

## Cartas científicas

**Administración simultánea de rivaroxabán y dronedarona en pacientes con fibrilación auricular no valvular****Concomitant Rivaroxaban and Dronedaron Administration in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation****Sr. Editor:**

Los anticoagulantes orales directos tienen un margen terapéutico amplio, un efecto anticoagulante predecible y un riesgo de interacciones farmacológicas bajo. Son como mínimo igual de eficaces que la warfarina para la prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), pero tienen un mejor perfil de seguridad, en especial por lo que respecta al riesgo de hemorragia intracraneal<sup>1</sup>.

La dronedarona es un fármaco antiarrítmico que está indicado actualmente para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión satisfactoria de pacientes adultos con FA paroxística o persistente clínicamente estables<sup>2</sup>. Es de destacar que la dronedarona reduce de manera significativa el riesgo de recurrencia de la FA y la incidencia de hospitalizaciones debidas a eventos cardiovasculares o de muerte de los pacientes con FA paroxística o persistente<sup>3,4</sup>. Sin embargo, el tratamiento simultáneo con dabigatrán y dronedarona está contraindicado, puesto que el área bajo la curva de concentraciones de dabigatrán aumenta en más de un 100% con la adición de dronedarona. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la seguridad de la administración conjunta de rivaroxabán y dronedarona, por lo cual no se incluye ninguna recomendación específica sobre esa cuestión en la actual guía de práctica clínica de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) sobre el uso de anticoagulantes orales directos en la FANV. De hecho, en la guía de la EHRA, el empleo simultáneo de rivaroxabán y dronedarona se señala como interacción farmacológica «amarilla», con la recomendación de mantener la dosis original, a menos que haya 2 o más interacciones «amarillas» simultáneas<sup>5</sup>. El objetivo de este estudio es determinar si el uso combinado de rivaroxabán y dronedarona en pacientes con FANV tiene consecuencias clínicas relevantes.

Se incluyó en el estudio a 23 pacientes con FA paroxística (edad, 60,9 ± 9,1 años) tratados con ambos fármacos simultáneamente (tabla). Ninguno de los pacientes presentaba una cardiopatía estructural significativa, excepto 1 con una disfunción ventricular izquierda leve sin insuficiencia cardíaca. Se trató a alrededor de tres cuartas partes de los pacientes con rivaroxabán a dosis de 20 mg 1 vez al día y todos recibieron tratamiento con dronedarona a dosis de 400 mg 2 veces al día, excepto 1 cuya dosis de dronedarona fue de 200 mg 2 veces al día debido a una bradicardia. La mayoría de los pacientes habían tomado anteriormente otros fármacos antiarrítmicos que habían sido reemplazados por dronedarona a causa de la reaparición de la FA o por intolerancia a la medicación. El 30% de los pacientes habían pasado de antagonistas de la vitamina K a rivaroxabán porque no se alcanzaba un control adecuado de la razón internacional normalizada (INR) o por preferencia del paciente y un 22% había pasado de dabigatrán a rivaroxabán al iniciar la administración de dronedarona. En 1 paciente (4,3%) fue preciso retirar la dronedarona a causa de la intolerancia a este fármaco. En el seguimiento (9,1 ± 6,7 meses), una cuarta parte de los pacientes sufrieron una recurrencia de la FA; no hubo eventos tromboembólicos ni hemorrágicos mayores.

**Tabla**

Características basales y eventos clínicos de los pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con rivaroxabán y dronedarona

