

EL COMPRIMIDO

ÍNDICE

01. Editorial.
02. ¿Utilizamos adecuadamente las benzodiazepinas?
08. La dronedarona, nuevo fármaco antiarrítmico: ¿es realmente una opción para mi paciente con fibrilación auricular?

COMITÉ EDITORIAL

Laura Álvarez Arroyo	María Martín Rabadán
Fernando Becerril	Gemma Melero
Mª de Ulluch Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo Pita	Marta Rovira
Txema Coll Benejam	Caterina Vicens
Blas López Chamorro	Montserrat Vilanova

LA IMAGEN



Internet es mucho más que una tecnología: es un medio de comunicación, de interacción y de organización social.

Manuel Castells, sociólogo

EDITORIAL

EL PAPEL DE LA WEB 2.0 Y LAS REDES SOCIALES EN LA DIFUSIÓN DEL CONOCIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Séneca decía que “en tres tiempos se divide la vida: en presente, pasado y futuro. De estos, el presente es brevísimo; el futuro, dudoso; el pasado, cierto”. Pues eso mismo le ocurre a Internet. El **pasado** modelo Web 1.0, basado en las páginas web y en el correo electrónico, que ha sido hasta ahora uno de los principales medios de comunicación entre los usuarios de la comunidad virtual, tiene como principal limitación la gran dificultad para seleccionar de manera rápida información relevante.

La **presente** Web 2.0 nace de la necesidad de mejorar las características de la anterior y de crear un marco participativo en la elaboración, la búsqueda y el acceso a la información. Así, el usuario pasa de ser un mero espectador a participar en la autoría de la red elaborando, comentando y compartiendo todo tipo de información.

Las herramientas que definen la Web 2.0 son las redes sociales (p. ej., Facebook), los blogs, los servicios de microblog (p. ej., Twitter), los discos duros virtuales (p. ej., Dropbox), etc. Todas estas herramientas aportan un nuevo valor a Internet: la socialización de la información, que, por tanto, se personaliza pero a la vez se comparte. Esa es su baza principal, aunque sigue sin resolverse por completo una de las mayores limitaciones de la red: la búsqueda eficiente de la información.

Algunas instituciones y ciertos profesionales sanitarios han visto la oportunidad de utilizarla para difundir información científicotécnica de interés, y el ámbito del conocimiento farmacoterapéutico no puede ser ajeno a esta corriente. Con ese espíritu nace **El Comprimido_blog** y la cuenta de Twitter **@elcomprimido**, que pretenden acercar la información sobre medicamentos a los profesionales del Servicio de Salud de las Islas Baleares y al resto de la comunidad sanitaria de Internet.

La Web 2.0 está en una constante revolución y crece día a día. No sabemos si su existencia será breve o si fracasará en el intento de acercar el conocimiento a todos los profesionales, pero seguramente evolucionará hacia algo distinto. El **futuro** es dudoso, pero solo lo conoceremos si somos capaces de subirnos al breve presente.

Txema Coll Benejam, en nombre del Comité Editorial

¿UTILIZAMOS ADECUADAMENTE LAS BENZODIACEPINAS?

Las benzodiazepinas son uno de los grupos farmacológicos más prescritos, no solo en España sino también en numerosos países de nuestro entorno.^{1,2} Sus indicaciones de uso más frecuentes son el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y del insomnio, como coadyuvantes en la depresión y en la deshabituación alcohólica, y como relajantes musculares.³ Se clasifican dependiendo de su semivida plasmática y de la duración de su acción, que puede ser ultracorta (menos de 6 horas), corta (de 6 a 24 horas) o larga (más de 24 horas).

Presentan una buena eficacia y rapidez de acción, así como una relativa baja toxicidad en las dosis habituales. No obstante, no se ha podido establecer claramente la eficacia de los tratamientos prolongados con benzodiazepinas, a la vez que se han ido documentando sus riesgos en numerosos estudios.⁴

1. PREVALENCIA DEL USO DE BENZODIACEPINAS EN NUESTRO MEDIO

Durante el año 2006 se prescribieron en España con cargo al Sistema Nacional de Salud (prescripción con receta) un total de 69,9 DHD (dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes y día) de benzodiazepinas, el doble que trece años atrás (1993).⁵ Este dato significa que, en el año 2010, aproximadamente un 6-7% de la población estaba en tratamiento con estos medicamentos. Por otra parte, en la Encuesta Nacional de Salud de 2006,⁶ el 14,3% de los encuestados declaró haber tomado tranquilizantes o hipnóticos en las dos semanas previas, pero la cifra alcanzó el 29,9% en el caso de las mujeres mayores de 65 años. En cuanto al consumo prolongado, un estudio reciente realizado en Reus señala que el 6,9% de su población consume benzodiazepinas durante un periodo superior a tres meses.⁷

En las Islas Baleares, los datos obtenidos son similares a los descritos para el conjunto del estado, ya que durante el año 2010 se consumieron 72,8 DHD de estos medicamentos (base de datos de facturación de recetas del Servicio de Salud). No obstante, se da una gran variabilidad entre los resultados obtenidos en los diferentes equipos de atención primaria e incluso entre los diferentes médicos de un mismo equipo, pues se llegan a detectar diferencias cuatro veces mayores entre unos y otros. Esta variabilidad es difícilmente justificable por razones de morbilidad, pues parece responder más a hábitos de prescripción de los profesionales que a diferencias en las características de los pacientes. Los principios activos más consumidos son el alprazolam y el lorazepam, seguidos por el lormetazepam y el zolpidem.

