Nuevas perspectivas farmacológicas en pacientes con fibrilación auricular: el ensayo ATHENA

Stefan H. Hohnloser

Universidad J.W. Goethe. Fráncfort del Meno. Alemania.

La fibrilación auricular constituye una epidemia que va en aumento en los países occidentales, con una prevalencia estimada del 3,8% en la población de más de 60 años de edad, y del 9% en las personas de más de 80 años¹. Esta arritmia no sólo conlleva repercusiones pronósticas², sino también una importante carga económica. Por ejemplo, las hospitalizaciones por fibrilación auricular en Estados Unidos se han multiplicado por 2 o por 3 en los últimos 20 años³. A pesar de los avances en el tratamiento no farmacológico de la fibrilación auricular, en especial la ablación por catéter, el empleo de fármacos continúa siendo el tratamiento de preferencia. Dado que la ablación por catéter es una intervención invasiva y laboriosa, que comporta un riesgo significativo, sobre todo en los pacientes ancianos con o sin cardiopatías estructurales⁴, la mayoría de los pacientes ancianos o de edad avanzada con fibrilación auricular no son aptos para este tratamiento. Por otra parte, los fármacos antiarrítmicos disponibles actualmente tienen limitaciones, frecuentemente por su falta de eficacia o sus efectos secundarios. Por ejemplo, los fármacos antiarrítmicos de clase I son apropiados para el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con una cardiopatía estructural mínima o inexistente. Sin embargo, en los pacientes con una cardiopatía subyacente significativa, en especial si se trata de una enfermedad coronaria, estos fármacos no pueden utilizarse debido a sus posibles efectos proarrítmicos. Las guías de tratamiento actuales desaconsejan también su empleo en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. En cambio, la amiodarona es muy eficaz para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión y tiene pocos efectos secundarios cardiacos. Sin embargo, el empleo de

este fármaco se asocia con frecuencia a la aparición de efectos secundarios no cardiacos (efectos adversos tiroideos, pulmonares o cutáneos) que limitan su empleo en muchos pacientes. En consecuencia, existe una clara necesidad de fármacos antiarrítmicos más eficaces y seguros.

La dronedarona es uno de estos nuevos compuestos desarrollados para el tratamiento de la fibrilación auricular. Este fármaco es un derivado del benzofurano, estructuralmente relacionado con la amiodarona, pero carece de yodo y posee un grupo de sulfonamida situado en el anillo de benzofurano. Las propiedades electrofisiológicas de la dronedarona son muy similares a las de la amiodarona, en la actualidad el fármaco más eficaz para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular. Al igual que la amiodarona, la dronedarona muestra características electrofisiológicas propias de las cuatro clases de Vaughan-Williams: bloquea los canales de sodio, muestra una actividad antiadrenérgica no competitiva, prolonga el potencial de acción y los periodos refractarios y tiene propiedades de antagonista del calcio^{5,6}. Sin embargo, el grado y la composición del bloqueo de los canales iónicos son algo diferentes de los de su compuesto de origen. La dronedarona es eficaz en modelos experimentales de fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Su semivida es de aproximadamente 20-25 h, lo cual hace que el manejo del fármaco sea mucho más fácil que el de la amiodarona. La dronedarona ha sido objeto de un detallado programa de evaluación clínica⁷, en base al cual luego se ha diseñado un amplio ensayo con variables de valoración clínicas, el ensayo 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). El ensayo ATHENA es un nuevo tipo de ensayo en la fibrilación auricular, y sus resultados han sido publicados muy recientemente⁸.

El ATHENA es el primer ensayo amplio en la fibrilación auricular que no utiliza ninguna variable de valoración «convencional» directamente relacionada con la fibrilación auricular, como la prevención de la fibrilación auricular recurrente, el tiempo

Declaración de conflicto de intereses: el Dr. Hohnloser es consultor y recibe becas de investigación de Sanofi Aventis.

