



Sociedad Española de Medicina Interna

# **PROTOCOLOS**

## **NUEVOS RETOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR**

Coordinador  
**Francesc Formiga**

# CAPÍTULO IV

## Nuevos fármacos antiarrítmicos para la fibrilación auricular

---

MIGUEL CAMAFORT BABKOWSKI, XAVIER BOSCH Y ALFONS LÓPEZ SOTO  
*Servicio de Medicina Interna, ICMiD. Hospital Clínic, IDIBAPS.  
Universidad de Barcelona.*

### Introducción

En los últimos años se han desarrollado diferentes fármacos para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA). De ellos tan sólo la dronedarona y el vernakalant se utilizan en la práctica clínica diaria. En este capítulo repasaremos las características de ambos fármacos.

### Dronedarona

Se trata de un derivado no yodado del benzofurano y, por lo tanto, estructuralmente similar a la amiodarona. Los cambios estructurales más importantes con respecto a la amiodarona son la eliminación de yodo y la adición de un grupo sulfonilmetano. Su desarrollo se debe a que, al carecer de moléculas yodadas, se reduciría la toxicidad pulmonar y tiroidea de la amiodarona.

## **Mecanismo de acción**

La dronedarona es un bloqueador multicanal, ya que inhibe los canales de sodio, potasio y calcio, y tiene una actividad antiadrenérgica no competitiva. Es, por lo tanto, un antiarrítmico de clase III con algunas propiedades electrofisiológicas comunes a la amiodarona<sup>1</sup>.

## **Farmacocinética**

En cuanto a su farmacocinética, los datos son limitados. Se sabe, por ejemplo, que después de la administración oral su absorción es de, aproximadamente, un 70 a un 94%; sin embargo, su rápido metabolismo hace que su biodisponibilidad absoluta sea tan sólo de un 15%. El pico plasmático se produce entre 3 y 6 h después de su administración oral. La administración con alimentos aumenta la concentración de dronedarona en plasma de 2 a 3 veces. Se tardan entre 4 y 8 días para alcanzar concentraciones plasmáticas estables de la dronedarona.

Su eliminación es principalmente no renal, y su vida media es mucho más corta que la de la amiodarona. Presenta una alta afinidad a las proteínas plasmáticas, pero no se deposita en los tejidos. Por ello se ha postulado que algunos efectos secundarios a largo plazo de la amiodarona, como la toxicidad hepática, la fibrosis pulmonar o la disfunción tiroidea, serían menores que con la amiodarona. Sin embargo, aún no se dispone de datos de toxicidad a largo plazo.

La dronedarona incrementa los niveles de creatinina sérica, entre un 10 y un 15%, y el aclaramiento de creatinina en un 18%; sin embargo, se ha observado que estas alteraciones desaparecen al interrumpir su administración<sup>2</sup>. Estos cambios pueden deberse al mecanismo inhibidor del transporte catiónico, que actúa también a nivel tubular.

## Metabolismo e interacciones

La dronedarona se metaboliza en el hígado, a través del sistema de CYP3A4, teniendo, por lo tanto, un número importante de interacciones.

Asimismo, se comporta como inhibidor moderado del CYP3A4, por lo que la coadministración de otro inhibidor de CYP3A4 puede aumentar los valores de dronedarona hasta 25 veces. Por ello, no debe administrarse junto con sustancias que también inhiban el CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, macrólidos o inhibidores de la proteasa, ni zumo de pomelo.

En caso de precisar coadministración con verapamilo y/o diltiazem, deben utilizarse dosis bajas por ser también inhibidores de CYP3A4 y poder causar bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular.

Por otra parte, la dronedarona también inhibe CYP2D6 y produce, en consecuencia, un incremento moderado en la biodisponibilidad del metoprolol<sup>3</sup> en metabolizadores rápidos de CYP2D6.

## Uso clínico

### *Mantenimiento del ritmo sinusal*

Su uso clínico fundamental es el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, FA persistente o *flutter* auricular sin evidencia de insuficiencia cardíaca (IC) o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

El estudio DAFNE (*Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion*)<sup>4</sup> fue un ensayo aleatorizado prospectivo,

realizado en pacientes con FA persistente (72 h a 12 meses), que tuvo como objetivo establecer la dosis terapéutica óptima de la dronedarona para el control del ritmo de la FA. Los pacientes fueron aleatorizados a la dronedarona 400 mg dos veces al día (bid), 600 mg bid, 800 mg bid o placebo. Se administró dronedarona durante 5-7 días de tratamiento, y si no revertían a ritmo sinusal se realizaba cardioversión eléctrica. El objetivo principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de FA durante los 6 meses de seguimiento. La dronedarona (a dosis de 400 mg) fue efectiva en prolongar el período hasta la primera recurrencia de la arritmia de forma significativa (60 días frente a 5 días,  $p = 0,001$ ). Después de 6 meses el porcentaje de pacientes que habían vuelto a la FA fue del 65% en el grupo de dronedarona frente al 90% en el grupo de placebo. Las dosis más altas de dronedarona (600 y 800 mg) se asociaron a un mayor número de efectos secundarios y, por lo tanto, se abandonó la dronedarona para mantener el ritmo sinusal.

