Govern de les Illes Balears
Servei de Salut

Num. 21 | Març 2011
IB-SALUT | Servei de Salut de les Illes Balears · D.L. PM-2460-2007 | ISSN 1988-4176

EL COMPRIMIDO

ÍNDEX

01. Editorial.
02. Utilitzam adequadament les benzodiazepines?
08. La dronedarona, nou fàrmac antiarrítmic: és realment una opció per al meu pacient amb fibril·lació auricular?

COMITÈ EDITORIAL

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

LA IMATGE

Internet és molt més que una tecnologia: és un mitjà de comunicació, d'interacció i d'organització social.
Manuel Castells, sociòleg

EDITORIAL

EL PAPER DE LA WEB 2.0 I LES XARXES SOCIALS EN LA DIFUSIÓ DEL CONEIXEMENT FARMACOTERAPÈUTIC

Sèneca deia que "en tres temps es divideix la vida: en present, passat i futur. D'aquests, el present és brevíssim; el futur, dubtós; el passat, cert". Doncs això mateix li passa a Internet. El **passat** model Web 1.0, basat en les pàgines web i en el correu electrònic, que ha estat fins ara un dels principals mitjans de comunicació entre els usuaris de la comunitat virtual, té com a principal limitació la gran dificultat per seleccionar de manera ràpida informació rellevant.

La **present** Web 2.0 neix de la necessitat de millorar les característiques de l'anterior i de crear un marc participatiu en l'elaboració, la recerca i l'accés a la informació. Així doncs, l'usuari passa de ser un simple espectador a participar en l'autoria de la xarxa elaborant, comentant i compartint tot tipus d'informació.

Les eines que defineixen la Web 2.0 són les xarxes socials (p. ex., Facebook), els blocs, els serveis de microbloc (p. ex., Twitter), els discos durs virtuals (p. ex., Dropbox), etc. Totes aquestes eines aporten un nou valor a Internet: la socialització de la informació, que, per tant, es personalitza però alhora es comparteix. Aquesta és la seva basa principal, encara que continua sense resoldre's per complet una de les majors limitacions de la xarxa: la recerca eficient de la informació.

Algunes institucions i certs professionals sanitaris han vist l'oportunitat d'utilitzar-la per difondre informació cientificotècnica d'interès, i l'àmbit del coneixement farmacoterapèutic no pot ser aliè a aquest corrent. Amb aquest esperit neix ***El Comprimido_blog*** i el compte de Twitter ***@elcomprmido***, que pretenen apropar la informació sobre medicaments als professionals del Servei de Salut de les Illes Balears i a la resta de la comunitat sanitària d'Internet.

La Web 2.0 està en una constant revolució i creix dia rere dia. No sabem si la seva existència serà breu o si fracassarà en l'intent d'apropar el coneixement a tots els professionals, però segurament evolucionarà cap a una cosa diferent. El **futur** és dubtós, però només el coneixerem si som capaços de pujar-nos al breu present.

Txema Coll Benejam, en nom del Comitè Editorial

UTILITZAM ADEQUADAMENT LES BENZODIAZEPINES?

Les benzodiazepines són un dels grups farmacològics més prescrits, no només a Espanya sinó també a molts països del nostre entorn.[1,2] Les seves indicacions d'ús més freqüents són el tractament a curt termini de l'ansietat i de l'insomni, com a coadjuvants en la depressió i en la deshabituació alcohòlica, i com a relaxants musculars.[3] Es classifiquen depenent de la seva semivida plasmàtica i de la durada de l'acció, que pot ser ultracurta (menys de 6 hores), curta (de 6 a 24 hores) o llarga (més de 24 hores).

Presenten una bona eficàcia i rapidesa d'acció, i també relativament una toxicitat baixa en les dosis habituals. No obstant això, no s'ha pogut establir clarament l'eficàcia dels tractaments prolongats amb benzodiazepines, alhora que s'han anat documentant els riscos en nombrosos estudis.[4]

1.PREVALENÇA DE L'ÚS DE BENZODIAZEPINES EN EL NOSTRE MEDI

Durant l'any 2006 es varen prescriure a Espanya amb càrrec al Sistema Nacional de Salut (prescripció amb recepta) un total de 69,9 DHD (dosis diàries definides per cada 1.000 habitants i dia) de benzodiazepines, el doble que tretze anys enrere (1993).[5] Aquesta dada significa que, l'any 2010, aproximadament un 6-7% de la població estava en tractament amb aquests medicaments. D'altra banda, en l'Enquesta Nacional de Salut de 2006,[6] el 14,3% dels enquestats va declarar haver pres tranquil·litzants o hipnòtics en les dues setmanes prèvies, però la xifra va assolir el 29,9% en el cas de les dones majors de 65 anys. Pel que fa al consum prolongat, un estudi recent fet a Reus assenyala que el 6,9% de la seva població consumeix benzodiazepines durant un període superior a tres mesos.[7]

A les Illes Balears, les dades obtengudes són similars a les descrites per al conjunt de l'estat, ja que durant l'any 2010 s'hi varen consumir 72,8 DHD d'aquests medicaments (base de dades de facturació de receptes del Servei de Salut). No obstant això, es dóna una gran variabilitat entre els resultats obtenguts en els diferents equips d'atenció primària i fins i tot entre els diferents metges d'un mateix equip, ja que s'arriba a detectar diferències quatre vegades majors entre uns i altres. Aquesta variabilitat és difícilment justificable per raons de morbiditat, perquè sembla respondre més a hàbits de prescripció dels professionals que a diferències en les característiques dels pacients. Els principis actius més consumits són l'alprazolam i el lorazepam, seguits pel lormetazepam i el zolpidem.