Aproximadamente dos de cada tres prescripciones de benzodiazepinas las inicia el médico de familia en el ámbito de la atención primaria, donde además se suele hacer el seguimiento y el control del tratamiento.⁸

2. CONSECUENCIAS DEL USO PROLONGADO DE BENZODIACEPINAS

Como hemos dicho, no se ha podido establecer con claridad la eficacia del uso prolongado de benzodiazepinas y, de hecho, no parece que sean superiores al placebo a partir de las 4-6 semanas del tratamiento.^{4,9} Un metanálisis reciente¹⁰ que evalúa los riesgos y los beneficios de utilizar benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio en personas mayores de 60 años concluye que hay que tratar a trece pacientes para conseguir que uno mejore ligeramente en calidad del sueño. Por otra parte, de cada seis pacientes en tratamiento, uno presentará algún efecto adverso, como cansancio, deterioro cognitivo, caídas o accidentes de tráfico, por lo que el balance entre el beneficio y el riesgo del uso prolongado parece ser desfavorable.

El tratamiento prolongado con benzodiazepinas se ha relacionado con alteraciones cognitivas y de la memoria,^{10,12,13,14} con un aumento del riesgo de caídas y de sus consecuencias^{14,15} (como fracturas de cadera) y con un riesgo aumentado de sufrir accidentes de tráfico;¹⁶ algunos autores incluso lo relacionan con un incremento de la mortalidad global.^{17,18}

Otra consecuencia del consumo prolongado es la **dependencia** farmacológica (física o psíquica),¹¹ que se produce a causa de la adaptación fisiológica del organismo a la benzodiacepina y que induce a los pacientes a mantener el consumo. En estos casos, la suspensión brusca del tratamiento puede ir acompañada de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, irritabilidad, ansiedad acusada, insomnio, tensión, intranquilidad y confusión. El riesgo de dependencia aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis, y es mayor para las benzodiacepinas que tienen una media de vida corta y gran potencia ansiolítica. Sin embargo, es frecuente que la dependencia aparezca tras un consumo prolongado aunque las dosis no hayan sido altas. Además, el tratamiento continuado durante mucho tiempo produce generalmente una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiacepinas, que se conoce como **tolerancia**.

3.RECOMENDACIONES PARA PRESCRIBIR Y RETIRAR ADECUADAMENTE LAS BENZODIACEPINAS

Recientemente se han publicado las guías clínicas de GuíaSalud para el manejo de los trastornos de ansiedad⁹ y de insomnio⁴ en la atención primaria; se establecen ciertas recomendaciones para el uso de las benzodiacepinas en estas indicaciones, de las cuales sintetizamos las más relevantes: debe prescribirse la dosis mínima eficaz, en monoterapia, con una duración del tratamiento que no sobrepase las 4-8 semanas y con la obligatoriedad de hacer un seguimiento del paciente si el tratamiento se prolonga más de lo recomendado.

En el Reino Unido, la Commitee on Safety of Medicines (Comisión de Seguridad de los Medicamentos)³ recomienda utilizar las benzodiacepinas solamente para el alivio sintomático y a corto plazo (2-4 semanas) de la ansiedad o del insomnio cuando son graves, incapacitantes o someten al paciente a una tensión inaceptable. Considera que no es apropiado tratar con benzodiacepinas la ansiedad leve.

En Francia -donde el consumo de benzodiacepinas es uno de los más altos de Europa-, la Haute Autorite de Santé (Alta Autoridad de Salud) lanzó una campaña institucional entre 2007 y 2010 con el objetivo de reducir el consumo crónico de psicofármacos -en especial de benzodiacepinas entre los pacientes mayores de 65 años-, y ofreció formación a los profesionales sobre cómo actuar para retirarlas.¹⁹

Cuando se utilizan como coadyuvantes de la depresión en los trastornos mixtos ansiosodepresivos, algunas guías clínicas recomiendan no prescribir benzodiacepinas de rutina durante más de dos semanas, para evitar que se genere dependencia.²⁰

3.1.Recomendaciones para iniciar el tratamiento

La mejor oportunidad para evitar que un paciente se convierta en un consumidor crónico de benzodiacepinas se da al iniciar el tratamiento. Es importante explicar claramente al paciente que se trata de un tratamiento sintomático y beneficioso a corto plazo, pero que a largo plazo puede producir dependencia y otros efectos adversos, por lo que es importante limitar la duración. Proporcionar esta información hace que el paciente tome conciencia, se implique en su tratamiento y sea el primer interesado en no prolongarlo más de lo indispensable. Si, además, en el momento de reevaluar la necesidad de mantener el tratamiento se repasan estos conceptos, será muy difícil que en este paciente se acabe cronificando el consumo de benzodiacepinas.

La selección de la benzodiacepina depende de los factores siguientes:

- La edad del paciente: a mayor edad, mayor riesgo de acumulación de las dosis y de sedación con las moléculas de semivida larga.
- El efecto que se quiera lograr: depende de si se busca el efecto hipnótico para un insomnio inicial o tardío (semivida corta) o si, además, se prefiere una molécula con efecto ansiolítico residual (semivida larga).
- La patología concomitante: por ejemplo, en caso de insuficiencia hepática se puede utilizar lorazepam gracias a su vía de metabolización.