<b>Pacientes, n</b>	23
<b>Edad (años)</b>	60,9 ± 9,1
<b>Mujeres (%)</b>	52,2
<b>Aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min (%)</b>	91,3
<b>FEVI &gt; 50% (%)</b>	95,7
<b>Fibrilación auricular paroxística (%)</b>	100
<b>Aleteo auricular paroxístico (%)</b>	17,4
<b>Tratamiento de la fibrilación auricular</b>	
<i>Posología</i>	
Rivaroxabán 20 mg 1 vez al día (%)	73,9
Rivaroxabán 15 mg 1 vez al día (%)	26,2
Dronedaron 400 mg 2 veces al día (%)	95,6
Dronedaron 200 mg 2 veces al día (%)	4,4
<i>Tiempo de tratamiento simultáneo con rivaroxabán y dronedaron (meses)</i>	9,1 ± 6,7
<i>Uso previo de antagonistas de la vitamina K (%)</i>	30,4
<i>Uso previo de dabigatrán (%)</i>	21,7
<i>Uso previo de fármacos antiarrítmicos (%)</i>	73,9
<b>Eventos clínicos durante el tratamiento simultáneo con rivaroxabán y dronedaron</b>	
<i>Recurrencia de la fibrilación auricular (%)</i>	26,1
<i>Elevación de enzimas hepáticas (%)</i>	0
<i>Episodios tromboembólicos (%)</i>	0
<i>Hemorragia mayor (%)</i>	0

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La dronedarona es un inhibidor moderado del CYP 3A4, un inhibidor leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de la P-gp. El rivaroxabán se metaboliza por el CYP3A4, y es un sustrato de la P-gp. En consecuencia, cabría prever una posible interacción farmacodinámica cuando se emplean los 2 fármacos simultáneamente<sup>6</sup>. Sin embargo, no hay datos sobre la seguridad de esta combinación de fármacos. Hasta donde saben los autores, este es el primer estudio sobre las consecuencias de combinar rivaroxabán y dronedarona.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes incluidos es pequeño. En segundo lugar, aunque la mayoría de los pacientes tenían una función renal normal, un cuarto de ellos estaban tomando rivaroxabán a dosis de 15 mg 1 vez al día. Esto podría haber contrarrestado el efecto del aumento del área bajo la curva de concentración de rivaroxabán. Por último, la duración del seguimiento es insuficiente para establecer la eficacia y la seguridad de la combinación a largo plazo.

En conclusión, este es el primer estudio que aporta evidencia que indica que la administración simultánea de ambos fármacos es segura y no se asocia a eventos adversos significativos. Sin embargo, se deberá validar estos resultados en otros estudios.

**CONFLICTO DE INTERESES**

C. Escobar ha recibido honorarios por conferencias por parte de Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo y Sanofi. J. L.

López-Sendón y J. L. Merino han recibido honorarios por consultoría o conferencias por parte de Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo y Sanofi.

Carlos Escobar<sup>a</sup>, Martín Arceluz<sup>a</sup>, Rosa Montes de Oca<sup>a</sup>, Ricardo Mori<sup>a</sup>, José Luis López-Sendón<sup>b</sup> y José Luis Merino<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Electrofisiología Robotizada, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correos electrónicos: [jlmerino@secardiologia.es](mailto:jlmerino@secardiologia.es), [jlmerino@arritmias.net](mailto:jlmerino@arritmias.net) (J.L. Merino).

On-line el 30 de septiembre de 2016

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
2. Roldán Rabadán I, Anguita Sánchez M, Marín F, et al. Current antiarrhythmic therapy for nonvalvular atrial fibrillation in Spain. Data from the FANTASIA Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:54-60.
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
4. Hohnloser SH. New pharmacological options for patients with atrial fibrillation: the ATHENA trial. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:479-481.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.
6. Barrios V, Escobar C. From clinical trials to clinical practice. Experience with rivaroxaban in the anticoagulant treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Semergen*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.01.016>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.023>  
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Selección de lo mejor del año 2016 en cardiología clínica: continuidad asistencial; relación entre cardiología y atención primaria



### Selection of the Best of 2016 in Clinical Cardiology: Continuum of Care; Relationship Between Cardiology and Primary Care

#### Sr. Editor:

Para reducir la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades cardíacas crónicas, es imprescindible una adecuada coordinación entre la cardiología y la atención primaria. Así, por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, se ha demostrado que asegurar una adecuada continuidad asistencial entre ambos ámbitos disminuye las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ya que permite la optimización del tratamiento médico y la identificación precoz de las descompensaciones<sup>1</sup>.