Correspondencia: Dr. S.H. Hohnloser.
Division of Clinical Electrophysiology, J.W. Goethe University Hospital,
Theodor-Stern-Kai 7, D 60590 Frankfurt, Alemania.
Correo electrónico: Hohnloser@em.uni-frankfurt.de

Full English text available from: www.revespcardiol.org

hasta la primera recurrencia de la fibrilación auricular, la carga de fibrilación auricular y otras. Este ensayo clínico de distribución aleatoria utiliza, por primera vez, exclusivamente la variable combinada de valoración formada por la mortalidad por cualquier causa y las rehospitalizaciones por causas cardiovasculares. La razón para elegir este parámetro de valoración es que la fibrilación auricular supone una carga socioeconómica creciente para las sociedades occidentales, en especial como consecuencia de la necesidad de hospitalizaciones repetidas. Además, la rehospitalización es una de las principales razones de que se produzca un deterioro significativo de la calidad de vida en estos pacientes. Como se demostró que la dronedarona no sólo es capaz de mantener el ritmo sinusal en muchos pacientes⁹, sino también de controlar la frecuencia cardíaca en caso de que reaparezca la fibrilación auricular¹⁰, se esperaba que el tratamiento con este fármaco aportara una reducción significativa de la necesidad de rehospitalizaciones por causas cardiovasculares.

Hasta la fecha, el ensayo ATHENA es el estudio más amplio que se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de un solo fármaco antiarrítmico en una población típica con fibrilación auricular⁸. Se incluyó en el estudio a 4.628 pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente que presentaban además otros factores de riesgo cardiovascular, y se los asignó aleatoriamente a 400 mg de dronedarona dos veces al día o a un placebo idéntico, además de la asistencia médica estándar. La media de edad de la población del estudio fue 72 años, la mitad de los pacientes eran mujeres y la mayoría de los participantes presentaban alguna cardiopatía estructural. En la población en estudio había un uso elevado de antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores beta y estatinas, lo que muestra que los investigadores se atenían a lo indicado en las guías terapéuticas actuales. Así pues, la cohorte se corresponde con una población típica de pacientes con fibrilación auricular, con un riesgo elevado de morbimortalidad por arritmias graves. La duración media del estudio fue 21 meses, por lo que se dispuso de aproximadamente 4.000 pacientes-años de observación.

El resultado principal del ensayo ATHENA fue una reducción sustancial y altamente significativa de la variable principal del ensayo, es decir, el tiempo hasta la primera hospitalización cardiovascular o la muerte (razón de riesgos [OR]= 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69-0,84; $p < 0,001$). Además, todas las variables de valoración secundarias mostraron una reducción en el grupo dronedarona en comparación con el grupo placebo. Se produjeron 139 muertes en el grupo placebo y 116 en el grupo dronedarona

(OR = 0,84; IC del 95%, 0,66-1,08; $p = 0,18$); hubo menos muertes por arritmias cardíacas ($n = 26$) en el grupo a dronedarona que en el grupo a placebo ($n = 48$; OR = 0,55; IC del 95%, 0,34-0,88; $p = 0,01$), y se produjeron 859 hospitalizaciones por causa cardiovascular en el grupo a placebo, en comparación con 675 en el grupo a dronedarona (OR = 0,75; IC del 95%, 0,67-0,82; $p < 0,001$). La profunda reducción de la necesidad de nuevas hospitalizaciones por episodios cardiovasculares se debió al menor número de ingresos para el tratamiento de la fibrilación auricular y para el tratamiento de síndromes coronarios agudos. Esto último puede deberse a diversos efectos inducidos por la dronedarona, como el control de la frecuencia en caso de recurrencia de la fibrilación auricular, una reducción de la presión arterial asociada al fármaco y una cierta capacidad vasodilatadora que se sabe posee el fármaco (similar a la de la amiodarona).

La dronedarona se toleró bien y las tasas de abandono prematuro de la medicación en estudio fueron similares en los grupos de tratamiento activo y de placebo. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes tratados con dronedarona que en los del grupo control. Los efectos secundarios cardíacos fueron escasos y solamente se notificó un efecto proarrítmico en una paciente (taquicardia tipo *torsade de pointes*). Así pues, generalmente hubo buena tolerancia al fármaco, observación que tiene especial importancia, puesto que se trató a los pacientes ambulatoriamente. Un examen por separado de algunos subgrupos importantes de pacientes reveló unos efectos beneficiosos uniformes de la dronedarona en todos los subgrupos evaluados, incluido el de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase II o III (979 pacientes).