Los estudios EURIDIS (*European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm*) y ADONIS (*American-Australian-African trial with dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm*)<sup>5</sup> evaluaron la eficacia de la dronedarona en el mantenimiento del ritmo sinusal ( $n = 828$ ) frente a placebo ( $n = 409$ ) durante 12 meses. La dronedarona redujo el riesgo de recurrencia de la FA o *flutter* auricular en un 25% (64,1% frente a 75,2%; *hazard ratio* [HR]: 0,75). El tiempo hasta la recurrencia de la FA, que era el objetivo primario del ensayo, fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con dronedarona. Además, es importante destacar que la dronedarona redujo la incidencia de hospitalización o muerte a los 12 meses en un 26% en comparación con el placebo (22,8% frente a 30,9%, respectivamente;  $p = 0,01$ ).

Podemos concluir, por lo tanto, que la dronedarona retrasa la recurrencia de la FA en comparación con el placebo (116 días frente a 53, respectivamente, en el análisis combinado de los estudios). Asimismo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con dronedarona permanecían en ritmo sinusal a los 12 meses (36% frente a 25%).

Sin embargo, aunque en ocasiones la dronedarona puede producir una cardioversión farmacológica, es poco eficaz en este contexto, por lo que esta no es una indicación recomendada.

### *Control de la frecuencia cardíaca*

Se ha comprobado que la dronedarona controla la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como después del ejercicio, en pacientes con FA ya tratados con otros fármacos controladores del ritmo.

Así, el estudio ERATO (*Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation*)<sup>6</sup> valoró la eficacia de la dronedarona en el control de la frecuencia de respuesta ventricular en pacientes con FA. Para ello se incluyeron pacientes con FA permanente de más de 6 meses de duración con frecuencias cardíacas en reposo de iguales o superiores a 80 lat./min que ya seguían tratamiento frenador con bloqueadores beta, digitálicos o antagonistas del calcio. Se aleatorizó a dronedarona 400 mg bid (n = 85) o placebo (n = 89), además de su tratamiento habitual. Tras 14 días, la frecuencia cardíaca media (24 h) en la rama tratada con dronedarona fue de 11,7 lat./min menor que en la rama tratada con placebo ( $p < 0,0001$ ). Además se comprobó que la frecuencia cardíaca media durante el ejercicio máximo se redujo 24,5 lat./min en aquellos sujetos tratados con dronedarona en comparación con los tratados con placebo ( $p < 0,0001$ ), sin apreciarse efectos deletéreos sobre la tolerancia al ejercicio. Tras 4 meses de tratamiento, la

frecuencia cardíaca promedio de 24 h en los pacientes tratados con dronedarona era todavía significativamente menor en comparación con los tratados con placebo, lo que indica un efecto sostenido. Asimismo, en pacientes en los que se apreció recurrencia de FA, la dronedarona disminuyó los síntomas y, por lo tanto, disminuyó los ingresos hospitalarios y las visitas a Urgencias.

Dado que estos estudios se realizaron en pacientes con FA, ya tratados con otros fármacos controladores del ritmo, no se recomienda su uso como único fármaco en esta indicación.

### *Seguridad cardiovascular*

De cara a valorar la seguridad cardiovascular de la dronedarona, se realizó el estudio ATHENA<sup>7</sup>. Se incluyó en este estudio a 4.628 pacientes con FA paroxística o persistente, que presentaban además otros factores de riesgo cardiovascular, y se les asignó aleatoriamente a 400 mg de dronedarona bid o a placebo. El resultado principal fue una reducción sustancial, y altamente significativa, del tiempo hasta la primera hospitalización cardiovascular o la muerte (*odds ratio* [OR]: 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,69-0,84;  $p < 0,001$ ). Se produjeron menos muertes por arritmias cardíacas en el grupo de dronedarona que en el grupo de placebo y se produjo un menor número de hospitalizaciones por causa cardiovascular en el grupo de placebo, en comparación con el grupo de dronedarona, gracias fundamentalmente a una reducción de ingresos por FA y por síndromes coronarios agudos, debido esto último al control de la frecuencia en caso de recurrencia de la FA, una reducción de la presión arterial asociada y una cierta capacidad vasodilatadora de la dronedarona.

Sin embargo, el estudio PALLAS<sup>8</sup> puso de relieve la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA per-

manente de alto riesgo. En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con historia de FA permanente de al menos 6 meses, y con factores de riesgo para el desarrollo de eventos vasculares mayores, que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir dronedarona o placebo. El objetivo principal fue la aparición de ictus, infarto de miocardio, embolia sistémica o muerte por causas cardiovasculares. El objetivo secundario fue la hospitalización no planificada por causa cardiovascular o muerte. El estudio hubo de ser interrumpido prematuramente por razones de seguridad (21 muertes por causas cardiovasculares en el grupo de dronedarona y 10 en el grupo de placebo; HR: 2,11; IC del 95%: 1,00-4,49;  $p = 0,046$ ); entre ellas destacaba la muerte por arritmia en 13 pacientes en el grupo de dronedarona frente a 4 pacientes en el grupo de placebo (HR: 3,26; IC del 95%: 1,06-10,00;  $p = 0,03$ ). El estudio concluyó que la administración de dronedarona en pacientes con FA permanente aumenta la IC, el ictus y la muerte por causas cardiovasculares en estos pacientes.