El paciente con cardiopatía isquémica crónica tiene un riesgo alto de nuevos eventos isquémicos. Aunque las unidades de rehabilitación cardíaca realizan una labor excelente con el paciente que ha sufrido un evento agudo, por las características propias de la atención primaria, es este ámbito desde donde se puede hacer una mejor prevención secundaria a largo plazo; por una parte, mediante los cambios en el estilo de vida y, por otra, asegurando que el paciente tome la medicación adecuada durante el seguimiento.

En un reciente estudio<sup>2</sup> que analizó los costes directos de los cuidados de salud, la pérdida de productividad y la incapacidad ajustada a los años de vida atribuibles a la inactividad física, se estimó, de manera conservadora, que en 2013 el sedentarismo se asoció con un coste para el sistema sanitario de aproximadamente 54.000 millones de dólares en todo el mundo, de los que el sector público pagó 31.000 millones. Además, el coste asociado a la pérdida de productividad como consecuencia de las muertes ocasionadas por la inactividad física alcanzó los 14.000 millones de dólares y la incapacidad ajustada por los años de vida, los 13 millones. La mayor parte de los costes ocurrieron en los países con mayores ingresos (el 81% de los costes de cuidados de la salud y el 60% de los costes indirectos). En consecuencia, el sedentarismo no solo se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular, sino también a un aumento muy marcado de los costes<sup>2</sup>. Por lo tanto, tanto desde cardiología como desde atención primaria se

debería insistir coordinadamente en los cambios en el estilo de vida.

Una insuficiente adherencia al tratamiento es una barrera importante en la prevención secundaria del paciente con cardiopatía isquémica. Aunque existen varios factores que podrían explicar esta falta de adherencia (trastorno crónico, en numerosas ocasiones la enfermedad cursa de manera asintomática o poco sintomática, copago farmacéutico, escasa concienciación de médicos y pacientes, etc.), sin duda la complejidad del tratamiento supone la causa más importante. Una escasa adherencia al tratamiento aumenta la morbimortalidad cardiovascular y los costes sanitarios. En este contexto, el empleo de policomprimidos (*polypill*) puede suponer una ventaja en determinados pacientes, como aquellos con antecedentes o alta probabilidad de falta de adherencia al tratamiento, pacientes que no estén bien controlados con dosis equipotentes y tengan problemas de adherencia, pacientes que estén bien controlados con los componentes individuales del policomprimido o los que tengan bastantes comorbilidades y, en consecuencia, se encuentren polimedcados. Por el contrario, el uso del policomprimido no estaría indicado para pacientes en los que se prevea que no se van a conseguir los objetivos terapéuticos recomendados por las guías de práctica clínica o al menos una aproximación razonable, así como aquellos con intolerancia o alergia a alguno de sus componentes. En España, está actualmente disponible un policomprimido compuesto por ácido acetilsalicílico (100 mg), atorvastatina (20 mg) y ramipril (2,5-10 mg)<sup>3</sup>.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es imprescindible para el paciente con fibrilación auricular. Los antagonistas de la vitamina K reducen eficazmente este riesgo y, de hecho, recientemente se ha demostrado que el riesgo de complicaciones de los pacientes con un adecuado control del INR es bajo<sup>4</sup>. Sin embargo, la realidad indica que en España, así como en los países de nuestro entorno, aproximadamente el 40% de los pacientes con fibrilación auricular no valvular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K en atención primaria tienen un control de la anticoagulación inadecuado<sup>5</sup>. Se ha demostrado que en los pacientes con fibrilación auricular no valvular los anticoagulantes orales de acción directa son al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica, pero con un mejor perfil de seguridad, sobre todo en el riesgo de hemorragias intracraneales. Además, al proporcionar una anticoagulación estable y predecible, no es necesario realizar controles periódicos de la anticoagulación. Desafortunadamente, en España