Aproximadament dos de cada tres prescripcions de benzodiazepines les inicia el metge de família en l'àmbit de l'atenció primària, on a més se'n sol fer el seguiment i el control del tractament.[8]

2.CONSEQÜÈNCIES DE L'ÚS PROLONGAT DE BENZODIAZEPINES

Com hem dit, no s'ha pogut establir amb claredat l'eficàcia de l'ús prolongat de benzodiazepines i, de fet, no sembla que siguin superiors al placebo a partir de les 4-6 setmanes del tractament.[4,9] Una metanàlisi recent[10] que avalua els riscos i els beneficis d'utilitzar benzodiazepines en el tractament de l'insomni en persones majors de 60 anys conclou que cal tractar tretze pacients per aconseguir que un millori lleugerament en qualitat del son. D'altra banda, de cada sis pacients en tractament, un presentarà algun efecte advers, com ara cansament, deteriorament cognitiu, caigudes o accidents de circulació, per la qual cosa el balanç entre el benefici i el risc de l'ús prolongat sembla ser desfavorable.

El tractament prolongat amb benzodiazepines s'ha relacionat amb alteracions cognitives i de la memòria,[10,12,13,14] amb un augment del risc de caigudes i de les conseqüències d'aquestes[14,15] (com ara fractures de maluc) i amb un risc augmentat de patir accidents de circulació;[16] alguns autors fins i tot el relacionen amb un increment de la mortalitat global.[17,18]

Una altra conseqüència del consum prolongat és la **dependència** farmacològica (física o psíquica),[11] que es produeix a causa de l'adaptació fisiològica de l'organisme a la benzodiazepina i que indueix els pacients a mantenir-ne el consum. En aquests casos, la suspensió brusca del tractament pot anar acompanyada de símptomes de retirada, com ara cefalees, dolors musculars, irritabilitat, ansietat acusada, insomni, tensió, intranquil·litat i confusió. El risc de dependència augmenta amb la durada del tractament i amb la dosi, i és major per a les benzodiazepines que tenen una mitjana de vida curta i gran potència ansiolítica. Tanmateix, és freqüent que la dependència aparegui després d'un consum prolongat encara que les dosis no hagin estat altes. A més, el tractament continuat durant molt de temps produeix generalment una disminució de la resposta a l'acció de les benzodiazepines, que es coneix com **tolerància**.

3.RECOMANACIONS PER PRESCRIURE I RETIRAR ADEQUADAMENT LES BENZODIAZEPINES

Recentment s'han publicat les guies clíniques de GuíaSalud per al control dels trastorns d'ansietat[9] i d'insomni[4] a l'atenció primària; s'hi estableixen certes recomanacions per a l'ús de les benzodiazepines en aquestes indicacions, de les quals sintetitzam les més rellevants: se n'ha de prescriure la dosi mínima eficaç, en monoteràpia, amb una durada del tractament que no sobrepassi les 4-8 setmanes i amb l'obligatorietat de fer un seguiment del pacient si el tractament es prolonga més del que es recomana.

Al Regne Unit, la Commitee on Safety of Medicines (Comissió de Seguretat dels Medicaments)[3] recomana utilitzar les benzodiazepines només per a l'alleujament simptomàtic i a curt termini (2-4 setmanes) de l'ansietat o de l'insomni quan són greus, incapacitadores o sotmeten el pacient a una tensió inacceptable. Considera que no és apropiat tractar amb benzodiazepines l'ansietat lleu.

A França -on el consum de benzodiazepines és un dels més alts d'Europa-, l'Haute Autorite de Santé (Alta Autoritat de Salut) va engegar una campanya institucional entre 2007 i 2010 amb l'objectiu de reduir el consum crònic de psicofàrmacs -en especial de benzodiazepines entre els pacients majors de 65 anys-, i va oferir formació als professionals sobre com actuar per retirar-les.[19]

Quan s'utilitzen com a coadjuvants de la depressió en els trastorns mixtos ansiosodepressius, algunes guies clíniques recomanen no prescriure benzodiazepines de rutina durant més de dues setmanes, per evitar que es generi dependència.[20]

3.1.Recomanacions per iniciar el tractament

La millor oportunitat per evitar que un pacient es converteixi en un consumidor crònic de benzodiazepines es dóna en iniciar el tractament. És important explicar clarament al pacient que es tracta d'un tractament simptomàtic i beneficiós a curt termini, però que a llarg termini pot produir dependència i altres efectes adversos, per la qual cosa és important limitar-ne la durada. Proporcionar aquesta informació fa que el pacient en prengui consciència, s'impliqui en el tractament i sigui el primer interessat a no prolongar-lo més del que sigui indispensable. Si, a més, en el moment de reavaluar la necessitat de mantenir el tractament es repassen aquests conceptes, serà molt difícil que en aquest pacient s'acabi cronificant el consum de benzodiazepines.

