmo sinusal, dependiendo de la enfermedad cardíaca subyacente y las comorbilidades: amiodarona, dofetilida, dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol	I	A
	La dronedarona no se debe utilizar para controlar la frecuencia ventricular de pacientes con FA permanente	III	B
	La dronedarona no se debe utilizar para tratamiento de la FA de pacientes en NYHA III-IV o que hayan tenido un evento de descompensación de la insuficiencia cardíaca en las 4 semanas previas	III	B
CCD ^{14,15} 2012 y 2014	Se recomienda utilizar antiarrítmicos orales como terapia de primera línea para pacientes con FA recurrente para los que se desea el control del ritmo a largo plazo. Los fármacos apuntados como de primera línea son dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol	GRADE: recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad	
	Se recomienda precaución en la utilización de dronedarona en pacientes que estén tomando digoxina	GRADE: recomendación condicional; evidencia de moderada calidad	
	Se recomienda no usar dronedarona en pacientes con FA permanente para controlar la frecuencia cardíaca	GRADE: recomendación fuerte; evidencia de alta calidad	
	Se recomienda no usar dronedarona en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca o fracción de eyección $\leq 40\%$	GRADE: recomendación fuerte; evidencia de moderada calidad	

Tabla Recomendaciones sobre la utilización de dronedarona (continuación)

NICE ¹⁶ 2014	<p>Cuando se pretende control del ritmo, la primera opción recomendada es un BB estándar (distinto de sotalol), a no ser que haya contraindicaciones</p> <hr/> <p>Como alternativa al BB o en adición a este, si subsisten las recurrencias y los síntomas y el paciente no sufre disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ni tiene antecedentes de insuficiencia cardiaca, la dronedarona es el fármaco de preferencia en caso de al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión que requiera al menos dos antihipertensivos de clases distintas • Diabetes mellitus • Antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica • Diámetro de la aurícula izquierda > 50 mm en eje largo paraesternal • Edad ≥ 70 años <hr/> <p>Los pacientes que han iniciado tratamiento con base en normas previas pero no cumplen los criterios de elección actuales deberán tener la opción de continuar con su tratamiento</p>
-------------------------	---

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilación auricular; HRS: Heart Rhythm Society; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; NYHA: New York Heart Association.

■ Bibliografía

1. Goldstein R, Stamler B. New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48:193-208.
2. Lafuente-Lafuente C, Longas Tejero M, Bergmann J, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD005049.
3. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2003;24:1481-7.
4. Singh B, Connolly S, Crijns H, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.
5. Davy I, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanente atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008;156:527-9.
6. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray J, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2678-87.
7. Hohnloser S, Crijns H, Van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:668-78.
8. Le Heuzey J, De Ferrari G, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs amiodarone in patients with persistente atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:597-605.
9. Ezekowitz M, Di Marco J, Kaszala K, et al. HESTIA (the effects of dronedarone on atrial fibrillation burden in subjects with permanente pacemakers). *Circulation.* 2012;126:A15020.
10. Connolly S, Camm A, Halperin J, et al. Dronedarone in high risk permanente atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268-76.
11. Camm AJ, Kirchhoff P, Lip G, et al. The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
12. Camm J, Lip G, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
13. January C, Wann L, Alpert J, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130:2071-104.
14. Verna A, Cairns J, Mitchell B, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30:1114-30.
15. Skanes A, Healey J, Cairns J, et al. Focused 2012 update of Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28:125-36.

16. Cowan C, Campbell J, Cheong VL, et al. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. National Clinical Guideline Center. Clinical guideline, methods evidence and recommendations. Londres: NICE; 2014 [citado 15 Mar 2015]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk>.
17. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-47.
18. Nieuwlaat R, Hohnloser S, Connolly S. Effects of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study. *Eur Heart J*. 2011;32:618.
19. Fuster V, Rydén L, Cannom D, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101-98.
20. Gillis A, Verna A, Talajic M, et al. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Rate and rhythm management. *Can J Cardiol*. 2011;27:47-59.
21. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*. 2012;14:528-606.