- Las características individuales del paciente: por ejemplo, si tiene antecedentes de dependencia a otras sustancias hay que evitar las benzodiazepinas de gran potencia, como el alprazolam.
- La actividad laboral: las benzodiazepinas están contraindicadas para conductores, trabajos en altura...).

3.2.Recomendaciones para suspender el tratamiento

El médico de familia tiene una posición estratégica privilegiada -en cuanto a la cercanía y el conocimiento del entorno de sus pacientes- para abordar adecuadamente la retirada del consumo crónico de benzodiazepinas.

Cuando un paciente consume benzodiazepinas de manera prolongada -durante meses o años-, lo primero que hay que hacer es cuestionar la necesidad de continuar con ese tratamiento y saber cuál fue el motivo inicial para prescribirlo. De este modo es posible identificar a los pacientes candidatos para suspenderles el tratamiento, en los que el motivo inicial de la prescripción se confunde con la necesidad actual de mantenerlo, que en muchos casos es evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia. La identificación y la selección correctas de casos sobre los que haya que actuar es tan importante como tener presente que sería un error intentar retirar las benzodiazepinas a todo paciente que las consuma sin antes haber evaluado individualizadamente su situación particular.

Una vez que se ha tomado la decisión de intentar retirar las benzodiazepinas, es muy importante que el paciente se implique y que esté de acuerdo con esta decisión. Por lo general, suele aceptar el intento de retirarlas si recibe una información adecuada acerca de los efectos adversos a largo plazo, haciendo hincapié en el riesgo de sufrir caídas, fracturas de cadera y alteraciones de la memoria, y abordando los conceptos de dependencia y de síndrome de abstinencia.

Dependiendo de la dosis, de la duración del tratamiento y del tipo de benzodiazepina consumida, hay que plantear una pauta diferente de reducción progresiva de la dosis, que por lo general implica reducir entre un 10% y un 25% la dosis total diaria consumida en intervalos de dos a tres semanas.^{3,21} Esta acción resulta más efectiva si se acompaña de información de refuerzo por escrito.

Las benzodiazepinas de semivida corta (lorazepam, alprazolam) están más relacionadas con la aparición de dependencia y de síntomas de abstinencia que las de semivida larga. Por ello, en pacientes con dificultades para retirárselas se pueden cambiar las benzodiazepinas de semivida corta por una de semivida larga -como el diazepam- para facilitar el proceso de retirada. La dosis diaria de diazepam debe ser equivalente a la de la benzodiazepina consumida (consúltese la tabla anexa); una vez estabilizado el cambio, debe reducirse paulatinamente la dosis de diazepam. Suspender completamente la medicación puede llevar desde 6-8 semanas hasta 6-12 meses.³

A pesar de ello, hay un grupo de pacientes que tienen un grado de dependencia muy alto y sobre los cuales es muy difícil intervenir. La ansiedad, cuando persiste de forma crónica, provoca gran malestar y sufrimiento psicológico, y el tratamiento con dosis bajas de benzodiazepinas puede proporcionar un pequeño alivio sintomático y de la capacidad funcional. En estos casos, es interesante intentar cambiar al consumo intermitente del fármaco e incluso puede estar indicado mantener el tratamiento de manera continuada.

4. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN PARA RETIRAR LAS BENZODIAZEPINAS

Estudios de revisión y metanálisis^{22,23} recientes han analizado la eficacia de diversas estrategias encaminadas a reducir el consumo crónico de benzodiazepinas y las han comparado entre sí. La intervención más sencilla consiste en enviar al paciente una carta informativa, firmada por el médico de familia, para recordarle las posibles consecuencias del consumo prolongado de benzodiazepinas y explicarle cómo debe actuar para retirarlas.²⁴ La segunda estrategia es una intervención breve que consiste en una entrevista en la consulta del médico en la que este y el paciente abordan los pros y los contras del consumo prolongado de benzodiazepinas: se informa al paciente sobre los riesgos que conlleva el tratamiento y sobre las manifestaciones clínicas que puede ocasionar retirarlo y se le insta a interrumpir el consumo por medio de una pauta de

descenso gradual de las dosis y con la posibilidad de disponer de visitas de seguimiento.^{8,25} Por último, también se han evaluado estrategias que añaden medidas psicológicas^{26,27,28} o farmacológicas de apoyo (betabloqueantes, antiepilépticos, antidepresivos, etc.)²⁹ a esta intervención breve.

Las conclusiones de esos estudios evidencian que cualquier intervención, por breve que sea, obtiene mejores resultados que los que se consiguen en la consulta médica habitual, y que las estrategias de intervención sistematizada en la consulta son más eficaces que el envío de cartas. Parece que las intervenciones con apoyo psicológico aportan un pequeño beneficio significativo en relación a la intervención breve con un descenso gradual de la dosis, mientras que las intervenciones con apoyo farmacológico de momento no aportan evidencias suficientes para poder recomendarlas, a causa especialmente de la heterogeneidad de los estudios.³⁰

Tabla. Vida media y dosis orales equivalentes de las principales benzodiazepinas.

