

# Dronedaron: un antiarrítmico eficaz en fibrilación auricular

Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter.

EURIDIS and ADONIS Investigators. N Engl J Med. 2007;357(10):987-99.

## Objetivo

La amiodarona es eficaz para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular (FA) pero se asocia a toxicidad potencialmente seria. La dronedarona es un antiarrítmico relacionado, desarrollado para reducir el riesgo de efectos secundarios. El presente estudio evalúa si es superior al placebo para mantener el ritmo sinusal.

## Diseño

Dos ensayos multicéntricos idénticos, doble ciego, aleatorizados (dos a uno contra placebo).

## Lugar

Un ensayo fue realizado en 12 países de Europa y otro en EE.UU., Canadá, Australia, Sudáfrica, y Argentina.

## Pacientes

1237 pacientes (88% de los rastreados) mayores de 20 años con un episodio de FA en los últimos tres meses (de duración menor a un año) que hubieran presentado ritmo sinusal por al menos una hora durante la etapa previa a la aleatorización y

que hubieran recibido al menos una dosis de antiarrítmico o placebo. Fueron excluidos los pacientes con trastornos de la conducción miocárdica o insuficiencia cardíaca, y los individuos con enfermedades pulmonares, tiroideas, hepáticas y renales (creatininemia mayor a 1,7mg%).

## Intervención

828 pacientes recibieron 400mg de dronedarona dos veces al día y 409, placebo. El ritmo cardíaco fue monitoreado telefónicamente al segundo, tercer y quinto día del episodio, y al tercero, quinto, séptimo y décimo mes del mismo; así como en nueve visitas programadas durante un año en las que también se evaluaron los efectos adversos.

## Medición de resultados principales

Tiempo a la primera recurrencia de FA o aleteo Auricular (AA) y secundariamente, síntomas y frecuencia cardíaca durante la recurrencia.

## Resultados principales

La edad de media de los participantes fue 63 años, 69% fueron

## Comentario

Por un lado, la fibrilación auricular (FA) es la arritmia que más frecuentemente requiere internación y por otro, el envejecimiento poblacional implicará una aún mayor carga de enfermedad por esta entidad en el futuro<sup>1,2</sup>.

El ritmo sinusal puede asociarse con mejor capacidad de ejercicio y calidad de vida<sup>3</sup>, por lo que su mantenimiento, aún cuando no evite la anticoagulación, sigue siendo un objetivo terapéutico importante para muchos pacientes siempre que exista un adecuado perfil de seguridad<sup>4</sup>.

La amiodarona es un antiarrítmico superior a muchos antiarrítmicos<sup>5</sup>, pero puede inducir efectos secundarios potencialmente serios<sup>6</sup>.

La dronedarona tiene diferencias estructurales para eliminar estos efectos de la amiodarona<sup>7</sup> y su vida media es de uno a dos días, mientras que la de amiodarona es 30 a 558.

Según los resultados del estudio que comentamos, la

dronedaron sólo prolongó el intervalo QT corregido en nueve milisegundos (no el segmento QRS) y no se le adjudicaron aún casos de torsión de punta. La mayor eficacia de la dronedaron respecto al placebo en el mantenimiento del ritmo sinusal no puede ser comparada con la de la amiodarona o con la del sotalol, que fueron evaluados en estudios diferentes a los presentes en diseño, población y patrón paroxístico o persistente de la FA.

Este último punto no fue discriminado claramente en estudios sobre dronedaron, pero posiblemente más de dos tercios de los pacientes incluidos hayan co-rrespondido a FA paroxísticas<sup>8,9-11</sup>.

Las comparaciones indirectas sugieren que la dronedaron tiene similar eficacia e incidencia de efectos adversos que la amiodarona pero no hubo una comparación "cabeza a cabeza" -rama que lamentamos que no haya sido incluida- por lo que

Ciapponi A. Dronedaron: un antiarrítmico eficaz en fibrilación auricular. Evid actual pract ambul 10(6): 168-169, Nov-dic.2007. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. **Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter.** N Engl J Med. 2007;357(10):987-99. (<http://content.nejm.org/cgi/reprint/357/10/987.pdf>)

## Referencias

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. Tsang TS, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. Am J Med 2002;113:432-5.
3. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005;352:1861-72.
4. Ciapponi A. El control de frecuencia es al menos equivalente al control de ritmo en Fibrilación auricular persistente o recurrente. Evid actual pract ambul 2005;8:134. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. Arch Intern Med. 2005;165:258-62.
5. Roy D, Talajic M, Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Eng J Med 2000; 342:913-20.
6. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Writing committee: Connolly S, Cairns J, Gent M, Roberts R, Yusuf S. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet 1997; 350:1417-24.



hombres, 41% tenían enfermedad cardíaca estructural y 10,6% presentaron AA. Los abandonos con dronedarona y placebo fueron 17,8% y 14,9% respectivamente. El uso de dronedarona se asoció a una duplicación en el tiempo mediano a la recurrencia (ver tabla 1) y fue consistente en todos los subgrupos evaluados. La frecuencia cardíaca ( $\pm$  desvío estándar: DE\*) al recurrir la arritmia fue  $117 \pm 30$  latidos por minuto en los pacientes que recibieron placebo y  $103 \pm 26$  en los asignados a dronedarona ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1:** diferencias en la incidencia de las variables evaluadas entre grupos asignados a dronedarona y placebo.