La dronedarona en la realidad clínica: estudios del «mundo real»

Ernesto Díaz-Infante y Rocío Cózar-León

Unidad de Electrofisiología y Arritmias, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

■ Introducción

La incidencia de la fibrilación auricular (FA) ha aumentado en las últimas décadas y lo seguirá haciendo exponencialmente¹. Actualmente la prevalencia de FA en la población española mayor de 40 años es del 4,4%, llegando a ser hasta del 17% en mayores de 80 años². Además, su pronóstico no es tan benigno como inicialmente se creía, ya que se asocia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), eventos embólicos, isquemia y muerte súbita^{3,4}, con secuelas catastróficas. Se trata, por tanto, de una enfermedad con alta prevalencia e importantes costes asociados (debidos fundamentalmente a gastos de hospitalización). El coste directo medio por paciente-año oscila entre 450 y 3.000 euros en Europa y 2.000-14.200 dólares en Estados Unidos⁵.

Los ensayos clínicos destacaron el perfil seguro (baja proarritmicidad y escasos efectos extra-cardiacos) y eficaz de la dronedarona, enfatizando los beneficios en morbimortalidad y reducción de ingresos de causa cardiovascular⁶. Estos beneficios no se habían descrito previamente con ningún fármaco antiarrítmico.

Los ensayos también perfilaron el tipo de paciente para el que no era seguro el uso de dronedarona. Por ello es fundamental una adecuada selección de pacientes, ya que es un fármaco que no se debe usar en pacientes con ICC o disfunción ventricular, tal y como pusieron de manifiesto los estudios ANDROMEDA (aunque en ese estudio no era preciso que los pacientes hubieran sufrido FA alguna vez)⁷ y PALLAS⁸ (único ensayo realizado con un antiarrítmico en FA permanente, que se publicó tras la comercialización de la dronedarona). Tras este último ensayo se restringió el perfil de pacientes en los que se podía emplear la dronedarona a aquellos sin insuficiencia cardiaca en los que se persigue una estrategia de control del ritmo. Además, tras la comercialización del fármaco, se notificaron casos aislados de posible hepatotoxicidad, y esto hizo que se intensificaran las medidas de control⁹.

Por lo tanto, los aspectos más interesantes que corroborar «en el mundo real», fuera del ambiente controlado de los ensayos clínicos, son la seguridad del fármaco (fundamentalmente hepatotoxicidad, ICC o muerte), si son reales los beneficios en cuanto a morbimortalidad y reducción de ingresos por insuficiencia cardiaca y si la utilización del fármaco y la selección de pacientes están siendo adecuadas y acordes con las recomendaciones de ficha técnica.

Son ya más de un millón y medio de pacientes los tratados con dronedarona en todo el mundo, y en los últimos años se han publicado varios trabajos que pretenden analizar estos aspectos. La mayoría son trabajos retrospectivos, muchos de ellos basados en los datos disponibles en registros o bases de datos nacionales, pero esclarecen de manera concordante las posibles dudas sobre seguridad que surgieron tras la comercialización y corroboran la eficacia del fármaco. Estos trabajos pueden dividirse en tres grupos (tabla 1), según el aspecto que evalúan:

- Dirigidos a valorar la seguridad.
- Dirigidos a valorar la eficacia.
- Dirigidos a valorar el buen uso por la comunidad médica.

Correo electrónico: erdiazin@gmail.com (E. Díaz-Infante)

Tabla 1 Estudios del «mundo real» que muestran seguridad, efectividad y buen uso de dronedarona

Autor	Objetivo	Diseño	Participantes	Resultados	Conclusiones
Gao et al ¹⁰	Evaluar la seguridad de fármacos antiarrítmicos en mundo real (fármaco de comparación: dronedarona)	Observacional retrospectivo de cohortes (julio 2009 - diciembre 2010)	10.455 nuevos usuarios de antiarrítmicos con FA/Fla (fuente: Clinformatics Data Mart™)	Amiodarona se asoció con mayor riesgo de ECV (HRa = 1,7) e ictus (HRa = 2,0), especialmente entre pacientes sin antecedentes de ICC (HRa = 2,4 y HRa = 2,2)	Sin diferencias en seguridad entre dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol
				Mayor riesgo de ICC con amiodarona en pacientes sin antecedentes de ICC (HRa = 2,7)	Amiodarona se asoció a mayor riesgo de ECV, ictus e ICC en pacientes sin antecedentes de ICC
				Dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol presentaron similar riesgo de eventos adversos	Dronedarona sería una alternativa más segura en este tipo de pacientes
Frieberg ¹¹	Seguridad de dronedarona en práctica clínica habitual	Observacional retrospectivo de cohortes (mayo 2010 - diciembre 2012)	4.856 pacientes con FA que habían recibido dronedarona frente a grupo control de 170.139 pacientes con FA a los que no se había prescrito dronedarona (fuentes: <i>Swedish Patient Register</i> y <i>Swedish Prescribed Drug Register</i>)	Tasa de mortalidad anualizada del grupo dronedarona, el 1,3 frente al 14% del grupo control	Dronedarona no expuso a los pacientes a mayor riesgo de muerte o insuficiencia hepática
				Tras nivelar por puntuación de propensión, los pacientes tratados con dronedarona continuaron teniendo una tasa de mortalidad menor que el grupo control (el 1,31 frente al 2,73%; $p < 0,0001$)	Tras ajustarlo por otros cofactores, los pacientes tratados con dronedarona presentaron menor mortalidad que los pacientes tratados con amiodarona o sotalol
				Tras ajuste por cofactores, dronedarona mostró menor mortalidad que amiodarona y sotalol (HR = 0,40)	
				La mortalidad de los pacientes con antecedentes de ICC fue inferior con dronedarona (HR = 0,40)	
No hubo diferencias significativas en incidencia de hepatopatía entre dronedarona y control (el 0,22 frente al 0,37%; $p = 0,104$)					