Principio activo	Vida media en horas*	Dosis equivalentes(mg)**
Acción ultracorta (menos de 6 horas)		
Benzazepam	2-5	25
Brotizolam	3-8	0,25
Midazolam	1-5	7,5
Triazolam	3-5	0,125-0,25
Acción corta (de 6 a 24 horas)		
Alprazolam	12-15	0-25-0,5
Bromazepam	10-20	3-6
Flunitrazepam	15-30	0,5-1
Loprazolam	4-15	0,5-1
Lorazepam	11-30	0,5-1
Lormetazepam	11-30	0,5-1
Oxazepam	5-10	15
Acción larga (más de 24 horas)		
Clobazam	18	10
Cloracepato dipotásico	30-48	7,5
Diazepam	20-100	5
Flurazepam	24-100	15
Halazepam	30-100	10
Ketazolam	6-25	7,5
Nitrazepam	15-48	5
Quazepam	40-55	10
Clonazepam	18-50	0,25-0,5

*La vida media presenta una variabilidad interindividual considerable.

**Adaptación del British National Formulary (BNF).

Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que los recursos necesarios para cada tipo de intervención son muy diferentes y, en cuanto al coste económico, varían desde el pequeño coste que supone el envío postal de una carta hasta el coste más alto que representan las sesiones de psicoterapia cognitivoconductual.

En estos momentos, seis centros de salud de las Islas Baleares -junto con centros de Cataluña y de la Comunidad Valenciana- participan en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico cuyo objetivo es evaluar la eficacia de dos intervenciones llevadas a cabo por el médico de familia para el abandono del consumo crónico de benzodiacepinas comparándolas con una consulta médica habitual (Proyecto BENZORED PS09/00947). Esas intervenciones consisten en una entrevista estructurada más una pauta de retirada y visitas de seguimiento, o bien una entrevista estructurada más una pauta escrita de retirada y sin visitas de seguimiento. El estudio está en la fase de trabajo de campo, por lo que habrá que esperar unos años para disponer de los resultados.

5.CONCLUSIONES

A pesar de las claras recomendaciones para la prescripción de benzodiacepinas, de sus efectos desfavorables y de la escasa evidencia de eficacia a largo plazo, el consumo prolongado de benzodiacepinas se mantiene alto y se observa cierta dificultad para retirarlas. Las estrategias que han demostrado más eficacia para evitar el consumo prolongado de benzodiacepinas son abordar adecuadamente cada nuevo tratamiento con benzodiacepinas informando al paciente sobre los riesgos y la duración finita del tratamiento, reevaluar las prescripciones crónicas con detenimiento y, en los casos en que sea pertinente, abordar la retirada del medicamento con una pauta de reducción escalonada de la dosis.

Para tener éxito en esta tarea -como en todas-, la mejor herramienta terapéutica es una relación de confianza entre el médico y el paciente, dejando espacio a este para que exprese sus dudas o dificultades; si se siente escuchado, acompañado y valorado, el proceso de deshabitación le resultará mucho más sencillo y las probabilidades de que lo finalice con éxito serán mayores.

Caterina Vicens Caldentey, médica de familia. Área Sanitaria de Mallorca

Laura Álvarez Arroyo, farmacéutica. Área Sanitaria de Mallorca

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en este artículo.

BIBLIOGRAFIA

1. García del Pozo J, Abajo Iglesias F, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, García del Pozo V. The Use of Anxiolytic and Hypnotic Drugs in Spain (1995-2002). Rev Esp Salud Publica 2004;78:379-87.
2. Rayon P, Montero D, Santamaría B. Benzodiazepine consumption in Spain. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:321-3.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC); Guía de Prescripción Terapéutica (GPT) Adaptación española de la 51ª ed. del British National Formulary (BNF) 1ª Ed. Española. Barcelona: Pharma Editores S.L, 2006.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Iain Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.
5. Uso de benzodiacepinas en España* (1992-2006). Observatorio del Uso de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/ansioliticos-hipnoticos.pdf> (acceso 10/02/2011).

6. Encuesta Nacional de Salud de España 2006 . Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm> (acceso 10/02/2011).
7. Bejarano Romero F, Piñol Moresso JL, Mora Gilabert N, Claver Luque P, Brull López N, Basora Gallisa J. Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Aten Primaria* 2008;40:617-21.
8. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006;56:958-63.
9. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Plan Nacional de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10.
10. Glass J, Lanctot K, Herrman N, Sproule A, Busto U. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331 :1169.
11. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-55.
12. Neutel CI, Perry S, Maxwell C. Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2002;11:97-104.
13. Baker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects on long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
14. Wangs PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of a half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-8.
15. Herings RM, Stricker BH, De Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 1995;155:1801-1807.
16. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6.
17. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Is usage of hypnotics associated with mortality? *Sleep Medicine* 2009;10:279-286.
18. Belleville G. Mortality Hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010;55:558-67.
19. Ensemble, Améliorons la Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé. Programme 2007-2010. Haute Autorité de santé.(HAS), 2009. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/ameliorer-la-prescription- (acceso 10/02/2011).
20. The treatment and management of depression in adults. NICE Clinical Guideline 90, October 2009. National Institute for Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf> (acceso 10/02/2011).
21. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie. Is there a rationale for prescription of in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 2003;58: 27-36.
22. Oude Vosahar RC, Couvée JE, Van Balkom A, Mulder P, Zitman F G, Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. *British J Psychiatry* 2006;189:213-20.
23. Parr JM et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2008;104:13-24.
24. Gorgels W.J. Oude Vosahar R.C, Mol A.J. Van de Lisdonk E.H, Van Balkom A.J., Van den Hoogen H.J.M et al. Discontinuation of longterm benzodiazepine use by sending a letter to users in family practise: a prospective controlled intervention study. *Drug and Alcohol Dependence* 2005;78:49-56.
25. Ashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract* 1994;44:408-12.
26. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomnia adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomised trial. *CMAJ* 2003;169:1015-1020.
27. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation on older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
28. Oude Voshaar RC, Gorgels W, Mol AJ, Van Balkom AJ, Van de Lisdonk EH, Breteler MH, et.al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504.
29. Denis C et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatients settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
30. Lader M et al. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:19-34.