La selecció de la benzodiacepina depèn dels factors següents:

- L'edat del pacient: com més edat, més risc d'acumulació de les dosis i de sedació amb les molècules de semivida llarga.
- L'efecte que es vulgui aconseguir: depèn de si se cerca l'efecte hipnòtic per a un insomni inicial o tardà (semivida curta) o si, a més, es prefereix una molècula amb efecte ansiolític residual (semivida llarga).
- La patologia concomitant: per exemple, en cas d'insuficiència hepàtica es pot utilitzar lorazepam gràcies a la seva via de metabolització.
- Les característiques individuals del pacient: per exemple, si té antecedents de dependència a altres

substàncies, cal evitar les benzodiazepines de gran potència, com ara l'alprazolam.

· L'activitat laboral: les benzodiazepines estan contraindicades per a conductors, treballs en altura...).

3.2.Recomanacions per suspendre el tractament

El metge de família té una posició estratègica privilegiada -pel que fa a la proximitat i el coneixement de l'entorn dels seus pacients- per abordar adequadament la retirada del consum crònic de benzodiazepines.

Quan un pacient consumeix benzodiazepines de manera prolongada -durant mesos o anys-, el primer que s'ha de fer és qüestionar és la necessitat de continuar amb aquest tractament i saber quin va ser el motiu inicial per prescriure'l. D'aquesta manera és possible identificar els pacients candidats per suspendre'ls el tractament, en el quals el motiu inicial de la prescripció es confon amb la necessitat actual de mantenir-lo, que en molts casos és evitar l'efecte desagradable dels símptomes d'abstinència. La identificació i la selecció correctes de casos sobre els quals s'hagi d'actuar és tan important com tenir present que seria un error intentar retirar les benzodiazepines a tot pacient que en consumeixi sense abans haver-ne avaluat individualitzadament la situació particular.

Una vegada que s'ha pres la decisió d'intentar retirar les benzodiazepines, és molt important que el pacient s'hi impliqui i que estigui d'acord amb aquesta decisió. En general, sol acceptar l'intent de retirar-les si rep una informació adequada sobre els efectes adversos a llarg termini, posant èmfasi en el risc de patir caigudes, fractures de maluc i alteracions de la memòria, i abordant els conceptes de dependència i de síndrome d'abstinència.

Depenent de la dosi, de la durada del tractament i del tipus de benzodiazepina consumida, cal plantejar una pauta diferent de reducció progressiva de la dosi, que en general implica reduir entre un 10% i un 25% la dosi total diària consumida en intervals de dues a tres setmanes.[3,21] Aquesta acció resulta més efectiva si s'acompanya d'informació de reforç per escrit.

Les benzodiazepines de semivida curta (lorazepam, alprazolam) estan més relacionades amb l'aparició de dependència i de símptomes d'abstinència que les de semivida llarga. Per això, en pacients amb dificultats per retirar-les-hi es poden canviar les benzodiazepines de semivida curta per una de semivida llarga -com ara el diazepam- per facilitar el procés de retirada. La dosi diària de diazepam ha de ser equivalent a la de la benzodiazepina consumida (consultau la taula annexa); una vegada estabilitzat el canvi, cal reduir gradualment la dosi de diazepam. Suspendre completament la medicació pot durar de 6-8 setmanes a 6-12 mesos.[3]

Malgrat això, hi ha un grup de pacients que tenen un grau de dependència molt alt i sobre els quals és molt difícil intervenir. L'ansietat, quan persisteix de manera crònica, provoca gran malestar i patiment psicològic, i el tractament amb dosis baixes de benzodiazepines pot proporcionar un petit alleujament simptomàtic i de la capacitat funcional. En aquests casos, és interessant intentar canviar al consum intermitent del fàrmac i fins i tot pot estar indicat mantenir el tractament de manera continuada.

4.ESTRATÈGIES D'INTERVENCIÓ PER RETIRAR LES BENZODIAZEPINES

Estudis de revisió i metanàlisi[22,23] recents han analitzat l'eficàcia de diverses estratègies encaminades a reduir el consum crònic de benzodiazepines i les han comparat entre si. La intervenció més senzilla consisteix a enviar al pacient una carta informativa, signada pel metge de família, per recordar-li les possibles conseqüències del consum prolongat de benzodiazepines i explicar-li com ha d'actuar per retirar-les.[24] La segona estratègia és una intervenció breu que consisteix en una entrevista a la consulta del metge en la qual aquest i el pacient aborden els pros i els contres del consum prolongat de benzodiazepines: s'informa el pacient sobre els riscos que comporta el tractament i sobre les manifestacions clíniques que pot ocasionar retirar-lo i se l'insta a interrompre el consum per mitjà d'una pauta de descens gradual de les dosis i amb la possibilitat de disposar de visites de seguiment.[8,25] Finalment, també s'han avaluat estratègies que

afegeixen mesures psicològiques[26,27,28] o farmacològiques de suport (betablocadors, antiepilèptics, antidepressius, etc.)[29] a aquesta intervenció breu.