Tabla 1 Estudios del «mundo real» que muestran seguridad, efectividad y buen uso de dronedarona (Cont.)

	Autor	Objetivo	Diseño	Participantes	Resultados	Conclusiones
Efectividad	Kim et al ¹²	Evaluar la repercusión del tratamiento con dronedarona en la utilización de recursos de asistencia sanitaria en pacientes con FA/Fla de la práctica clínica real en Estados Unidos	Observacional retrospectivo de cohortes (junio 2008 - septiembre 2011)	5.656 pacientes con diagnóstico de FA/Fla que habían recibido dronedarona (fuentes: Thomson Reuters MarketScan Commercial Claims and Encounter y Medicare Supplemental and Coordination of Benefits)	<p>Reducciones significativas de hospitalizaciones por todas las causas (-39%), visitas a servicios de urgencias (-27%) o duración total de estancia hospitalaria (-35%) tras inicio de dronedarona (p < 0,0001)</p> <p>Reducciones en hospitalizaciones de CCV y relacionadas con FA (el -42 y el -46%; p < 0,0001) y de visitas a urgencias por CCV y relacionadas con FA (el -41 y el -45%; p < 0,0001)</p> <p>Reducciones significativas de duración total de hospitalizaciones de CCV y relacionadas con FA (el -37 y el -42%; p < 0,0001)</p> <p>En subcohorte con control de ritmo previo, similares reducciones de eventos de hospitalización o visitas a urgencias</p> <p>Aumento de visitas ambulatorias (~10-30%) y solicitudes de reembolso (74%)</p>	El tratamiento con dronedarona en primera o segunda línea reduce sustancialmente la tasa de hospitalizaciones por CCV de pacientes con FA/Fla en la práctica clínica real
	Goehring et al ¹³	Evaluación de ECV asociados al uso de dronedarona en comparación con otros antiarrítmicos	Observacional retrospectivo de cohortes (julio 2009 - julio 2011)	42.391 pacientes tratados con un fármaco antiarrítmico (clase I o III) por FA/Fla (fuente: United States Department of Defense Electronic Health Record)	<p>Mayor riesgo de hospitalización por CCV y/o muerte de cualquier causa con antiarrítmicos diferentes de dronedarona (HR = 1,24; p = 0,001)</p> <p>Mayor tasa de hospitalizaciones por CCV con los otros antiarrítmicos (HR = 1,29; p < 0,001)</p> <p>Sin diferencias significativas en mortalidad (p = 0,13)</p> <p>Menos cardioversión sin hospitalización entre usuarios de otros fármacos antiarrítmicos (HR = 0,81; p = 0,001)</p>	Dronedarona reduce significativamente hospitalizaciones por CCV y muerte por cualquier causa. Menos cardioversión sin hospitalización con otros antiarrítmicos

Tabla 1 Estudios del «mundo real» que muestran seguridad, efectividad y buen uso de dronedarona (Cont.)