LA DRONEDARONA, NUEVO FÁRMACO ANTIARRÍTMICO: ¿ES REALMENTE UNA OPCIÓN PARA MI PACIENTE CON FIBRILACIÓN AURICULAR?

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población y un predictor independiente de la mortalidad. Su incidencia aumenta con la edad y con la presencia de una cardiopatía estructural. En los países desarrollados, la FA es una epidemia que va en aumento a causa del envejecimiento de la población, y además supone una gran carga económica.

1. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Se han utilizado diferentes estrategias de tratamiento para intentar detener la progresión y las complicaciones de la FA. La estrategia de "control del ritmo" incluye la cardioversión en los episodios agudos y el posterior tratamiento de mantenimiento del ritmo sinusal para disminuir las recurrencias de la arritmia. A pesar de los avances de los últimos años en el terreno de la ablación con catéter, para la mayoría de los pacientes con FA se sigue recomendando el tratamiento farmacológico cuando se opta por el control del ritmo.

Sin embargo, los antiarrítmicos tienen importantes limitaciones de eficacia y seguridad. Respecto a la eficacia, solo los fármacos de las clases IA, IC y III han demostrado utilidad para disminuir las recurrencias de la FA, y todos con resultados modestos.^{1,2} En cuanto al perfil de seguridad, está determinado por la toxicidad extracardiaca (diarreas, náuseas, alteraciones cutáneas, trastornos hepáticos, hipertiroidismo, etc.) y cardiaca. Los efectos tóxicos cardiacos comprenden la proarritmia - el efecto tóxico más temido y común a todos los antiarrítmicos-, que consiste en la capacidad de inducir arritmias, a veces mortales, como la taquicardia ventricular polimorfa del tipo *torsade de pointes*, el *flutter* con conducción auriculoventricular 1:1 o la muerte súbita, además de otros efectos tóxicos cardiacos no considerados proarritmia, como las bradiarritmias o el desarrollo o el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Algunos antiarrítmicos, como la amiodarona, presentan muy poca toxicidad cardiaca pero graves efectos adversos orgánicos, cuya frecuencia aumenta a medida que se prolonga el tratamiento.³ En el otro extremo está la flecainida, que apenas produce toxicidad extracardiaca pero induce proarritmia en pacientes con una cardiopatía estructural.⁴

El estudio CAST supuso un punto de inflexión en la terapia antiarrítmica al demostrar que la flecainida aumentaba la mortalidad de los pacientes que previamente habían sufrido un infarto de miocardio.⁴ Lo mismo se demostró para la quinidina^{5,6} y el sotalol⁷. Los datos sugerían que los fármacos antiarrítmicos aumentaban la mortalidad arritmogénica a pesar de suprimir las arritmias cardiacas, especialmente en pacientes con una cardiopatía estructural. Solo los betabloqueantes demostraron beneficios, mientras que la amiodarona tuvo un efecto neutro.^{8,9}

Tras veinticinco años sin novedades en el tratamiento de la FA, en septiembre de 2010 se aprobó en España el uso de la dronedarona, indicada para la prevención de recurrencias de la FA y para reducir la frecuencia ventricular de los pacientes adultos y clínicamente estables con historia de *flutter* o de FA no permanentes.

La dronedarona es estructuralmente similar a la amiodarona y comparte sus propiedades antiarrítmicas. Ejerce un bloqueo multicanal con efectos electrofisiológicos de las clases I, II, III y IV pero con un perfil de toxicidad extracardiaco aparentemente más favorable que la amiodarona, ya que se ha eliminado el radical yodo de su molécula. Es menos lipofílica, tiene una vida media más corta y presenta menos distribución corporal que la amiodarona.¹⁰

Esta supuesta mayor seguridad ha hecho que sea bien acogida entre los profesionales sanitarios. Así, cuatro meses después de comercializarse, la dronedarona supone en las Islas Baleares casi el 10% (en DDD) del consumo total de amiodarona y dronedarona.¹¹

2. LA DRONEDARONA EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La dronedarona también ha tenido una buena acogida entre los expertos, tal como se refleja en las recomendaciones de la reciente guía de manejo de la FA de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por European Society of Cardiology), de octubre del 2010,¹² o en la del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica y Sanitaria (NICE, por National Institute for Health and Clinical Excellence), de agosto del 2010.¹³

La guía de la ESC recomienda que en el primer episodio de la FA, aunque se logre restablecer el ritmo sinusal, hay que iniciar un tratamiento antitrombótico según el riesgo tromboembólico individual del paciente y, salvo contraindicación, iniciar también el tratamiento para controlar la frecuencia cardiaca con betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos, con el objetivo de evitar frecuencias ventriculares rápidas en caso de que se produzca una recurrencia de la FA.