Variable	Ensayos combinados		
	Placebo (N= 409)	Dronedarona (N= 828)	Hazard Ratio (IC95%)
Mediana de tiempo a la recurrencia de la arritmia	53 días*	116 días*	
Recurrencia al año	75,2%	64,1%	0,75 (0,65 a 0,87)*
Primer nuevo episodio de fibrilación auricular sintomática	46,0%	37,7%	0,71 (0,60 a 0,86)*
Internación o muerte <sup>a</sup>	30,9%	22,8%	0,73 (0,57 a 0,93) <sup>†</sup>

&Análisis post-hoc, \* $p < 0,001$  y # $p = 0,01$

No hubo diferencias significativas en los efectos tóxicos pulmonares, tiroideos y hepáticos.

La incidencia de toxicidad renal fue 12 veces mayor en el grupo dronedarona (2,4%) que en el grupo placebo 0,2% ( $p = 0,004$ ).

### Conclusiones

La dronedarona fue significativamente más eficaz que el placebo para el mantenimiento del ritmo sinusal y para reducir la frecuencia ventricular durante la recurrencia de la arritmia.

**Palabras Claves:** fibrilación auricular, antiarrítmicos, dronedarona, análogos y derivados de amiodarona, efectos adversos.

**Key Words:** Atrial Fibrillation, Anti-Arrhythmia Agents, Dronedarone, Amiodarone analogs & derivatives, adverse effects.

**Fuente de financiamiento:** Sanofi-Aventis.

este punto no puede afirmarse con certeza.

Además, la menor frecuencia de eventos adversos, especialmente pulmonares, podría ser explicada por que el seguimiento de los pacientes fue relativamente breve en ambos ensayos (un año) y por que las radiografías de tórax y estudios de función pulmonar sólo se realizaban ante la presencia de síntomas. Un estudio previo de dronedarona en insuficiencia cardíaca moderada a grave<sup>12</sup> se interrumpió tempranamente por un potencial aumento en el riesgo de muerte con dronedarona. Sin embargo no hubo tal aumento de incidencia en los ensayos con dronedarona (RR 1,54; IC95% 0,48 a 4,94<sup>13</sup>) que habían excluido a dichos pacientes, quienes fueron asignados a recibir amiodarona hasta que se aclarara fehacientemente la seguridad de la dronedarona.

El estudio en marcha DIONYSOS (ClinicalTrials.gov # NCT00489736) la está comparando con amiodarona pero sólo

a seis meses, por lo que todavía careceremos de datos de seguridad a largo plazo más allá de los de farmacovigilancia. De hecho la Agencia Europea del Medicamento (EMA) fue formalmente informada de la decisión del fabricante de suspender la solicitud de autorización de comercialización debido a la falta de datos clínicos adicionales solicitados por la agencia regulatoria<sup>14</sup>. Vale aclarar que en Argentina, la droga aún no esta disponible comercialmente.

### Conclusiones del comentador

Cuando se la compara con placebo, la dronedarona reduce significativamente la recurrencia de FA.

Sin embargo, el seguimiento insuficiente y la ausencia de comparaciones directas impiden afirmar que sea más segura que la amiodarona, dejando todavía sin respuesta a la pregunta más importante.

Ver glosario\*

**Agustín Ciapponi** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Italiano de Buenos Aires. [agustin.ciapponi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:agustin.ciapponi@hospitalitaliano.org.ar) ]

Recibido el 20/06/07 y aceptado el 12/10/07.

7. Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated benzofuran derivative in the rabbit heart: comparison with amiodarone.

8. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):11R-19R.

9. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999;84:270-7.

10. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:47-50.

11. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-34.

12. European Medicines Agency. Questions and withdrawal of the marketing application for MULTAQ dronedarone). (Accessed August 16, 2007, at <http://www.humandocs/PDFs/EPAR/multiq/361489en.pdf>.)

13. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No: CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub2.

14. European Medicines Agency (EMA), Press Release, Doc. Ref. EMEA/354409/2006, 8 September 2006.