	Autor	Objetivo	Diseño	Participantes	Resultados	Conclusiones
Efectividad	Demarie et al ¹⁴	Evaluar eficacia (primera recurrencia de FA)	Prospectivo de cohortes (septiembre 2010 - febrero 2013)	Experiencia de un solo centro con 95 pacientes con dronedarona frente a 181 con otros antiarrítmicos	Recurrencia FA: 37,9% (similar a fármacos ICC [39%; p = 0,743] y sotalol [35%; p = 0,868]) Tendencia a menor recurrencia con amiodarona (25%; p = 0,139)	Dronedarona fue tan efectiva como los demás antiarrítmicos (excepto amiodarona) en la prevención de FA y se podría usar con seguridad en gran número de pacientes (incluso ancianos con cardiopatía estructural)
Uso adecuado	Wu et al ¹⁵	Evaluar el uso adecuado de dronedarona en la población estudiada: a) Prescripción a pacientes sin antecedentes de empeoramiento/hospitalización por ICC en el mes previo al inicio del fármaco b) Evitar uso concomitante de fármacos inhibidores del citocromo P450 c) Evitar uso concomitante de fármacos que prolonguen QT d) Monitorización de concentración de creatinina al inicio del tratamiento	Observacional retrospectivo de cohortes (julio 2009 - marzo 2012)	38.433 pacientes a los que se había prescrito dronedarona (fuente: bases de datos <i>MarketScan</i> e <i>InVision Data Mart</i>)	a) La prevalencia combinada de empeoramiento o ingreso hospitalario por ICC en los 30 días antes del inicio o reposición fue del 6,4 y el 4,7% en las bases de datos b) Prevalencia de uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 en cada base de datos, el 2,0 y el 2,3% en el mes previo a prescripción de dronedarona y el 1,9 y el 2,3% en los 30 días posteriores c) Prevalencia uso concomitante de fármacos que prolongan QT, el 10% en ambas bases de datos (el 86,4% de ellos, otros antiarrítmicos) d) Controles de creatinina, el 53,8 y el 54,8% en cada base de datos	Uso adecuado en población americana aunque mejorable la monitorización inicial de creatinina

ECV: eventos cardiovasculares; FA: fibrilación auricular; FIA: *flutter* auricular; HRA: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; CCV: causa cardiovascular.

■ Estudios dirigidos a valorar la seguridad de uso de dronedarona

Son dos los estudios, con diseño retrospectivo de cohortes, que se centran en comprobar la seguridad de la dronedarona en la práctica clínica habitual. Gao et al¹⁰ analizan a pacientes incluidos en la base de datos norteamericana Clinformatics Data Mart™ y, por otra parte, Friberg et al¹¹ analizan las bases de datos suecas *Swedish Patient Register* y *Swedish Prescribed Drug Register*. Ambos estudios confirman que la dronedarona es un fármaco seguro en la práctica clínica habitual, tanto en población americana como europea.

■ Análisis de la serie estadounidense

En el estudio de Gao et al¹⁰ se compara la seguridad de la dronedarona frente a amiodarona, sotalol, flecainida y propafenona. Analizan a 10.455 pacientes diagnosticados de FA o *flutter* auricular y con una primera prescripción de un fármaco antiarrítmico entre el 20 de julio de 2009 y el 31 de diciembre de 2010. Se excluye del análisis a los pacientes que: a) llevaran inscritos en el registro menos de 6 meses; b) hubieran usado previamente algún antiarrítmico, o c) hubieran sufrido un evento de interés en los 6 meses previos. Se realizó seguimiento a los pacientes durante el periodo que estuvieron con ese antiarrítmico más 30 días adicionales. Se consideró fin de tratamiento hasta que se produjera un cambio de antiarrítmico, apareciera un evento de interés o finalizara el periodo de estudio. Los eventos de interés analizados fueron la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), ictus/accidente isquémico transitorio, ICC, enfermedad pulmonar intersticial y daño hepático agudo. Tras descartar a los pacientes con criterios de exclusión, quedaron 8.523 pacientes para el análisis de ECV, 9.328 para el ictus, 7.209 para la ICC, 10.035 para la enfermedad pulmonar intersticial y 10.303 para valorar el daño hepático agudo.

De los 8.523 incluidos en el análisis de ECV, los tratados con amiodarona, dronedarona y sotalol presentaban mayor comorbilidad y los que recibían amiodarona tenían mayor proporción de antecedentes de ICC que los tratados con dronedarona (lo cual tiene una clara relación con la contraindicación de dronedarona para su uso en ICC grave o inestable).

Los autores no hallaron diferencias significativas en las incidencias de ECV, ictus o ICC entre dronedarona, sotalol, flecainida y propafenona. Sin embargo, el uso de amiodarona sí supuso mayor incidencia de ECV, ictus e ICC respecto a dronedarona (tabla 2).