El tratamiento para mantener el ritmo sinusal y prevenir las recurrencias de la arritmia se recomienda para los pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de un control farmacológico adecuado de la frecuencia cardiaca y en los casos de determinadas cardiopatías estructurales (insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica, miocardiopatía hipertrófica) en las que la FA es una causa frecuente de descompensación. Para pacientes asintomáticos durante las recurrencias de la FA no está indicado el tratamiento de control del ritmo.

En la elección del fármaco antiarrítmico, la guía de la ESC recomienda que prime el perfil de seguridad del fármaco sobre su eficacia antiarrítmica demostrada. Los fármacos que se pueden utilizar en España para mantener el ritmo sinusal son la disopiramida -en algunos casos de miocardiopatía hipertrófica y en la FA por mecanismo vagal-, además de la flecainida y la propafenona en la FA por preexcitación -aunque están contraindicadas para la cardiopatía estructural- y finalmente la amiodarona -único antiarrítmico seguro en la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida de clase III-IV de la clasificación de la NYHA-, el sotalol y la dronedarona en los casos de cardiopatía isquémica.

La dronedarona figura en la guía de la ESC con una recomendación de clase I-A para el control del ritmo de los pacientes sin cardiopatía estructural -junto a la flecainida y la propafenona- y en pacientes con una cardiopatía estructural estable de causa hipertensiva, isquémica -junto al sotalol- o causada por una insuficiencia cardiaca de clase I-II de la clasificación de la NYHA sin descompensación reciente (en el último mes).

La guía de la ESC también recomienda la dronedarona para prevenir las hospitalizaciones de los pacientes con FA no permanente y factores de riesgo cardiovascular (clase IIB). Esto supone una novedad en el tratamiento de la FA, siendo la dronedarona el único antiarrítmico para el que la guía de la ESC hace esta recomendación.

En la guía del NICE solamente se recomienda el uso de dronedarona en los casos en que la FA no se controle con los tratamientos de primera línea -incluyendo los betabloqueantes- y el paciente tenga al menos uno de los factores de riesgo siguientes: edad igual o superior a 70 años, hipertensión arterial en tratamiento farmacológico con al menos dos fármacos, diabetes mellitus, diámetro auricular izquierdo igual o superior a 50 mm o fracción de eyección ventricular izquierda disminuida aunque superior al 35%, sin descompensación reciente de una insuficiencia cardiaca de grado III-IV de la clasificación de la NYHA. Estas condiciones responden a los criterios de inclusión y exclusión de la población de los ensayos clínicos que se han hecho con la dronedarona.

3.LA EFICACIA DE LA DRONEDARONA

La dronedarona se ha evaluado en siete ensayos clínicos,^{14,15,16,17,18,19} seis comparándola con un placebo y uno (el estudio DIONYSOS) comparándola con la amiodarona (resumido en la tabla anexa).

Resultados de eficacia del estudio DIONYSOS (n= 504; FA/FL no permanente).

Resultados al cabo de seis meses de tratamiento	Dronedarona	Amiodarona	RAR	NNT P
Variable principal (aparición de la primera recurrencia de la FA o interrupción temprana del fármaco en estudio)	73,9% (184/249)	55,3% (141/255)	18,6% (de 10,4 a 26,8)	5 (4-10) P < 0,001
Porcentaje de recurrencia de la FA	63,5% (158/249)	42,0% (107/255)	21,5% (de 13,0 a 30,0)	5 (3-8) P < 0,05
Porcentaje de interrupción temprana (ineficacia del tratamiento o intolerancia)	10,4% (26/249)	13,3% (34/255)	-2,9 % (de -8,5 a 2,8)	No significativo

RAR: diferencia absoluta del riesgo. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

Fuente: adaptado de http://genesis.sefh.es/Documents/DRONEDARONA_GFTHA_11_2010_BORRADOR.doc

3.1.Control de la frecuencia cardiaca y mantenimiento del ritmo sinusal

En lo que respecta al mantenimiento del ritmo sinusal, los estudios gemelos EURIDIS/ADONIS¹⁵ encontraron un 64% de recurrencias al cabo de 12 meses para la dronedarona en comparación con un 75% en el grupo del placebo (recurrencia sintomática del 38% vs. 46%, respectivamente).

En el estudio DIONYSOS,¹⁷ la dronedarona demostró ser menos eficaz que la amiodarona en el evento combinado -recurrencia o discontinuación del fármaco- considerado como variable principal del ensayo.

Si se desglosa este resultado, se comprueba que las recurrencias fueron más frecuentes con la dronedarona (63% vs. 42%) mientras que las retiradas -por intolerancia o ineficacia del tratamiento- lo fueron más con la amiodarona (13,3% vs. 10,4%, no significativo). Gracias a estudios previos con amiodarona y sotalol, se sabe que hay una pérdida de eficacia con el tratamiento a largo plazo, aunque por el momento no se dispone de información a este respecto con la dronedarona.

El control de la frecuencia cardíaca se objetivó en los estudios DAFNE,¹⁴ EURIDIS, ADONIS¹⁵ y ATHENA,¹⁶ en los que la dronedarona demostró actividad en la FA no permanente. La FA permanente, por definición, no es tributaria del tratamiento de control del ritmo. Por ello, a pesar de que en el estudio ERATO¹⁹ (174 pacientes con FA permanente) la dronedarona redujo la frecuencia cardíaca de manera mantenida tanto en reposo como con la actividad física y sin deteriorar la capacidad para el ejercicio, el fármaco no está indicado como tratamiento de control de la frecuencia en la FA permanente, al igual que tampoco lo está la amiodarona.