Les conclusions d'aquests estudis evidencien que qualsevol intervenció, per breu que sigui, obté més bons resultats que els que s'aconsegueixen a la consulta mèdica habitual, i que les estratègies d'intervenció sistematitzada a la consulta són més eficaces que la tramesa de cartes. Sembla que les intervencions amb suport psicològic aporten un petit benefici significatiu amb relació a la intervenció breu amb un descens gradual de la dosi, mentre que les intervencions amb suport farmacològic de moment no aporten prou evidències per poder recomanar-les, a causa especialment de l'heterogeneïtat dels estudis.[30]

Taula. Vida mitjana i dosis orals equivalents de les principals benzodiazepines.

Principi actiu	Vida mitjana en hores*	Dosis equivalents (mg)**
Acció ultracurta (menys de 6 hores)		
Bentazepam	2-5	25
Brotizolam	3-8	0,25
Midazolam	1-5	7,5
Triazolam	3-5	0,125-0,25
Acció curta (de 6 a 24 hores)		
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
Acció llarga (més de 24 hores)		
Clobazam	18	10
Clorazepat dipotàssic	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 mitjana presenta una variabilitat interindividual considerable.
**Adaptació del British National Formulary (BNF).

Un altre aspecte que cal tenir en compte és que els recursos necessaris per a cada tipus d'intervenció són molt diferents i, pel que fa al cost econòmic, varien des del petit cost que suposa la tramesa postal d'una carta fins al cost més alt que representen les sessions de psicoteràpia cognitivoconductual.

En aquests moments, sis centres de salut de les Illes Balears -juntament amb centres de Catalunya i de la Comunitat Valenciana- participen en un assaig clínic aleatoritzat multicèntric l'objectiu del qual és avaluar l'eficàcia de dues intervencions duites a terme pel metge de família per a l'abandonament del consum crònic de benzodiazepines comparant-les amb una consulta mèdica habitual (Projecte BENZORED PS09/00947). Aquestes intervencions consisteixen en una entrevista estructurada més una pauta de retirada i visites de seguiment, o bé una entrevista estructurada més una pauta escrita de retirada i sense visites de seguiment. L'estudi està en la fase de treball de camp, per la qual cosa cal esperar uns quants anys per disposar dels resultats.

5.CONCLUSIONS

Malgrat les clares recomanacions per a la prescripció de benzodiazepines, dels seus efectes desfavorables i de l'escassa evidència d'eficàcia a llarg termini, el consum prolongat de benzodiazepines es manté alt i s'observa certa dificultat per retirar-les. Les estratègies que han demostrat més eficàcia per evitar el consum prolongat de benzodiazepines són abordar adequadament cada nou tractament amb benzodiazepines informant el pacient sobre els riscos i la durada finita del tractament, reavaluar les prescripcions cròniques amb cura i, en els casos en què sigui oportú, abordar la retirada del medicament amb una pauta de reducció escalonada de la dosi.

Per tenir èxit en aquesta tasca -com en totes-, la millor eina terapèutica és una relació de confiança entre el metge i el pacient, deixant espai a aquest perquè expressi dubtes o dificultats; si se sent escoltat, acompanyat i valorat, el procés de deshabituació li resultarà molt més senzill i les probabilitats que l'acabi amb èxit seran més altes.

Caterina Vicens Caldentey, metgessa de família. Àrea Sanitària de Mallorca

Laura Álvarez Arroyo, farmacèutica. Àrea Sanitària de Mallorca

Les autores declaren que non tenen cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que l'article conté.

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 Ansiolytic 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 51º ed. del British National Formulary (BNF) 1º 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 Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.
5. Uso de bezodiacepinas 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 Politica 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 benzodiacepinas 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. Guia de Practica Clinica 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 Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 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 anxiolitic 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. Programe 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, October2009. 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 insomniac 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, Vallieres 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. Pharmacologycal 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, NOU FÀRMAC ANTIARÍTMIC: ÉS REALMENT UNA OPCIÓ PER A AL MEU PACIENT AMB FIBRIL·LACIÓ AURICULAR?

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia més freqüent en la població i un predictor independent de la mortalitat. La incidència augmenta amb l'edat i amb la presència d'una cardiopatia estructural. Als països desenvolupats, l'FA és una epidèmia que va en augment a causa de l'envelliment de la població, i a més suposa una gran càrrega econòmica.