Tabla 2 Tasa de incidencia ($\times 103$ personas-año) y *hazard ratio* ajustada de eventos cardiovasculares, ictus e insuficiencia cardíaca

	Dronedarona	Amiodarona	Sotalol	Flecainida	Propafenona
Incidencia ECV (%)	68,6 (47,1-90,1)	142,9 (117,0-168,7)	63,8 (43,5-84,1)	43,5 (26,1-61,0)	51,5 (28,9-74,1)
HRa ECV (IC95%)	Referencia	1,7 (1,1-2,4)	1,0 (0,7-1,6)	0,9 (0,5-1,5)	0,9 (0,5-1,6)
Incidencia ictus (%)	39,5 (23,7-55,3)	98,5 (78,9-118,2)	48,5 (31,4-65,6)	35,8 (20,1-51,5)	45,2 (24,3-66,1)
HRa ictus (IC95%)	Referencia	2,0 (1,3-3,2)	1,3 (0,7-2,2)	1,2 (0,6-2,2)	1,4 (0,7-2,5)
Incidencia ICC (%)	120,9 (89,5-152,2)	405,1 (349,0-461,3)	124,3 (93,8-154,7)	72,5 (50,1-95,0)	84,4 (54,7-114,1)
HRa ICC (IC95%)	Referencia	2,7 (2,0-3,6)	1,1 (0,8-1,6)	0,8 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,2)

ECV: eventos cardiovasculares; HRa: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardíaca. Modelo de riesgos proporcionales ajustado por edad, sexo, año de entrada de la cohorte, número de diagnósticos de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, ictus, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y arritmia ventricular durante el periodo de referencia.

Los antecedentes de ICC no eran constantes entre todos los grupos de antiarrítmicos, por lo que se hizo un análisis adicional basado en la existencia previa de ICC. En los pacientes con antecedentes de ICC, no hubo diferencias significativas en la aparición de ECV con el uso de los distintos fármacos antiarrítmicos, aunque realmente estos pacientes estaban infrarrepresentados en la mayoría de los grupos. Sin embargo, en los pacientes sin antecedentes de ICC, sí se observó mayor riesgo de ECV (*hazard ratio* [HR] = 2,4; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,4-3,8) e ictus (HR ajustada = 2,2; IC95%, 1,2-3,9) en los pacientes que iniciaron amiodarona respecto a dronedarona. Estos datos se confirman tras emparejar las cohortes mediante el método de puntuación de propensión.

No se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial ni de daño hepático agudo en los pacientes expuestos a dronedarona respecto al resto de antiarrítmicos (incluida la amiodarona).

Por lo tanto, la dronedarona se mostró como un fármaco seguro, sin diferencias en la aparición de efectos adversos significativos o ECV respecto a flecainida, propafenona o sotalol. En comparación con la dronedarona, la amiodarona se asoció a mayor riesgo de ECV e ictus, que fue evidente en pacientes sin antecedentes de ICC. En este grupo de pacientes la dronedarona sería una alternativa más segura que la amiodarona.

■ Análisis de la serie europea

En el estudio de Friberg et al¹¹ se evalúa la seguridad de la dronedarona mediante el análisis de la mortalidad por todas las causas, la atribuible a hepatopatía e ICC y la incidencia de hepatopatía. Realizan un estudio observacional retrospectivo de cohortes de pacientes identificados a través del *Swedish Patient Register* y el *Swedish Prescribed Drug Register*, entre mayo de 2010 y diciembre de 2012. Se incluye a un total de 4.856 pacientes con FA que han recibido dronedarona frente a un grupo control de 170.139 pacientes con diagnóstico de FA a los que no se había prescrito dronedarona y se realiza un seguimiento (mediana) de 598 días. Los pacientes a los que se prescribió dronedarona eran de menor edad (66 frente a 76 años; $p < 0,0001$), estaban más sanos y tomaban anticoagulantes en mayor proporción que los del grupo control (el 73 frente al 49%; $p < 0,0001$). Es de destacar que, en el grupo de dronedarona, la cantidad dispensada del fármaco no fue suficiente para cubrir más de un 51% de los días de riesgo.

La tasa de mortalidad anualizada del grupo de dronedarona fue del 1,3% (IC95%, 1,1%-1,6%), comparada con el grupo control (14%; IC95%, 13,9%-14,2%). Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, los pacientes tratados con dronedarona continuaban teniendo una tasa de mortalidad inferior que el grupo control (el 1,31 frente al 2,73%; $p < 0,0001$). Tras el ajuste de cofactores, la dronedarona mostró una mortalidad inferior que la amiodarona y el sotalol (HR = 0,40; IC95%, 0,31-0,51). Asimismo, la mortalidad de los pacientes con antecedentes de ICC fue inferior entre los tratados con dronedarona (HR = 0,40; IC95%, 0,30-0,53). Merece la pena reseñar que no se registró ninguna muerte con diagnóstico de ICC o hepatopatía como causa principal.