3.2. Mortalidad y hospitalizaciones

El ensayo ATHENA¹⁶ es el mayor estudio de morbimortalidad realizado con un antiarrítmico en FA. Incluyó más de 4.600 pacientes con FA de riesgo moderado-alto y edad avanzada, pero su validez queda limitada porque no se llevó a cabo frente a un comparador activo, ya que la dronedarona más el tratamiento convencional fueron comparados con un placebo más el tratamiento convencional. La variable de medida era la combinación de la mortalidad global y las hospitalizaciones por alguna causa cardiovascular. Se encontraron diferencias a favor de la dronedarona, pero fueron debidas principalmente a la reducción del número de hospitalizaciones, la mitad de las cuales estaban relacionadas con la FA, aunque no constaba el diagnóstico del ingreso.

Esta reducción podría llevar a pensar en una mejora del pronóstico clínico de la enfermedad. Ahora bien, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por European Medicines Agency) considera, por un lado, que no se pueden extraer conclusiones robustas a partir solamente de un dato aislado de reducción de la hospitalización cardiovascular y, por otro lado, que los resultados parciales relativos a la mortalidad cardiovascular como resultado de un análisis secundario deben ser considerados con cautela.²⁰

En el ensayo DIONYSOS¹⁷ se detectaron menos muertes en el grupo de la dronedarona que en el grupo de la amiodarona (4 y 7, respectivamente, no significativo). Sin embargo, hay que destacar el pequeño número total de muertes en el estudio, el seguimiento a corto plazo y la falta de información acerca de si todas las muertes en el grupo de la amiodarona fueron debidas a causas cardiovasculares.

Por tanto, a causa de la falta de diferencia en la mortalidad general del estudio ATHENA y la ausencia de evidencias robustas sobre la mortalidad del ensayo DIONYSOS, no es posible concluir que la dronedarona tenga un impacto positivo sobre la mortalidad general. Tampoco hay estudios comparativos de morbimortalidad con otros antiarrítmicos.²¹

3.3. Prevención de ictus

En un análisis *post hoc* por subgrupos realizado en el estudio ATHENA,¹⁶ la dronedarona añadida al tratamiento anticoagulante y/o antiagregante disminuyó un 34% el riesgo de sufrir ictus en los pacientes con FA y factores de riesgo cardiovascular. Así mismo, demostró no modificar el INR en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. No obstante, hay que tener en cuenta que el número de pacientes con un accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca fue pequeño en este estudio y que, además, la diferencia absoluta obtenida respecto al placebo también fue pequeña.

Estos resultados de la dronedarona en la prevención de ictus deben tomarse con reserva a causa de las limitaciones que comporta el hecho de haber sido obtenidos comparándolos con un placebo y en un análisis *post hoc*.

4. LA SEGURIDAD DE LA DRONEDARONA

Recientemente, las agencias reguladoras de medicamentos han alertado sobre el fallo hepático grave secundario al tratamiento con dronedarona que no había sido detectado en los ensayos clínicos,²² lo que pone sobre la mesa la importancia de una farmacovigilancia correcta en la fase de postcomercialización de los nuevos fármacos. Se recomienda monitorizar la función hepática al inicio y durante el tratamiento por medio de controles analíticos periódicos.

Para la amiodarona ya se había dado esa misma recomendación teniendo en cuenta su hepatotoxicidad, y también la recomendación de hacer controles de la función tiroidea cada seis meses, pruebas anuales de la función respiratoria y una radiografía del tórax ante síntomas de sospecha de toxicidad pulmonar.

Con la dronedarona son frecuentes las alteraciones gastrointestinales (> 10%) al inicio del tratamiento (diarrea, náuseas y dolor abdominal). Dado que es un inhibidor de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y de la enzima P-gp, también es frecuente que aparezca bradicardia cuando se añade a otros fármacos que controlan la frecuencia cardíaca, y en el 20-30% de los pacientes puede prolongar el intervalo QT. Otras reacciones adversas son la alteración del gusto, exantemas cutáneos y reacciones de fotosensibilidad.

La dronedarona está contraindicada en el embarazo y para los pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). También está contraindicada en la insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la clasificación de la NYHA en los casos en que la función sistólica está deprimida (FEVI < 35%) y en la insuficiencia cardíaca de clase II con descompensación reciente (en el último mes). Esta población se corresponde con la población del estudio ANDROMEDA¹⁸ -interrumpido prematuramente-, en el que la mortalidad del grupo de la dronedarona fue más del doble que en el grupo del placebo. Estos resultados no han sido confirmados por los datos del estudio ATHENA,¹⁶ puesto que se excluyeron los pacientes hemodinámicamente inestables. Se contraindica su uso en los casos de bradicardia (< 50 lpm), de bloqueo de la conducción auriculoventricular de segundo o tercer grado o de disfunción sinusal si el paciente no es portador de marcapasos o su intervalo QTc es \geq 500 ms.

El uso de dronedarona está contraindicado en combinación con medicamentos inhibidores del CYP3A4, fármacos que prolongan el QT y antiarrítmicos de tipo I o III.