1.ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

S'han utilitzat diferents estratègies de tractament per intentar aturar la progressió i les complicacions de l'FA. L'estratègia de "control del ritme" inclou la cardioversió en els episodis aguts i el posterior tractament de manteniment del ritme sinusal per disminuir les recurrències de l'arítmia. Malgrat els avenços dels darrers anys en el terreny de l'ablació amb catèter, per a la majoria dels pacients amb FA es continua recomanant el tractament farmacològic quan s'opta pel control del ritme.

Tanmateix, els antiarítmics tenen importants limitacions d'eficàcia i seguretat. Respecte a l'eficàcia, només els fàrmacs de les classes IA, IC i III han demostrat utilitat per disminuir les recurrències de l'FA, i tots amb resultats modests.[1,2] Quant al perfil de seguretat, està determinat per la toxicitat extracardíaca (diarrees, nàusees, alteracions cutànies, trastorns hepàtics, hipertiroïdisme, etc.) i cardíaca. Els efectes tòxics cardíacs comprenen la proarítmia -l'efecte tòxic més temut i comú a tots els antiarítmics-, que consisteix en la capacitat d'induir arítmies, de vegades mortals, com la taquicàrdia ventricular polimorfa del tipus *torsade de pointes*, el *flutter* amb conducció auriculoventricular 1:1 o la mort sobtada, a més d'altres efectes tòxics cardíacs no considerats proarítmia, com ara les bradiarítmias o el desenvolupament o l'empitjorament de la insuficiència cardíaca.

Alguns antiarítmics, com ara l'amiodarona, presenten molt poca toxicitat cardíaca però greus efectes adversos orgànics, la freqüència dels quals augmenta a mesura que es prolonga el tractament.[3] En l'altre extrem hi ha la flecaïnida, que amb prou feines produeix toxicitat extracardíaca però indueix proarítmia en pacients amb una cardiopatia estructural.[4]

L'estudi CAST va suposar un punt d'inflexió en la teràpia antiarítmica en demostrar que la flecaïnida augmentava la mortalitat dels pacients que prèviament havien patit un infart de miocardi.[4] Va demostrar el mateix per a la quinidina[5,6] i el sotalol.[7] Les dades suggerien que els fàrmacs antiarítmics augmentaven la mortalitat aritmogènica malgrat suprimir les arítmies cardíaques, especialment en pacients amb una cardiopatia estructural. Només els betablocadors varen demostrar beneficis, mentre que l'amiodarona va tenir un efecte neutre.[8,9]

Després de vint-i-cinc anys sense novetats en el tractament de l'FA, el setembre de 2010 es va aprovar a Espanya l'ús de la dronedarona, indicada per a la prevenció de recurrències de l'FA i per reduir la freqüència ventricular dels pacients adults i clínicament estables amb història d'flutter o d'FA no permanents.

La dronedarona és estructuralment similar a l'amiodarona i en comparteix les propietats antiarítmiques. Exerceix un blocatge multicanal amb efectes electrofisiològics de les classes I, II, III i IV però amb un perfil de toxicitat extracardíac aparentment més favorable que l'amiodarona, ja que s'ha eliminat el radical iode de la seva molècula. És menys lipofílica, té una vida mitjana més curta i presenta menys distribució corporal que l'amiodarona.[10]

Aquesta presumpta major seguretat ha fet que sigui ben acollida entre els professionals sanitaris. Així doncs, quatre mesos després de comercialitzar-se, la dronedarona suposa a les Illes Balears gairebé el 10 % (en DDD) del consum total d'amiodarona i dronedarona.[11]

2.LA DRONEDARONA EN LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

La dronedarona també ha tengut una bona acollida entre els experts, tal com es reflecteix en les recomanacions de la recent guia de control de l'FA de la Societat Europea de Cardiologia (ESC, per European Society of Cardiology), d'octubre del 2010,[12] o en la de l'Institut Nacional per a l'Excel·lència Clínica i Sanitària (NICE, per National Institute for Health and Clinical Excellence), d'agost del 2010.[13]

La guia de l'ESC recomana que en el primer episodi de l'FA, encara que s'aconsegueixi restablir el ritme sinusal, cal iniciar un tractament antitrombòtic segons el risc tromboembòlic individual del pacient i, llevat de contraindicació, cal iniciar també el tractament per controlar la freqüència cardíaca amb betablocadors o calcioantagonistes no dihidropiridínics, amb l'objectiu d'evitar freqüències ventriculars ràpides en cas que es produeixi una recurrència de l'FA.

El tractament per mantenir el ritme sinusal i prevenir les recurrències de l'arítmia es recomana per als pacients que estan simptomàtics malgrat un control farmacològic adequat de la freqüència cardíaca i en els casos de determinades cardiopaties estructurals (insuficiència cardíaca i disfunció sistòlica, miocardiopatia hipertròfica) en les quals l'FA és una causa freqüent de descompensació. Per a pacients asimptomàtics durant les recurrències de l'FA no està indicat el tractament de control del ritme.