En cuanto a la incidencia anual de hepatopatía, tras la igualación mediante la puntuación de propensión, no hubo diferencias significativas entre el grupo de dronedarona y el grupo control (el 0,22 frente al 0,37%; $p = 0,104$).

En resumen, según este estudio, la dronedarona no expuso a los pacientes a mayor riesgo de muerte o insuficiencia hepática. Es más, tras ajustarlo por otros cofactores, los pacientes tratados con dronedarona presentaron menos mortalidad que los tratados con amiodarona o sotalol.

■ Estudios dirigidos a evaluar la eficacia de dronedarona

Las hospitalizaciones y muertes asociadas a la FA han aumentado en los últimos 30 años. Es de esperar que 1 de cada 3 pacientes sea hospitalizado por causa cardiovascular en el primer año siguiente al diagnóstico de FA.

El ensayo ATHENA significó la introducción de un nuevo paradigma dentro de la eficacia de un fármaco antiarrítmico para la FA, de tal manera que la dronedarona es el único antiarrítmico del que se haya demostrado en un ensayo clínico la reducción de las hospitalizaciones por causa cardiovascular y la mortalidad cardiovascular en la FA paroxística o persistente⁶. Los tres trabajos descritos a continuación confirman la eficacia de la dronedarona en la práctica clínica real.

■ Resultados de las bases de datos de solicitudes de reembolso

En el estudio de Kim et al¹² se utilizaron datos administrativos de solicitudes de reembolso procedentes de las bases de datos de *Thomson Reuters MarketScan® Commercial Claims and Encounter* y *Medicare Supplemental and Coordination of Benefits* (Truven Health; Durham, North Carolina, Estados Unidos) correspondientes al periodo comprendido entre junio de 2008 y septiembre de 2011.

Se incluyó a los pacientes con al menos una solicitud de reembolso de dronedarona como pacientes hospitalizados o al menos dos solicitudes de reembolso como pacientes ambulatorios entre las fechas comentadas. Recibieron más de 180 días de suministro total de medicación.

La primera solicitud de reembolso se identificó como solicitud de reembolso índice. Se denominó al periodo de 12 meses previos a la fecha índice periodo basal y el posterior, de seguimiento.

Se excluyó a los pacientes que presentaban signos de FA/flutter auricular (FIA) transitorios por disfunción tiroidea o por diagnóstico de FA/FIA en un plazo de 30 días tras una cirugía cardiaca, dos o más episodios de cardioversión en los 3 meses previos a la fecha índice u hospitalización por ICC en el periodo basal.

Un total de 5.656 pacientes incluidos recibieron prescripciones de dronedarona durante al menos 6 meses (media, 11,9 meses). Se evaluó el uso de recursos de asistencia sanitaria, incluidos los servicios de hospitalización, los servicios médicos ambulatorios y los servicios de farmacia ambulatorios.

Se observaron, tras el inicio de dronedarona, reducciones significativas en el número de hospitalizaciones por todas las causas (-39%), visitas a servicios de urgencias (-27%) o la duración total de la estancia hospitalaria (-35%) ($p < 0,0001$ en todos los casos).

También se observaron reducciones en el número medio de hospitalizaciones de causa cardiovascular y las relacionadas con la FA (el -42 y el -46% respectivamente; $p < 0,0001$), las visitas a urgencias por causa cardiovascular y las relacionadas con la FA (el -41 y el -45%; $p < 0,0001$), así como en la duración total de las hospitalizaciones de causa cardiovascular y relacionadas con la FA (el -37 y el -42%; $p < 0,0001$).

De los 5.656 pacientes totales, hubo un subgrupo de 2.080 (denominado «cohorte de control del ritmo previo») que habían recibido tratamiento para control del ritmo en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con dronedarona. En la cohorte de control del ritmo previo, se observaron cambios similares a los de la población total tras el inicio de dronedarona, con reducciones de las hospitalizaciones por causa cardiovascular y relacionadas con la FA (el -35 y el -39% respectivamente), las visitas a los servicios de urgencias (el -49 y el -53%) o la duración de las estancias hospitalarias (el -36 y el -37%).

En conclusión, según este estudio el tratamiento en primera o segunda línea con dronedarona reduce sustancialmente la tasa de hospitalizaciones cardiovasculares de los pacientes con FA/FIA en la práctica clínica real.