Esta última observación tiene especial importancia, pues un estudio previo realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca recientemente descompensada y con depresión de la función ventricular izquierda (ensayo ANDROMEDA; Antiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse) se interrumpió prematuramente a causa de un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con dronedarona¹¹. Las razones de la discrepancia entre estos dos estudios no se han aclarado por completo. Sin embargo, parece que las diferentes características de los pacientes (insuficiencia cardíaca estable en el ATHENA, insuficiencia cardíaca recientemente descompensada y que motivó una hospitalización en el ANDROMEDA) tienen gran importancia al respecto. Recientemente se ha puesto de manifiesto que el pronóstico de los pacientes ingresados en el hospital por una insuficiencia cardíaca descompensada

continúa siendo malo después del alta¹². Concretamente, en las primeras semanas siguientes al alta, la mortalidad por insuficiencia cardiaca continúa siendo elevada¹², y esto pudo reflejarse en los resultados del ensayo ANDROMEDA. Otra cuestión (tal vez de menor importancia) es el hecho de que la dronedarona interfiera en la secreción tubular de creatinina, por lo que causa un ligero aumento de la creatinina sérica en aproximadamente un 15-20% de los pacientes. Aunque se ha demostrado que el fármaco no deteriora la función renal¹³, el aumento de la creatinina sérica podría haber llevado a una interrupción del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en algunos pacientes del ensayo ANDROMEDA, con lo que aumentaría en mayor medida el riesgo de descompensación de la insuficiencia cardiaca.

¿Qué se puede aprender del estudio ATHENA? Este ensayo es el primero que demuestra que un fármaco antiarrítmico, la dronedarona, es capaz de reducir la incidencia de episodios cardiovasculares mayores, incluida la mortalidad cardiovascular y el ictus, en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente. En la práctica, ningún otro fármaco antiarrítmico actualmente utilizado para el control del ritmo se dispone de datos de seguridad y mortalidad tan bien documentados. Al mismo tiempo, el estudio pone de manifiesto una reducción en la necesidad de nuevas hospitalizaciones, que debería traducirse en una reducción de la carga para la salud pública en el futuro. Dado el favorable perfil general de la dronedarona, puede considerarse su uso como tratamiento de primera línea en muchos pacientes con fibrilación auricular, por ejemplo en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca de clase II/III estable. Sin embargo, no debe administrarse dronedarona a pacientes que se encuentren en una situación hemodinámica inestable.

Por último, el estudio ATHENA tiene unas características únicas debido a su variable principal de valoración. El ensayo AFFIRM (Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) y el ensayo AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) fueron estudios fundamentales porque demostraron que la prevención de la fibrilación auricular no es necesariamente beneficiosa^{14,15}. En ambos ensayos, la reducción de la fibrilación auricular no redujo la mortalidad ni los ictus. Esto indica que para que un nuevo fármaco antiarrítmico sea aceptado debe mostrar unos efectos beneficiosos que vayan más allá de la simple reducción de las recurrencias de la fibrilación auricular. En el ATHENA, se ha demostrado claramente que la dronedarona reduce una importante variable de valoración de especial trascendencia para el bienestar del paciente, las hospitalizaciones cardiovasculares.

De esta forma, el estudio ATHENA ha establecido un nuevo paradigma para el desarrollo de fármacos antiarrítmicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229-34.
3. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation*. 2003;108:711-6.
4. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:627-31.
5. Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a non-iodinated benzofuran derivative in the rabbit heart. Comparison with amiodarone. *Circulation*. 1999;100:2276-81.
6. Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:677-84.
7. Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:S17-20.
8. 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.
9. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-99.
10. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al; for the 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.e1-9.
11. Kober 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.
12. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-7.
13. 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.
14. 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.
15. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.