En l'elecció del fàrmac antiarítmic, la guia de l'ESC recomana que prevalgui el perfil de seguretat del fàrmac sobre l'eficàcia antiarítmica demostrada. Els fàrmacs que es poden utilitzar a Espanya per mantenir el ritme sinusal són la disopiramida -en alguns casos de miocardiopatia hipertròfica i en l'FA per mecanisme vagal-, a més de la flecaïnida i la propafenona en l'FA per preexcitació -tot i que estan contraindicades per a la cardiopatia estructural- i finalment l'amiodarona -únic antiarítmic segur en la insuficiència cardíaca amb funció sistòlica deprimida de classe III-IV de la classificació de l'NYHA-, el sotalol i la dronedarona en els casos de cardiopatia isquèmica.

La dronedarona figura en la guia de l'ESC amb una recomanació de classe I-A per al control del ritme dels pacients sense cardiopatia estructural -juntament amb la flecaïnida i la propafenona- i en pacients amb una cardiopatia estructural estable de causa hipertensiva, isquèmica -juntament amb el sotalol- o causada per una insuficiència cardíaca de classe I-II de la classificació de l'NYHA sense descompensació recent (en el darrer mes).

La guia de l'ESC també recomana la dronedarona per prevenir les hospitalitzacions dels pacients amb FA no permanent i factors de risc cardiovascular (classe IIB). Això suposa una novetat en el tractament de l'FA, i la dronedarona és l'únic antiarítmic per al qual la guia de l'ESC fa aquesta recomanació.

A la guia del NICE només es recomana l'ús de dronedarora en els casos en els quals l'FA no es controli amb els tractaments de primera línia -inclosos els betablocadors- i el pacient tengui almenys un dels factors de risc següents: edat igual o superior a 70 anys, hipertensió arterial en tractament farmacològic amb almenys dos fàrmacs, diabetis mellitus, diàmetre auricular esquerre igual o superior a 50 mm o fracció d'ejecció ventricular esquerra disminuïda encara que superior al 35%, sense descompensació recent d'una insuficiència cardíaca de grau III-IV de la classificació de l'NYHA. Aquestes condicions responen als criteris d'inclusió i exclusió de la població dels assaigs clínics que s'han fet amb la dronedarona.

3.L'EFICÀCIA DE LA DRONEDARONA

La dronedarona s'ha avaluat en set assaigs clínics,[14,15,16,17,18,19] sis comparant-la amb un placebo i un (l'estudi DIONYSOS) comparant-la amb l'amiodarona (resumit en la taula annexa).

Resultats d'eficàcia de l'estudi DIONYSOS (n =504; FA/FL no permanent).

Resultats al cap de sis mesos de tractament	Dronedarona	Amiodarona	RAR	NNT p
Variable principal (aparició de la primera recurrència de l'FA o interrupció prematura del fàrmac en estudi)	73,9% (184 /249)	55,3% (141/255)	18,6% (de 10,4 a 26,8)	5 (4-10) P < 0,001
Percentatge de recurrència de l'FA	63,5% (158/249)	42,0% (107/255)	21,5% (de 13,0 a 30,0)	5 (3-8) P < 0,05
Percentatge d'interrupció prematura (ineficàcia del tractament o intolerància)	10,4% (26/249)	13,3% (34/255)	-2,9 % (de -8,5 a 2,8)	No significatiu

RAR: diferència absoluta del risc. IC 95%: interval de confiança al 95%.
Font: adaptat dehttp://genesis.sefh.es/Documents/DRONEDARONA_GFTHA_11_2010_BORRADOR.doc

3.1.Control de la freqüència cardíaca i manteniment del ritme sinusal

Respecte al manteniment del ritme sinusal, els estudis bessons EURIDIS/ADONIS[15] varen trobar un 64% de recurrències al cap de 12 mesos per a la dronedarona en comparació amb un 75% en el grup del placebo (recurrència simptomàtica del 38% *vs*. 46%, respectivament).

En l'estudi DIONYSOS,[17] la dronedarona va demostrar ser menys eficaç que l'amiodarona en l'esdeveniment combinat -recurrència o discontinuació del fàrmac- considerat com a variable principal de l'assaig. Si es desglossa aquest resultat, es comprova que les recurrències varen ser més freqüents amb la dronedarona (63% *vs*. 42%) mentre que les retirades -per intolerància o ineficàcia del tractament- ho van ser més amb l'amiodarona (13,3% *vs*. 10,4%, no significatiu). Gràcies a estudis previs amb amiodarona i sotalol, se sap que hi ha una pèrdua d'eficàcia amb el tractament a llarg termini, tot i que de moment no es disposa d'informació respecte d'això amb la dronedarona.

El control de la freqüència cardíaca es va objectivar en els estudis DAFNE,[14] EURIDIS, ADONIS[15] i ATHENA,[16] en els quals la dronedarona va demostrar activitat en l'FA no permanent. L'FA permanent, per definició, no és tributària del tractament de control del ritme. Per això, malgrat que en l'estudi ERATO[19] (174 pacients amb FA permanent) la dronedarona va reduir la freqüència cardíaca de manera mantenguda tant en repòs com amb l'activitat física i sense deteriorar la capacitat per a l'exercici, el fàrmac no està indicat com a tractament de control de la freqüència en l'FA permanent, com tampoc no ho està l'amiodarona.