■ Resultados del estudio DoD Effectiveness

Goehring et al¹³ realizan un estudio observacional retrospectivo de cohortes de una serie de 42.391 pacientes tratados con un fármaco antiarrítmico (clase funcional I o III) por FA o FIA a partir de datos del *United States Department of Defense Electronic Health Record* entre el 20 de julio de 2009 y el 19 de julio de 2011.

Para disminuir sesgos, se establecieron nivelaciones por puntuación de propensión tras identificar a 2.468 nuevos usuarios de dronedarona y 4.936 de otros fármacos antiarrítmicos. Tras la nivelación, solo se observaron diferencias en cuanto a edad ($p < 0,001$), cirugía cardiaca ($p < 0,001$), cirugía abierta cardiaca ($p = 0,003$), uso de antagonistas de calcio ($p < 0,001$) y uso de digoxina ($p = 0,002$).

El riesgo de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa fue mayor con los antiarrítmicos diferentes de la dronedarona ($HR = 1,24$; $p = 0,001$), debido a una mayor tasa de hospitalizaciones cardiovasculares con los otros antiarrítmicos ($HR = 1,29$; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad ($p = 0,13$).

La cardioversión sin hospitalización fue significativamente menor en el grupo de usuarios de otros fármacos antiarrítmicos ($HR = 0,81$; $p = 0,001$).

■ Resultados de serie prospectiva

Demarie et al¹⁴ publicaron la experiencia de su centro con dronedarona. Se trata de una serie prospectiva de 95 pacientes con FA paroxística o persistente tratada con dronedarona, y se comparó la eficacia y la seguridad de este fármaco con distintos fármacos antiarrítmicos usados en una serie coetánea de 181 pacientes. El objetivo primario era la primera recurrencia de FA. La mayoría de los pacientes estaban en la séptima década de la vida y presentaban cardiopatía estructural (90,5%), fundamentalmente cardiopatía hipertensiva (82%) y cardiopatía isquémica (44%), y el 90,5% presentaba una puntuación $CHA_2DS_2-VASC \geq 2$. En un seguimiento medio de 19,2 meses, el 37,9% sufrió recurrencias de FA (porcentaje similar al de los tratados con fármacos IC [39%] y sotalol [35%]) ($p = 0,743$ y $p = 0,868$ respectivamente). Solo se apreció una clara tendencia (no significativa probablemente por el escaso tamaño muestral) a menor tasa de recurrencias con amiodarona (25%; $p = 0,139$).

Se realizaron controles periódicos de transaminasas (1, 3 y 6 meses tras la inclusión) y la dronedarona solo se tuvo que retirar por precaución en 2 casos por ligera elevación de transaminasas, y en otros 2 por empeoramiento de la función renal. En los 4 casos, tras la retirada del fármaco se normalizaron los parámetros. No hubo casos de ICC, insuficiencia respiratoria, disfunción tiroidea o alargamiento del intervalo QT.

Tres pacientes murieron durante el seguimiento: 2 de causas no cardíacas y 1 súbitamente tras 3 meses de tratamiento, pero se desconoce la causa. El paciente era isquémico pero con función sistólica conservada y presentaba una FA persistente refractaria a otros fármacos antiarrítmicos. Aunque se trata de la experiencia de un centro, con pocos pacientes, corrobora los datos de los registros previos.

■ Estudios dirigidos a valorar el buen uso de la dronedarona por la comunidad médica

El estudio de Wu et al¹⁵ se centró en comprobar el buen uso del fármaco por la comunidad médica. Este buen uso implica prescribirlo a la población adecuada (pacientes sin antecedentes de empeoramiento u hospitalización por insuficiencia cardíaca en el mes previo al inicio del fármaco), evitar el uso concomitante de fármacos inhibidores del citocromo P450 o que prolonguen el intervalo QT y monitorización de las concentraciones de creatinina al inicio del tratamiento. Para ello se realizó un análisis retrospectivo de datos extraídos de *MarketScan* e *Invision Data Mart* (dos bases de datos estadounidenses) incluyendo a pacientes que hubieran recibido al menos una prescripción de dronedarona. La base de datos *MarketScan* es más representativa de la población estadounidense que la *Invision Data Mart*, porque esta tiene menor número de pacientes mayores de 65 años. *MarketScan* es una base muy usada para estudios de FA por ser muy similar en características a la población global de Medicare.

Durante un periodo de seguimiento de 3 años, 38.433 pacientes recibieron un total de 189.408 prescripciones de dronedarona. El 86,3% (IC95%, 85,9-86,7) y el 89,7% (IC95%, 89-90,4) de los pacientes tenían diagnóstico de FA/FIA al inicio o 1 año antes de la prescripción de dronedarona.