### *Uso en la insuficiencia cardíaca*

En el estudio ATHENA<sup>7,9</sup> se incluyeron un total de 209 pacientes con IC, en clase funcional NYHA II/III, y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 40%). No se apreciaron diferencias en el objetivo primario combinado de muerte y hospitalización (HR: 0,78; IC del 95%: 0,52-1,16), ni en la mortalidad (HR: 0,71; IC del 95%: 0,34-1,44) ni en las hospitalizaciones (HR: 0,78; IC del 95%: 0,52-1,17). Parece, pues, que en pacientes con IC estable el tratamiento con dronedarona no aumenta la mortalidad y pudiera reducir las enfermedades cardiovasculares y hospitalizaciones. Sin embargo, posteriormente, el estudio ANDROMEDA<sup>10</sup> (*Antiarrhythmic trial with dronedarone in moderate-to-severe congestive heart failure evaluating morbidity decrease*) valoró el efecto de la dronedarona en la evolución de la

IC. Para ello se incluyeron 627 pacientes con IC sintomática y con disfunción sistólica (FEVI < 35%). El estudio se interrumpió prematuramente debido al aumento significativo de mortalidad en el grupo de dronedarona (HR: 2,13; p = 0,03) debido principalmente al empeoramiento de la IC. Por ello la dronedarona está contraindicada en pacientes con IC NYHA clase III y IV o en pacientes con descompensación reciente de la IC<sup>11</sup>.

### Indicaciones clínicas

Podemos resumir las indicaciones principales de la dronedarona en las siguientes:

- Su uso clínico fundamental es el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, FA persistente o *flutter* auricular sin evidencia de IC o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- Aunque en ocasiones puede inducir una cardioversión farmacológica mediante dronedarona, es poco eficaz, por lo que esta no es una indicación recomendada.
- Se ha comprobado que la dronedarona controla la frecuencia cardíaca en reposo y después del ejercicio en pacientes con FA, pero no se recomienda su uso como único fármaco en esta indicación debido a que hay otros fármacos más eficaces y a la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con FA permanente.
- Dado que la dronedarona aumenta la mortalidad en pacientes con IC recientemente descompensada en clase funcional III y IV, está contraindicada en estos pacientes.

Sin embargo, en este momento las indicaciones admitidas por la European Medicines Agency (EMA) son el mantenimiento del ritmo sinusal tras cardioversión efectiva en pacientes clínicamente estables con FA, paroxística o persistente, estando contraindicada en pacientes con FA permanente de más de 6 meses de duración, IC o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y en presencia de toxicidad hepática o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.

En conclusión, con las limitaciones indicadas, la dronedarona se perfila como un fármaco eficaz en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística o persistente.

### Vernakalant

Es un bloqueador multicanal (Kv1.5, Ito, HERG e INa,late)<sup>12,13</sup>, por lo que posee un efecto “específico para esta patología”. Esto implica que su acción se limita a situaciones con frecuencia cardíaca anómala, como, por ejemplo, en la FA. Por ello se ha comercializado como fármaco intravenoso para la cardioversión farmacológica de FA a ritmo sinusal.

En un estudio inicial en fase II aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con FA de 3-72 h de duración<sup>14</sup>, el vernakalant reversionó a ritmo sinusal a un 61% de los pacientes en comparación con un 5% en el grupo de placebo. No se apreciaron cambios significativos en la duración del QRS ni del QTc, ni efectos adversos ni proarrítmicos significativos. En otro ensayo en fase III se incluyeron 336 pacientes con FA de 3 h a 45 días de duración a vernakalant frente a placebo<sup>15</sup>. El objetivo primario fue la cardioversión en 90 min. Un 52% de los pacientes del grupo de vernakalant pasaron a ritmo sinusal frente a sólo un 4% en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ).

Parece, pues, que el vernakalant es eficaz en la cardioversión farmacológica de pacientes con FA de corta duración, con la ventaja de la ausencia de efectos proarrítmicos.

En conclusión, el vernakalant, por su selectividad, puede considerarse un fármaco óptimo para su uso en la cardioversión farmacológica de pacientes con FA.

## Bibliografía

1. Varró A, Takács J, Németh M, Hála O, Virág L, Iost N, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol*. 2001;133:625-34.
2. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:785-91.
3. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot JS, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:113-23.
4. 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.
5. 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.
6. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Immermans 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;156:527e1-9.
7. Hohnloser SH, Crijns HJGM, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78.

8. 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.
9. 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.
10. 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;358:678-87.
11. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
12. Fedida D. Vernakalant (RSD1235): a novel, atrial-selective antifibrillatory agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:519-32.
13. Fedida D, Orth PM, Chen JY, Lin S, Plouvier B, Jung G, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1227-38.
14. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf B, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2355-61.
15. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008;117:1518-25.