3.2.Mortalitat i hospitalitzacions

L'assaig ATHENA[16] és el major estudi de morbimortalitat realitzat amb un antiarítmic en FA. Va incloure més de 4.600 pacients amb FA de risc moderat-alt i edat avançada, però la validesa queda limitada perquè no es va dur a terme contra un comparador actiu, ja que la dronedarona més el tractament convencional varen ser comparats amb un placebo més el tractament convencional. La variable de mesura era la combinació de la mortalitat global i les hospitalitzacions per alguna causa cardiovascular. S'hi varen trobar diferències a favor de la dronedarona, però varen ser degudes principalment a la reducció del nombre d'hospitalitzacions, la meitat de les quals estaven relacionades amb l'FA, tot i que no constava el diagnòstic de l'ingrés.

Aquesta reducció podria menar a pensar en una millora del pronòstic clínic de la malaltia. Ara bé, l'Agència Europea de Medicaments (EMA, per European Medicines Agency) considera, d'una banda, que no es poden extreure conclusions robustes a partir només d'una dada aïllada de reducció de l'hospitalització cardiovascular i, per una altra banda, que els resultats parcials relatius a la mortalitat cardiovascular com a resultat d'una anàlisi secundària han de ser considerats amb cautela.[20]

En l'assaig DIONYSOS[17] es varen detectar menys morts en el grup de la dronedarona que en el grup de l'amiodarona (4 i 7, respectivament, no significatiu). Tanmateix, cal destacar el petit nombre total de morts en l'estudi, el seguiment a curt termini i la falta d'informació sobre si totes les morts en el grup de l'amiodarona varen ser degudes a causes cardiovasculars.

Per tant, a causa de la falta de diferència en la mortalitat general de l'estudi ATHENA i l'absència d'evidències robustes sobre la mortalitat de l'assaig DIONYSOS, no és possible concloure que la dronedarona tengui un impacte positiu sobre la mortalitat general. Tampoc no hi ha estudis comparatius de morbimortalitat amb altres antiarítmics.[21]

3.3.Prevenció d'ictus

En una anàlisi *post hoc* per subgrups realitzada en l'estudi ATHENA,[16] la dronedarona afegida al tractament anticoagulant i/o antiagregant va disminuir un 34% el risc de patir ictus en els pacients amb FA i factors de risc cardiovascular. Així mateix, va demostrar no modificar l'INR en pacients tractats amb antagonistes de la vitamina K. No obstant això, cal tenir en compte que el nombre de pacients amb un accident isquèmic transitori o accident cerebrovascular i insuficiència cardíaca va ser petit en aquest estudi i que, a més, la diferència absoluta obtenguda respecte al placebo també va ser petita.

Aquests resultats de la dronedarona en la prevenció d'ictus s'han de prendre amb reserva a causa de les limitacions que comporta el fet d'haver estat obtenguts comparant-los amb un placebo i en una anàlisi *post hoc*.

4.LA SEGURETAT DE LA DRONEDARONA

Recentment, les agències reguladores de medicaments han alertat sobre la fallada hepàtica greu secundària al tractament amb dronedarona que no havia estat detectada en els assaigs clínics,[22] cosa que posa damunt la taula la importància d'una farmacovigilància correcta en la fase de postcomercialització dels nous fàrmacs. Es recomana monitorar la funció hepàtica a l'inici i durant el tractament per mitjà de controls analítics periòdics.

Per a l'amiodarona ja s'havia fet aquesta mateixa recomanació tenint en compte la seva hepatotoxicitat, i també la recomanació de fer controls de la funció tiroïdal cada sis mesos, proves anuals de la funció respiratòria i una radiografia del tòrax davant símptomes de sospita de toxicitat pulmonar.

Amb la dronedarona són freqüents les alteracions gastrointestinals (> 10%) a l'inici del tractament (diarrea, nàusees i dolor abdominal). Atès que és un inhibidor dels citocroms CYP3A4, CYP2D6 i de l'enzim P-gp, també és freqüent que aparegui bradicàrdia quan s'afegeix a altres fàrmacs que controlen la freqüència cardíaca, i en el 20-30% dels pacients pot prolongar l'interval QT. Altres reaccions adverses són l'alteració del gust, exantemes cutanis i reaccions de fotosensibilitat.

La dronedarona està contraindicada en l'embaràs i per als pacients amb hepatopatia o insuficiència renal greu (depuració de creatinina < 30 mL/min). També està contraindicada en la insuficiència cardíaca de classe III-IV de la classificació de l'NYHA en els casos en què la funció sistòlica està deprimida (FEVI < 35%) i en la insuficiència cardíaca de classe II amb descompensació recent (en el darrer mes). Aquesta població es correspon amb la població de l'estudi ANDROMEDA[18] -interromput prematurament-, en el qual la mortalitat del grup de la dronedarona va ser més del doble que en el grup del placebo. Aquests resultats no han estat confirmats per les dades de l'estudi ATHENA,[16] ja que s'hi varen excloure els pacients hemodinàmicament inestables. Es contraindica emprar-la en els casos de bradicàrdia (< 50 lpm), de blocatge de la conducció auriculoventricular de segon o tercer grau o de disfunció sinusal si el pacient no és portador de marcapassos o el seu interval QTc és ≥ 500 ms.