La prevalencia combinada del diagnóstico de empeoramiento o ingreso hospitalario por ICC en los 30 días previos al inicio o la reposición fue del 6,4% (IC95%, 6,2-6,7) y el 4,7% (IC95%, 4,2-5,2) en las bases de datos *MarketScan* e *InVision Data Mart* respectivamente.

La prevalencia de pacientes con uso concomitante de medicación con efecto inhibitor del CYP3A4 en los 30 días previos al inicio/reposición de dronedarona fue del 2,0% (IC95%, 1,8-2,1) en *MarketScan* y el 2,3% (IC95%, 2-2,7) en *Invision Data Mart* y el 1,9% (IC95%, 1,7-2,0) y el 2,3% (IC95%, 1,9-2,6) en los 30 días posteriores.

La prevalencia de uso de fármacos con efecto de prolongación del QT en los 30 días antes del inicio/reposición de dronedarona fue aproximadamente un 10% en ambas bases de datos, mientras que el de otros antiarrítmicos era del 86,4%.

Respecto a los controles de creatinina al inicio del fármaco, los resultados serían mejorables, ya que solo se llevaron a cabo en aproximadamente la mitad de los pacientes en ambas bases de datos.

Por lo tanto, aunque habría un margen de mejora en cuanto a los controles analíticos, los datos muestran que en Estados Unidos la dronedarona se está prescribiendo a la población adecuada evitando a los pacientes con ICC descompensada y siguiendo las recomendaciones de seguridad en cuanto a medicación concomitante.

■ Conclusiones

Los ensayos clínicos, con alta validez interna, aportan la evidencia que se utiliza para diseñar guías y recomendaciones y para la aprobación regulatoria de los fármacos. Sin embargo, el papel que un determinado fármaco va a tener en la práctica clínica diaria tras su aprobación no se puede evaluar con certeza hasta que se llevan a cabo los registros y estudios de efectividad y seguridad con datos de la vida real, cuya alta validez externa hace que sus resultados sean generalizables a otras poblaciones. Estos estudios observacionales nos aportan información muy interesante acerca de si en la vida real, fuera del entorno controlado de los ensayos aleatorizados, se confirman los datos obtenidos en los ensayos clínicos, lo que permite comprobar, además, la seguridad del fármaco.

Los datos proporcionados por la experiencia clínica durante estos primeros años confirman la eficacia y la seguridad de la dronedarona ya demostrada por los ensayos clínicos.

En la práctica clínica habitual, la dronedarona muestra un perfil de seguridad similar al de los antiarrítmicos Ic y mejor que el de amiodarona, lo cual es reseñable, ya que los fármacos Ic se emplean en pacientes con menor riesgo cardiovascular, sin cardiopatía isquémica ni hipertrofia ventricular significativa, y la superioridad sobre la amiodarona (empleada por lo general en pacientes de peor perfil) se mantiene en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de ICC.

Por otra parte, no solo queda confirmada la efectividad del fármaco en el mantenimiento del ritmo sinusal, sino los beneficios en cuanto a reducción de morbimortalidad cardiovascular y reducción de ingresos de causa cardiovascular.

Para ello, es fundamental continuar haciendo un buen uso del fármaco, seleccionando la población adecuada y sabiendo que se trata de un fármaco eficaz y seguro y que puede ser una valiosa alternativa.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Marton JJ, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del Estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
3. Chen L, Sotoodehnia N, Bužková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:29-35.
4. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:107-14.
5. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011;10:1375-85.
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-87.
8. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-76.
9. Joghetaei N, Weirich G, Huber W, et al. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:592-3.
10. Gao S, Dai W, Zhang L, et al. Risk of cardiovascular events, stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedarone versus amiodarone and other antiarrhythmics. *J. Atrial Fibrillation*. 2014;6:25-33.
11. Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2376-84.
12. Kim MH, Lin J, Jhaveri M, et al. Impact of dronedarone treatment on healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation/flutter. *Adv Ther*. 2014;31:318-32.
13. Goehring EL, Bohn RL, Pezzullo JC, et al. Real-life comparison of dronedarone with other antiarrhythmic drugs on cardiovascular outcomes in atrial fibrillation: an updated analysis of a large US population. Presentado en el 19th International AF Symposium. January 9-11, 2014.
14. Demarie D, Orlando F, Imazio M, et al. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2015;5: 1088-1095.
15. Wu J, Thammakhoun J, Dai W, et al. Assessment of dronedarone utilization using US claims databases. *Clin Ther*. 2014;36:264-72.e2.