Para los pacientes que tomen antiarrítmicos del grupo III (amiodarona, sotalol) o del grupo IC, el laboratorio fabricante recomienda asegurar un periodo de lavado antes de iniciar el tratamiento con dronedarona. En el caso concreto de los tratamientos crónicos con amiodarona, tienen que haber transcurrido dos semanas entre la suspensión de esta y el inicio del tratamiento con dronedarona. Esta recomendación no es extensiva a los casos en los que se requiere administración intravenosa de amiodarona de forma aguda.

5. CONCLUSIONES

La dronedarona viene a ampliar las opciones terapéuticas en el tratamiento de la FA en pacientes con cardiopatía estructural estable de cualquier etiología, como alternativa a la amiodarona, especialmente cuando esta haya debido retirarse por toxicidad o esté contraindicada.

Es menos eficaz que la amiodarona en la prevención de las recurrencias de la FA y causa más toxicidad cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Ambas comparten tasas bajas de proarritmia, discretamente inferiores en el caso de la amiodarona. La dronedarona aventaja a la amiodarona en cuanto al perfil de toxicidad extracardiaca, especialmente en lo que respecta a la toxicidad tiroidea y pulmonar. La hepatotoxicidad es frecuente en el tratamiento con amiodarona y por ello hay que hacer controles periódicamente de la función hepática, aunque la reciente alerta sobre hepatotoxicidad grave asociada a la dronedarona la ha equiparado a la amiodarona en cuanto a precauciones y recomendaciones de seguimiento.

Otro aspecto que debe considerarse es que dronedarona podría reducir las hospitalizaciones debidas a la FA, aunque este supuesto debe evaluarse en estudios a largo plazo y frente a un comparador activo. La razón de este beneficio clínico podría estar relacionada más con los efectos cardiovasculares de la dronedarona en sentido amplio -efecto vasodilatador, hipotensor y betabloqueante- que con su eficacia antiarrítmica, que es más bien modesta.

Considerando el alto porcentaje de pacientes con FA que a la vez reciben algún tratamiento con anticoagulantes orales, hay que destacar la nula interferencia de la dronedarona sobre el INR, aspecto en el que supera a la amiodarona.

Consideramos que los resultados de la dronedarona sobre la mortalidad cardiovascular en los estudios deben valorarse cuidadosamente y no pueden extrapolarse a la población real. Queda por demostrar el supuesto beneficio que la reducción del número de hospitalizaciones relacionadas con la FA podría suponer en términos clínicos y de calidad de vida de los pacientes.

Asimismo, faltan estudios a largo plazo que evalúen una posible toxicidad orgánica no detectada hasta ahora. Queda, además, la incógnita sobre su seguridad en el tratamiento a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca y sobre cuáles serán las recomendaciones de seguimiento que permitan detectar la progresión de la enfermedad hacia la clase funcional III de la clasificación de la NYHA, así como los criterios clínicos o ecocardiográficos para interrumpir el tratamiento.

Como conclusión final, consideramos que hacen falta estudios de seguimiento a largo plazo que evalúen la seguridad y la eficacia de la dronedarona en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Beatriz Calderón Hernanz, farmacéutica, Hospital Son Llàtzer
Mercedes Tirado Pueo, médica de urgencias, Hospital Son Llàtzer

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la información que contiene este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, Kim N, Robinson KA, Goodman SN et al. Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm, a meta-analysis of clinical trials. *Journal of Family Practice* 2000;49:1033-46.
2. Nichol G, McAlister F, Pham B, Laupacis A, Shea B, Green M et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002;87:535-43.
3. Triola BR, Kowey PR. Antiarrhythmic drug therapy. *Current Treatment Options In Cardiovascular Medicine* 2006;8:362-70.
4. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
5. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16.
6. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Journal of American College of Cardiology* 1992;20:527-32.
7. Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, Freidman PL, MacNeil DJ, Pitt B et al. The SWORD Investigators Survival with oral d-Sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Rationale, design, and methods (the SWORD trial). *American Journal of Cardiology* 1995;75:1023-7.
8. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270: 1589-95.
9. BHAT Blocker Heart ATack Trial Reserche Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results *JAMA* 1982;247:1707-14.
10. Ficha técnica de Multaq®. Sanofi-Aventis 2010. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf (consultado el 18/03/2011).
11. Fuente: Gestor de la prestación farmacéutica GAIA-IB, base de datos de facturación de recetas del Servicio de Salud de las Islas Baleares.
12. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U 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.
13. The management of atrial Fibrillation. Clinical Guidelines CG36. 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nicemedia/live/13115/50469/50469.pdf> (consultado el 18/03/2011).
14. 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.
15. 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.
16. 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.
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 dronedaron versus amiodaron in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
18. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H et al. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
19. Davy JM, Herold M, Høglund 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 dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527.e1-9.
20. EPAR de Multaq®. 2010 (Public Assesment Report). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001043/WC500044538.pdf (consultado el 18/03/2011)
21. Chan PS, Nallamothu BK, Oral H. Amiodaron or dronedaron for atrial fibrillation: too early to know the winner? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1096-8.
22. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2011/01, 24 de enero de 2011, Agencia española de medicamentos y Productos Sanitarios. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm (consultado el 18/03/2011).

El Comprimido es una publicación dirigida a los profesionales sanitarios del ib-salut con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Los diferentes números del boletín pueden consultarse en: <http://www.elcomprimido.com>