L'ús de dronedarona està contraindicat en combinació amb medicaments inhibidors del CYP3A4, fàrmacs que prolonguen el QT i antiarítmics de tipus I o III.

Per als pacients que prenguin antiarítmics del grup III (amiodarona, sotalol) o del grup IC, el laboratori fabricant recomana assegurar un període de rentat abans d'iniciar el tractament amb dronedarona. En el cas concret dels tractaments crònics amb amiodarona, han d'haver passat dues setmanes entre la suspensió d'aquesta i l'inici del tractament amb dronedarona. Aquesta recomanació no és extensiva als casos en què es requereix administració intravenosa d'amiodarona de manera aguda.

5.CONCLUSIONS

La dronedarona amplia les opcions terapèutiques en el tractament de l'FA en pacients amb cardiopatia estructural estable de qualsevol etiologia, com a alternativa a l'amiodarona, especialment quan aquesta s'hagi hagut de retirar per toxicitat o estigui contraindicada.

És menys eficaç que l'amiodarona en la prevenció de les recurrències de l'FA i causa més toxicitat cardíaca en els pacients amb insuficiència cardíaca. Ambdues comparteixen taxes baixes de proarítmia, discretament inferiors en el cas de l'amiodarona. La dronedarona avantatja l'amiodarona quant al perfil de toxicitat extracardíaca, especialment respecte a la toxicitat tiroïdal i pulmonar. L'hepatotoxicitat és freqüent en el tractament amb amiodarona i per això cal fer controls periòdicament de la funció hepàtica, encara que la recent alerta sobre hepatotoxicitat greu associada a la dronedarona l'ha equiparada a l'amiodarona pel que fa a precaucions i recomanacions de seguiment.

Un altre aspecte que s'ha de considerar és que dronedarona podria reduir les hospitalitzacions degudes a l'FA, encara que aquest supòsit s'ha d'avaluar en estudis a llarg termini i contra un comparador actiu. La raó d'aquest benefici clínic podria estar relacionada més amb els efectes cardiovasculars de la dronedarona en sentit ampli -efecte vasodilatador, hipotensor i betablocador- que amb l'eficàcia antiarítmica, que és més aviat modesta.

Considerant l'alt percentatge de pacients amb FA que alhora reben algun tractament amb anticoagulants orals, cal destacar la nul·la interferència de la dronedarona sobre l'INR, aspecte en el qual supera l'amiodarona.

Consideram que els resultats de la dronedarona sobre la mortalitat cardiovascular en els estudis s'han de valorar acuradament i no es poden extrapolar la població real. Queda per demostrar el presumpte benefici que la reducció del nombre d'hospitalitzacions relacionades amb l'FA podria suposar en termes clínics i de qualitat de vida dels pacients.

Així mateix, falten estudis a llarg termini que avaluïn una possible toxicitat orgànica no detectada fins ara. Queda, a més, la incògnita sobre la seguretat de la dronedarona en el tractament a llarg termini en pacients amb insuficiència cardíaca i sobre quines seran les recomanacions de seguiment que permetran detectar la progressió de la malaltia cap a la classe funcional III de la classificació de l'NYHA, i també els criteris clínics o ecocardiogràfics per interrompre el tractament.

Com a conclusió final, consideram que fan falta estudis de seguiment a llarg termini que avaluïn la seguretat i l'eficàcia de la dronedarona en comparació amb altres alternatives terapèutiques.

Beatriz Calderón Hernanz, farmacèutica. Hospital Son Llàtzer

Mercedes Tirado Pueo, metgessa d'urgències. Hospital Son Llàtzer

Les autores declaren que no tenen cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que conté aquest article.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, Kim N, Robinson KA, Goodman SN et al. Efficacy of agents for pharmacologic conversión 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 antiarthythmic agents at promoting sinus rhythm in patients whith attrial 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, deRuyter 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 antiarrythhic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993;270: 1589-95.
9. BHAT Blocker Heart AtTack Trial Reserche Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results JAMA 1982;247:1707-14.
10. Fitxa tècnica 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 (consultat el 18/03/2011)
11. Font: Gestor de la prestació farmacèutica GAIA-IB, base de dades de facturació de receptes del Servei de Salud de les Illes Balears.
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. Dronedarone 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. Dronedarone 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 dronedarone 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 dronedarone versus amiodarone 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 dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008;358:2678-87.
19. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008;156:527.e1-9.
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 (consultat el 18/03/2011)
21. Chan PS, Nallamothu BK, Oral H. Amiodarone or dronedarone 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 (consultat el 18/03/2011).

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

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

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: http://www.elcomprimido.com